

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,  
Clinical Affective Neuroimaging Laboratory

# **Neuronale Netzwerkaktivität im Ruhezustand als Prädiktor für Interferenz-Suszeptibilität**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Florian Nicolas Götting  
aus Cloppenburg

Magdeburg 2019

## **Dokumentationsblatt**

### **Bibliographische Beschreibung:**

Götting, Florian Nicolas: Neuronale Netzwerkaktivität im Ruhezustand als Prädiktor für Interferenz-Suszeptibilität. -2019. -51 Bl., 14 Abb., 2 Tab.

### **Kurzreferat:**

In den Neurowissenschaften geht man aktuell davon aus, dass Gehirnfunktionen nicht allein einzelnen Gehirnregionen, sondern neuronalen Netzwerken zugeordnet werden können. Eine Methode der Bildgebung um derartige Netzwerke darzustellen, ist die Konnektivitätsanalyse von funktionellen Magnetresonanztomographie-Aufnahmen im Ruhezustand. Frühere Studien zeigten in diesem Zusammenhang eine stärkere Entkoppelung der Aktivität von zwei Gehirnetzwerken, dem Salienz- und dem Default-Mode-Netzwerk bei Patienten mit pathologisch kompromittierter Aufmerksamkeit im Rahmen eines Aufmerksamkeits-Defizits-Hyperaktivitäts-Syndroms. In der hier beschriebenen Studie wurde analysiert, inwiefern die Interaktion zwischen dem Salienz- und Default-Mode-Netzwerk, mit der Interferenz-Suszeptibilität gegenüber salienten Stimuli, einem Maß für Ablenkbarkeit, bei gesunden männlichen Probanden korreliert. Zur Bestimmung der Interferenz-Suszeptibilität führten die Probanden einen Test durch, in welchem ihnen Stimuli unterschiedlicher Salienz als Distraktoren gezeigt wurden, während sie die Aufgabe erhielten in möglichst kurzer Zeit einen auditorischen Stimulus zu klassifizieren. Es zeigte sich eine signifikant verminderte funktionelle Dissoziation zwischen jeweils einer Region des Salienz- und des Default-Mode-Netzwerks bei Probanden mit erhöhter Interferenz-Suszeptibilität gegenüber hochsalienten Stimuli. Dieses Ergebnis untermauert die Bedeutung der Interaktion dieser beiden Netzwerke für die Aufmerksamkeits-Funktion. So könnte zum Beispiel versucht werden, die Interaktion dieser beiden neuronalen Netzwerke im Rahmen eines Neurofeedback-Trainings zu modulieren und neue Therapieansätze für psychiatrische Erkrankungen, welche mit einem Aufmerksamkeits-Defizit einhergehen, zu entwickeln.

### **Schlüsselwörter:**

fMRT im Ruhezustand, funktionelle Konnektivität, Netzwerk-Analyse, Salienz Netzwerk, Default Mode Netzwerk, Aufmerksamkeit, Salienz, Interferenz-Suszeptibilität, Ablenkbarkeit

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	II
Tabellenverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	III
1. Einführung.....	1
1.1. Neuronale Netzwerke und funktionelle Konnektivität im Ruhezustand .....	1
1.2. Bewusstsein, Aufmerksamkeit, Salienz und Interferenz-Suszeptibilität .....	7
1.3. Neuronale Netzwerkaktivität im Ruhezustand zwischen SN und DMN in bisherigen Arbeiten .....	9
1.4. Bisherige Möglichkeiten ein Aufmerksamkeits-Defizit festzustellen und zu quantifizieren	17
1.5. Fragestellung und Hypothese .....	18
2. Material und Methoden .....	19
2.1. Stichprobe.....	19
2.2. fMRT-Aufnahme im Ruhezustand .....	19
2.3. Prozessierung der im Ruhezustand aufgezeichneten fMRT-Daten .....	20
2.4. Bewertung der Aufmerksamkeits-Interferenz mittels AMST .....	21
2.5. AMST Auswertung .....	23
2.6. Korrelationsanalyse zwischen funktionellen Konnektivitäten in den fMRT Ruhezustands- Messungen und AMST-Ergebnissen .....	24
3. Ergebnisse .....	25
3.1. Analyse der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand.....	25
3.2. Statistische Auswertung des AMSTs .....	26
3.3. Korrelation zwischen funktioneller Konnektivität und AMST Ergebnissen.....	27
4. Diskussion .....	30
4.1. Hypothese .....	30
4.2. Methodische Einschränkungen.....	32
4.3. Allgemeine Schlussfolgerungen, mögliche weiterführende Untersuchungen, Nutzen der Untersuchungen.....	34
5. Zusammenfassung.....	35
Literaturverzeichnis .....	36
Danksagungen .....	46
Ehrenerklärung .....	48
Darstellung des Bildungsweges.....	49
Publikationen.....	51

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Angloamerikanisch	Deutsch/Erklärung
ADHS		Aufmerksamkeits-Defizit und Hyperaktivitäts Syndrom.
AMST	<i>Attention Modulation by Salience Task.</i>	Test zur Aufmerksamkeits-Modulation durch Salienz.
CEN	<i>Central Executive Network.</i>	Zentrales exekutives Netzwerk.
CSF	<i>Cerebro Spinal Fluid.</i>	Cerebrospinale Flüssigkeit.
dACC	<i>dorsal Anterior Cingulate Cortex.</i>	Dorsaler anteriorer cingulärer Kortex.
DMN	<i>Default Mode Network.</i>	Default Mode Netzwerk.
EEG		Elektroenzephalographie.
fMRT		Funktionelle Magnetresonanztomographie.
FWE	<i>Family Wise Error.</i>	Wahrscheinlichkeit, mindestens eine der Testhypothese fälschlicherweise abzulehnen bei multiplen Hypothesen.
GSR	<i>Global Signal Regression.</i>	Globale Signal Regression: Verfahren zur Varianz-Korrektur durch Regression des mittleren globalen Signals.
HS1, HS2		Reaktionszeiten zum Ton 1 und 2 bei hochsalienten (HS) Bilder-Konditionen im AMST.
IAPS	<i>International Affective Picture System.</i>	Sammlung normierter emotionaler Stimuli (Farbfotografien) für die experimentelle Erforschung von Emotion und Aufmerksamkeit entwickelt und vertrieben durch das Center for Emotion and Attention der University of Florida
NS1, NS2		Reaktionszeiten zum Ton 1 und 2 bei niedrigsalienten (NS) Bilder-Konditionen im AMST.
ROI	<i>Region of interest.</i>	Region von besonderem Interesse (fMRT-Konnektivitätsanalyse).

SN	<i>Saliience Network.</i>	Salienz Netzwerk.
TCI	<i>Temperament und Character Inventory.</i>	240 Items umfassender Persönlichkeits-Fragebogen basierend auf Cloningers psychobiologischen Modell zu Temperament und Charakter.
TE	<i>Time of Echo.</i>	Echozeit (fMRT).
TR	<i>Time of Repitition.</i>	Repititionszeit (fMRT).
VEN		Von-Economo-Neuronen: Große Projektionsneuronen mit besonderem Aufbau, welche bisher nur in Arten von Lebewesen entdeckt wurden, die zu komplexeren kognitiven Fähigkeiten fähig sind und sehr konzentriert in Strukturen des SN vorkommen.
WM	<i>White Matter.</i>	Weiße Substanz.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele für bisherige Studien, welche sich mit SN, DMN und deren Interaktion befassen. .....	14
Tabelle 2: Anteil der falschen und zu spät abgegebenen Antworten der Probanden für hoch- und niedrigrisaliante Bilder von allen Antworten.....	26

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Älteste bekannte westliche Illustration der Gehirnfunktion aus dem 11. Jahrhundert.....	1
Abbildung 2: Erste bekannte überlieferte Illustration aus dem 13. Jahrhundert in welcher Verbindungen zwischen den einzelnen funktionellen Bereichen des Gehirns eingezeichnet sind, angelehnt an das von Herophilus von Alexandria und Galen postulierte Ventrikelsystem.. .....	2

Abbildung 3: Topographische Übersicht über das Saliensnetzwerk (SN) und Default-Mode-Netzwerk (DMN) .....	6
Abbildung 4: Topographische Übersicht über das Central Executive Network (CEN).....	9
Abbildung 5: Das „Triple Network Model“ von Menon (Menon 2011).....	10
Abbildung 6: Von Butti et al. 2013 präsentiertes Schema des Triple-Network-Modells mit besonderer Hervorhebung der Rolle des SN und weitere Untergliederung der dort beteiligten Regionen. ....	11
Abbildung 7: Ergebnis aus der Studie von Castellanos et al. 2008, in welcher eine ADHS-Gruppe gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe eine signifikant weniger niedrige funktionelle Konnektivität zwischen dACC und Precuneus zeigte. ....	12
Abbildung 8: Dorsaler anteriorer cingulärer Kortex (engl. dorsal anterior cingulate cortex, dACC) als Seed Region von besonderem Interesse (engl. seed region of interest, seed ROI) für die funktionelle Konnektivitätsanalyse. ....	21
Abbildung 9: AMST Paradigma mit jeweils einem Beispielabschnitt mit einem hoch- und niedrigsalienten Distraktor-Foto.....	23
Abbildung 10: Positive und negative funktionelle Konnektivitäten des dACC im Ruhezustand. ....	25
Abbildung 11: Darstellung der normalisierten mittleren Reaktionszeiten im Balkendiagramm mit Standardabweichung zu den jeweiligen Zeitpunkten der Tonpräsentation während niedrig- und hochsalienter Distraktor-Fotos .....	27
Abbildung 12: Signifikante positive Korrelation zwischen der funktionellen Konnektivität des dorsalen anterioren cingulären Kortex (dACC) zum Precuneus im Ruhezustand und der Interferenz-Suszeptibilität .....	28
Abbildung 13: Zuordnung der funktionellen Konnektivität der Probanden zu ihrer jeweiligen normalisierten mittleren Reaktionszeit im AMST zum Zeitpunkt HS1 im Punktediagramm und entsprechende lineare Regression unter Einschluss von Ausreißern.....	29
Abbildung 14: Wie Abbildung 13, hier unter Ausschluss von Ausreißern. ....	29

# 1. Einführung

## 1.1. Neuronale Netzwerke und funktionelle Konnektivität im Ruhezustand

Der Weg ist das Ziel. Dieses Sprichwort, welches von dem chinesischen Philosophen Konfuzius stammen soll, lässt sich gut auf das aktuelle Bild der Neurowissenschaften über die Funktion des Gehirns übertragen. Die Funktion des Gehirns zu verstehen und einzelnen Gehirnarealen bestimmte Funktionen zuzuschreiben, war seit jeher das Ziel in den Neurowissenschaften (Ulmer & Jansen 2010). Lange Zeit wurde versucht einzelnen Gehirnregionen komplette Funktionen zuzuschreiben, was sich schon in den ersten mittelalterlichen Illustrationen des menschlichen Gehirns zeigte (Abbildung 1).

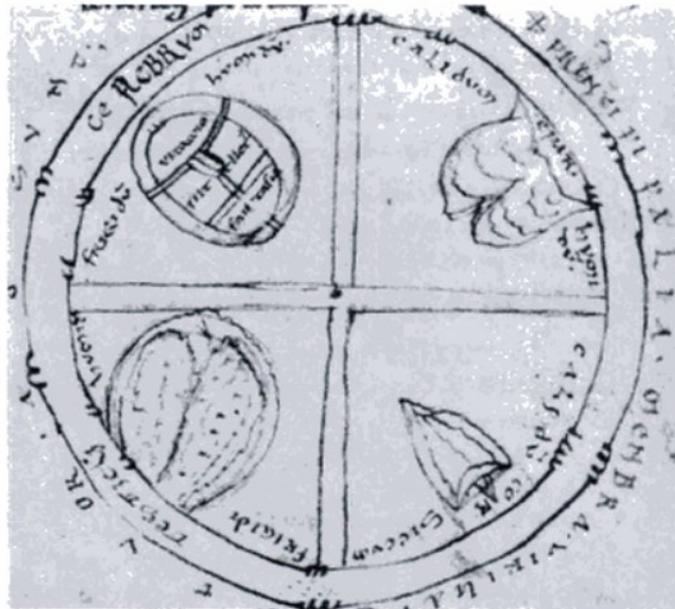


Abbildung 1: Älteste bekannte westliche Illustration der Gehirnfunktion aus dem 11. Jahrhundert. In einem Kreis werden die damals als vier Hauptorgane des menschlichen Körpers angesehenen Organe dargestellt. Im Uhrzeigersinn von 12 Uhr beginnend seien dieses Leber, Herz, Hoden und Gehirn. Beim Gehirn sind die Schädelsuturen eingezeichnet, welche das Gehirn in Bereiche mit Funktionen unterteilen: Vorstellungsvermögen, Rationalität und Gedächtnis (Clarke & Dewhurst 1996).

Bereits Menschen wie Herophilus von Alexandria und Galen gingen im 2./3. Jahrhundert vor Christus mit ihrer Vorstellung von einem Ventrikelsystem jedoch davon aus, dass es Verbindungen zwischen einzelnen funktionellen Bereichen des Gehirns gibt (Abbildung 2) (Catani et al. 2013).

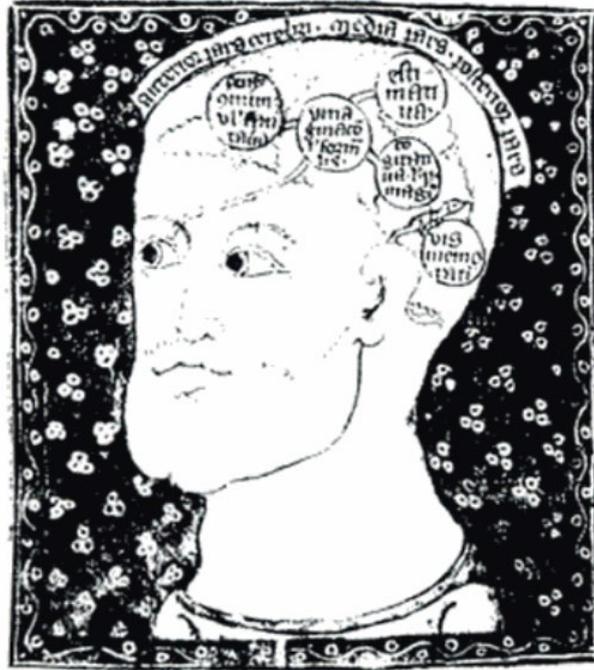


Abbildung 2: Erste bekannte überlieferte Illustration aus dem 13. Jahrhundert, in welcher Verbindungen zwischen den einzelnen funktionellen Bereichen des Gehirns eingezeichnet sind, angelehnt an das von Herophilus von Alexandria und Galen postulierte Ventrikelsystem. Kognitive Prozesse entstünden durch den Fluss des Geistes von einer „Zelle“ zu einer anderen der insgesamt 5 Zellen (Clarke & Dewhurst 1996; Catani et al. 2013).

Philosophen waren mit ihren auf makroskopischen anatomischen Beobachtungen des menschlichen Gehirns fußenden Vorstellung bereits nah an der aktuell angenommenen Vorstellung von der Funktion des menschlichen Gehirns. Im Laufe der Zeit konnte durch die interdisziplinäre Forschung und zahlreiche neue Methoden dieses Konstrukt jedoch deutlich ausdifferenziert und auf mikroskopische Ebene erweitert werden. Wie auch in der menschlichen gesellschaftlichen Geschichte allgemein war nach dem anfänglich makroskopisch gewonnen Überblick eine Entwicklung zur Spezialisierung zu beobachten und es fand eine funktionelle Segregation des Gehirns statt (Broca 1865; Wernicke 1906; Knösche 2009). Methodisch ist eine solche Parzellierung eines großen Ganzen und die Erforschung einzelner Strukturen in der Regel zunächst unabdingbar. Einzelne Strukturen existieren jedoch nie für sich allein, sondern interagieren mit anderen Entitäten. So steht als nächster Schritt mit mehr Erkenntnis über die einzelnen Strukturen eines großen Ganzen und mit methodischem Fortschritt eine funktionelle Integration im Fokus, so auch in der Gehirnforschung (Goldstein 1942; Lashley 1950; Mesulam 1990; Mesulam 1998; Fuster 2006). In diversen gesellschaftlichen Bereichen rückt zunehmend die Betrachtung der Netzwerkebene in den Mittelpunkt, z. B. bei sozialen Netzwerken, Telekommunikations-/IT-Netzwerken und auch neuronalen Netzwerken. Mit den nach aktuellen Analysen durchschnittlich ca. 86 Milliarden Neuronen, ebenso viel modifizierenden nichtneuronalen

Zellen im Gehirn (Azevedo et al. 2009) und einem Vielfachen an interneuronalen Verbindungen, stellt das neuronale Netzwerk des menschlichen Gehirns die Forschung damit vor keine kleine Aufgabe. Internationale Großprojekte, welche sich der Herausforderung annehmen dieses Netzwerk bis ins Detail zu verstehen, sind z. B. das *Human Connectome Project* (<https://www.humanconnectome.org>) und das *Human Brain Project* (<https://www.humanbrainproject.eu>). Doch auch viele weitere aktuelle neurowissenschaftliche Studien, welche nicht im Rahmen derartiger Projekte organisiert sind, befassen sich aktuell mit der Erforschung dieser Netzwerke und nicht mehr mit ausschließlich einzelnen Strukturen. Denn zurückgeschaut auf die Umdeutung des zu Beginn genannten Sprichworts nach Konfuzius kann der Mensch viele Ziele/Entitäten gut definiert und erforscht haben. Der Weg zu diesen Zielen/Entitäten, bzw. deren Konnektivität und Interaktion spielt jedoch eine entscheidende Rolle. Ohne eine genaue Betrachtung und Kenntnis über die Wege und Interaktionsmöglichkeiten einzelner Ziele ist kein einziges Ziel jemals erreichbar, bzw. im übertragenen Sinne ist ohne die Netzwerkverbindungen ein Neuron einzeln betrachtet für kognitive Funktionen mit nur sehr geringer Bedeutung.

Neuropsychiatrische Forschung bedient sich verschiedener Methoden um neuronale Netzwerke und dessen Funktion immer besser zu verstehen. So sind als Teilbereiche z. B. zu nennen die Psychologie (Phänomenologie inklusive Neuropsychologie und Psychopathologie), die Genetik, die Neurochemie (inklusive Molekularbiologie und Tiermodellen) und das breite Feld der strukturellen und funktionellen Bildgebung (Schneider & Fink 2013).

1973 wurde der Grundstein für eine heutzutage weit ausdifferenzierte und insbesondere in der Medizin viel genutzte Bildgebungstechnik gelegt: Die Magnetresonanztomographie (Lauterbur 1973; Mansfield & Grannell 1973). Aufgrund der mittlerweile extremen Weite und Ausdifferenzierung dieses Feldes soll an dieser Stelle nur ein kurzer Überblick über die Grundprinzipien der Magnetresonanztomographie, insbesondere der für diese Arbeit genutzten funktionellen Magnetresonanztomographie im Ruhezustand gegeben werden. Wie der Name „Magnetresonanztomographie“, oder oft auch Kernspintomographie genannt, bereits aussagt, handelt es sich um eine Schnittbildgebung (Tomographie) welche den Magnetresonanzeffekt nutzt, um die Verteilung von Atomkernspins räumlich darzustellen. Dazu werden Kernspins im Gewebe mit einem starken Magnetfeld polarisiert und nach Stimulation mit einem Radiofrequenzpuls emittieren sie die absorbierte Energie kohärent als messbares Signal. Mithilfe der Überlagerung räumlich variierender Magnetfelder lässt sich anschließend der Emissionsort bestimmen und ein Bild mithilfe einer Fourier-Transformation errechnen. Der Kontrast entsteht letztlich durch die unterschiedlichen Gewebeeigenschaften, wie z. B. der Protonendichte. In aktivem neurona-

len Gewebe nimmt der Blutfluss zu und es verändern sich demnach dessen magnetische Eigenschaften. Dieses stellt den sogenannten BOLD (*engl. blood oxygenation level dependent*)-Kontrastmechanismus dar. In einer Aktivierungsphase des neuronalen Gewebes strömt sauerstoffreiches Blut mit einer hohen Konzentration an Oxyhämoglobin ein und es kommt zu einer relativen Abnahme des Desoxyhämoglobins. Aufgrund unterschiedlicher paramagnetischer Eigenschaften von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin, wird die Magnetfeldhomogenität in der Umgebung der Blutgefäße gestört, was mithilfe der Magnetresonanztomographie detektiert werden kann. Das Blut kann somit als eine Art körpereigenes Kontrastmittel in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) verwendet werden, um neben der strukturellen Gewebestruktur auch eine funktionelle Zuordnung der Aktivität des jeweiligen Gewebes über die Zeit zu ermöglichen. Wird, während der Proband festgelegte Aufgaben erledigt, eine Magnetresonanztomographie-Aufnahme durchgeführt, lassen sich mithilfe statistischer Analysen somit Aussagen darüber treffen, bei welchen kognitiven Prozessen welche Gehirnstrukturen besonders aktiv oder inaktiv sind. Doch auch im sogenannten Ruhezustand, das heißt ohne spezifische Aufgaben, ruht vitales Gehirngewebe niemals komplett und zeigt eine Aktivitätsmusterverteilung, welche sich mithilfe der fMRT messen lässt. Man spricht dann von der fMRT im Ruhezustand, bzw. *resting-state fMRT*. Per definitionem erfolgt hier keine Korrelation der jeweiligen Gewebeaktivitäten mit externen Reizen oder expliziten Aufgaben des Probanden. Stattdessen wird im Ruhezustand die Aktivitätsverteilung des Gewebes über die Zeit aufgezeichnet und anschließend berechnet, an welchen Lokalisationen im Gehirn Gewebe gleichzeitig über die Zeit aktiv ist (funktionelle Konnektivität; Aertsen et al. 1989; Friston et al. 1993; van den Heuvel & Pol 2010; Bressler & Menon 2010) oder auch wo Gewebe meistens inaktiv ist, wenn sich an anderen Stellen Gewebeaktivität zeigt (funktionelle Dissoziation). Somit konnten im Ruhezustand verschiedene neuronale Netzwerke im Gehirn identifiziert werden (Damoiseaux et al. 2006; van den Heuvel & Pol 2010; Menon 2011). Bei jedem Individuum zeigt sich eine unterschiedlich ausgeprägte funktionelle Konnektivität/Dissoziation zwischen den Netzwerken aber auch zwischen Strukturen innerhalb der jeweiligen Netzwerke. Netzwerke, welche im Ruhezustand aktiv sind, werden oft auch als Netzwerke intrinsischer Konnektivität (*intrinsic connectivity networks*) bezeichnet (Seeley et al. 2007) und es konnten zahlreiche dieser Netzwerke mithilfe der Analyse von funktioneller Konnektivität im Ruhezustand identifiziert werden. Beispiele für zwei große Netzwerke sind das Salienz-Netzwerk (SN) (Seeley et al. 2007) und das Default-Mode-Netzwerk (DMN) (Raichle et al. 2001).

Das SN (Abbildung 3) ist mit Kernbereichen in dem dorsalen anterioren cingulären Cortex (dACC) und orbitalen fronto-insulären Cortices verankert (Dosenbach et al. 2006; Seeley et al.

2007; Sridharan et al. 2008; Taylor et al. 2009). Regionen aus dem SN zeigen gewöhnlich eine erhöhte Aktivität während Aufgaben, die Aufmerksamkeit bezüglich salienten Stimuli erfordern. Man nennt sie daher „*task-positive*“ Regionen. Als Hauptfunktion wird dem SN die Detektion salienter externer Stimuli und salienter mentaler Ereignisse sowie die anschließende Zuweisung entsprechender mentaler Ressourcen zur weiteren Prozessierung in anderen Netzwerkstrukturen zugeschrieben (Menon & Uddin 2010; Menon 2011; Chen et al. 2015; Cai et al. 2016; Cai et al. 2017). Eine entscheidende Rolle zur Erklärung der Funktion des SN, auch als Schaltstelle zwischen/zu anderen Netzwerken wie dem DMN (siehe auch 1.3) könnte sogenannten Von Economo Neuronen (VEN) zugeschrieben werden (Butti et al. 2013). Vor allem Strukturen des SN enthielten hohe Konzentrationen dieser Art von Projektionsneuronen, welche bisher nur in Arten von Lebewesen entdeckt wurden, die zu komplexeren kognitiven Fähigkeiten fähig sind (Fischer et al. 2016). VENs wird angesichts bisheriger Studien eine wichtige Rolle bei kognitiven Funktionen im Rahmen sozialer Interaktion, Intuition, Bewusstsein und emotionaler Prozessierung und dementsprechend in der Entstehung einiger neuropsychiatrischer Erkrankungen zugeschrieben (Brüne et al. 2011; Butti et al. 2013; Fischer et al. 2016; González-Acosta et al. 2018), wie zum Beispiel Demenz (Santillo et al. 2013; Gefen et al. 2018), Autismus (Allman et al. 2005; Uppal et al. 2014) und Schizophrenie (White et al. 2010; Krause et al. 2017).

Das DMN (Abbildung 3) besteht aus dem posterioren cingulären Cortex/Precuneus, medialen frontalen und inferioren parietalen Regionen (Raichle et al. 2001; Greicius et al. 2003; Raichle & Snyder 2007; van den Heuvel & Pol 2010). Regionen aus dem DMN zeigen gewöhnlich eine verminderte Aktivität bis Deaktivierung während Aufgaben, die Aufmerksamkeit bezüglich salienter Stimuli erfordern, sodass man sie im Gegensatz zu „*task-positiven*“ Regionen wie denen aus dem SN als „*task-negative*“ Regionen bezeichnet. Das DMN ist das erste ICN, welches mithilfe von funktioneller Konnektivitätsanalyse im Ruhezustand entdeckt wurde. Hauptfunktionen werden dem DMN bei selbstbezogener kognitiver Aktivität zugeordnet (Qin & Northoff 2011; Dastjerdi et al. 2011; Menon 2011), inklusive autobiographischen (Spreng et al. 2008), sozialen (Amodio & Frith 2006) und Gedächtnis-Funktionen (Binder et al. 2009; Sestieri et al. 2011; Vannini et al. 2011). Veränderungen in der Konnektivität des DMN wurden bei psychiatrischen Erkrankungen wie ADHS, Autismus, Depression, Angsterkrankungen, Epilepsie, Schizophrenie und Demenz festgestellt (Broyd et al. 2009; Menon 2011; Whitfield-Gabrieli & Ford 2012; Padmanabhan et al. 2017).

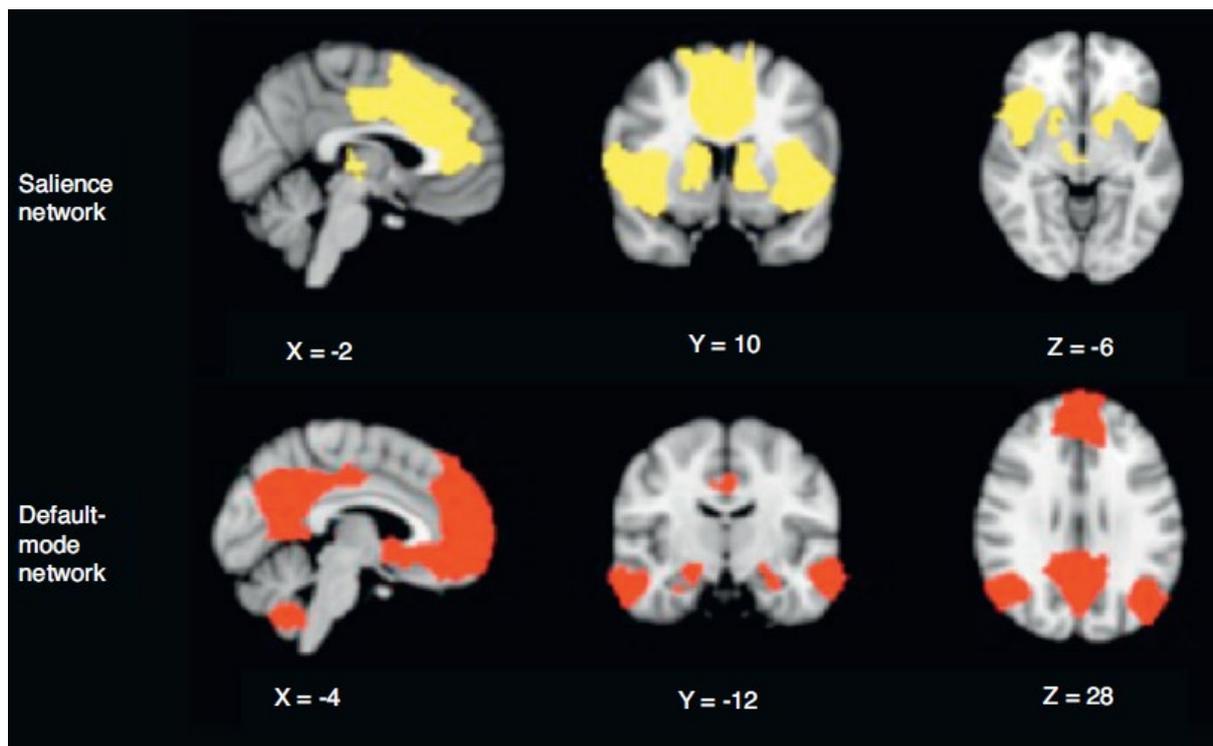


Abbildung 3: Topographische Übersicht über das Salienz-Netzwerk (SN) und Default-Mode-Netzwerk (DMN). Das SN ist ein cingulär-frontal-operculäres System mit Kernstrukturen im dorsalen anterioren cingulären Kortex und fronto-insulären Kortex. Das DMN besitzt Kernstrukturen im Bereich des posterioren cingulären Kortex (PCC)/Precuneus und medialen präfrontalen Kortex (mPFC). Abbildung aus (Menon 2011).

Eine Antikorrelation in der Aktivität dieser Netzwerke wurde sowohl für Messungen während Aufgaben wie auch für Messungen im Ruhezustand beobachtet (Fox et al. 2009). In der Studie dieser Promotionsarbeit wurde der Fokus auf die Korrelation von SN- und DMN-Interaktion im Ruhezustand mit Interferenz-Suszeptibilität, also einem Maß für ein Aufmerksamkeits-Defizit gelegt. Um die Begriffe Interferenz-Suszeptibilität und auch in diesem Zusammenhang wichtigen Begriff der Salienz richtig verstehen und einordnen zu können, ist es zunächst notwendig, sich mit dem Begriff der Aufmerksamkeit und für dessen Definition auch mit dem Begriff des Bewusstseins zu beschäftigen.

## 1.2. Bewusstsein, Aufmerksamkeit, Salienz und Interferenz-Suszeptibilität

Schon seit der Zeit vor Christus versuchen sich Philosophen an der Definition und Erklärung des Begriffs „Bewusstsein“. Sowohl Definition als auch Erklärung befinden sich in stetigem Wandel, zumal der Begriff Bewusstsein in unterschiedlichen Zusammenhängen verwendet werden kann (Pontes & Northoff 2013). So werden in dem Artikel zum Thema Bewusstsein von Metzinger in der von Sandkühler herausgegebenen Enzyklopädie Philosophie fünf verschiedene Verwendungsweisen des Bewusstseinsbegriffs unterschieden (Metzinger 2010):

1. Der Wachseinszustand einer Person, Vigilanz (in der Lage sein, Reize aufzunehmen, sich zu orientieren, flexibel darauf zu reagieren).
2. Der Bezug von Personen auf Objekte des Wahrnehmens und des Denkens (Bewusstsein von etwas, Aufmerksamkeit auf äußere Objekte oder innere Körperzustände).
3. Die Eigenschaft mentaler Zustände (Inhalte sind für rationales Denken und zur Verhaltenskontrolle verfügbar oder die Möglichkeit Kenntnis von ihren Erlebnisqualitäten nehmen und erfahren zu können).
4. Die Aufmerksamkeit auf die eigenen mentalen Zustände.
5. Das begrifflich strukturierte und reflexiv verfasste Selbstbewusstsein von sich als identischer Person mit bestimmten Überzeugungen, Absichten, etc.

Bereits in zweier dieser Definitionen fiel der Begriff „Aufmerksamkeit“ und ebenso wie der Begriff des Bewusstseins ist der Begriff der Aufmerksamkeit nicht einfach fassbar. Aufgrund der aktuellen Studienlage wird aber davon ausgegangen, dass Bewusstsein und Aufmerksamkeit weitestgehend unabhängig voneinander sind (Haladjian & Montemayor 2016). Demnach laufen zum Beispiel bei Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsprozessen zwar überlappende aber prinzipiell unterschiedliche Gehirnprozesse ab (Lamme 2004; Koch & Tsuchiya 2007; Koch & Tsuchiya 2012). Allgemein wird Aufmerksamkeit oft definiert als die Zuweisung von beschränkten Bewusstseinsressourcen auf Bewusstseinsinhalte (wie z. B. Wahrnehmung Umwelt, eigenes Verhalten, Handeln, Gedanken, Gefühle) und Konzentration als Maß für Intensität und Dauer der Aufmerksamkeit herangezogen. Allerdings nimmt diese Definition wieder an, dass wenn Aufmerksamkeit auf ein Objekt gerichtet wird, auch automatisch ein Bewusstsein gegenüber diesem Objekt bestünde. Korrekter ist aktuell die Definition, dass Aufmerksamkeit der Mechanismus des Gehirns ist, selektiv Informationen aus sensorischen Quellen und Gedächtnisquellen zu prozessieren (Haladjian & Montemayor 2016). Aufmerksamkeit hat einen funktionalen Charakter, während Bewusstsein einen phänomenalen Charakter hat (Montemayor &

Haladjian 2015). Der Ausrichtung der Aufmerksamkeit lässt sich über zwei Wege der Prozessierung beeinflussen: Einerseits über den Weg der reizinduzierten Vereinnahmung (*bottom-up* Prozessierung, äußerer Einfluss überwiegt), wobei externe Objekte oder interne mentale Inhalte, die hinsichtlich bestimmter Merkmale salient sind, unabhängig von den Zielen der wahrnehmenden Person die Aufmerksamkeit auf sich ziehen. Andererseits über den Weg der zielgesteuerten Wahl (selektive Aufmerksamkeit, *top-down* Prozessierung, innerer Einfluss überwiegt), wobei die wahrnehmende Person aufgrund ihrer Ziele oder aktuellen Motivation bestimmten Entitäten Aufmerksamkeit schenkt. Beide Prozesse laufen in der Regel parallel ab, wobei der Prozess der reizinduzierten Vereinnahmung etwas früher als der Prozess der zielgesteuerten Wahl beginnt (Corbetta & Shulman 2002; Connor et al. 2004).

Salienz kann im Sinne der reizinduzierten Vereinnahmung nun als das Maß einer Entität oder mentaler Inhalte gegenüber einem Individuum definiert werden, in dem es vermag Aufmerksamkeit auf sich zu lenken. Durch das Hervorstechen eines salienten Reizes (z. B. Objekt, Person, mentaler Inhalt wie z. B. Gedächtnisinhalt) aus seinem Kontext ist dieser der Aufmerksamkeit leichter zugänglich als ein weniger salienter Reiz. Die Salienz eines Reizes ist unter anderem abhängig von seiner Intensität, seiner Neuigkeit, seiner Bedürfnis-Relevanz (biological need) und seiner ökologischen Validität (Lieferung relevanter Informationen) (Redgrave et al. 1999; Zink et al. 2003).

Interferenz-Suszeptibilität gegenüber salienten Stimuli als Eigenschaft eines Individuums stellt ein Maß für die Prädisposition dar, dass vermehrt über den Weg der reizinduzierten Vereinnahmung eine Beeinflussung der Aufmerksamkeit erfolgt, entsprechend einem Aufmerksamkeits-Defizit. Interferenz-Suszeptibilität kann also als ein Maß für ein Aufmerksamkeits-Defizit angesehen werden: Ein Maß der Unfähigkeit sich auf eine Sache zu konzentrieren. Blickt man auf die Definition von Aufmerksamkeit zurück, stellt Interferenz-Suszeptibilität ein Defizit im Mechanismus des Gehirns dar, selektiv Informationen aus sensorischen Quellen und Gedächtnisquellen zu prozessieren, aufgrund der erhöhten Ablenkbarkeit eines Individuums durch saliente Stimuli. Mit der Interferenz-Suszeptibilität wird in dieser Studie nicht indirekt über die Messung der Aufmerksamkeits-Fähigkeit ein Rückschluss auf ein Aufmerksamkeits-Defizit gezogen, sondern es erfolgt eine direkte Messung eines Aufmerksamkeits-Defizits über die Messung der Interferenz-Suszeptibilität. Ein Aufmerksamkeits-Defizit stellt neben Impulsivität und Hyperaktivität zum Beispiel ein wichtiges Symptom bei dem Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) sowie bei diversen anderen psychiatrischen Erkrankungen dar. Aber auch im physiologischen Zustand zeigen Kinder zum Beispiel eine höhere Interferenz-Suszeptibilität als Erwachsene (Durston et al. 2003). Ein Aufmerksamkeits-Defizit lässt sich aktuell

nur über psychologische Testungen mit entsprechenden Einschränkungen insbesondere im Gütekriterium der Objektivität diagnostizieren. Dies ist ein Grund, weshalb versucht wird morphologische und funktionelle Korrelate in der Bildgebung zu detektieren, um die Genese des Aufmerksamkeits-Defizits besser erklären, diagnostizieren und neue Therapieansätze finden zu können.

### 1.3. Neuronale Netzwerkaktivität im Ruhezustand zwischen SN und DMN in bisherigen Arbeiten

Die Erforschung der neuronalen Netzwerkaktivität hat bereits einige Erkenntnisse zur Entstehung, bzw. Psychopathologie kognitiver und affektiver Dysfunktion bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen hervorgebracht (Menon 2011). Menon arbeitete in einem Review insbesondere drei große Gehirnnetzwerke mit besonderer Bedeutung für kognitive und affektive Funktion und Dysfunktion heraus. Neben dem in der hier dargestellten Studie betrachteten SN und DMN spielen zusätzlich das *Central Executive Network* (CEN) eine wichtige Rolle. Das CEN (Abbildung 4) ist frontoparietal lokalisiert. Eine besondere Bedeutung für das CEN wird aktuell für höhere kognitive Funktionen, wie zum Beispiel in der Kontrolle von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, sowie in der Entscheidungsfindung bei zielgerichteten Verhalten und der Problemlösung gesehen.

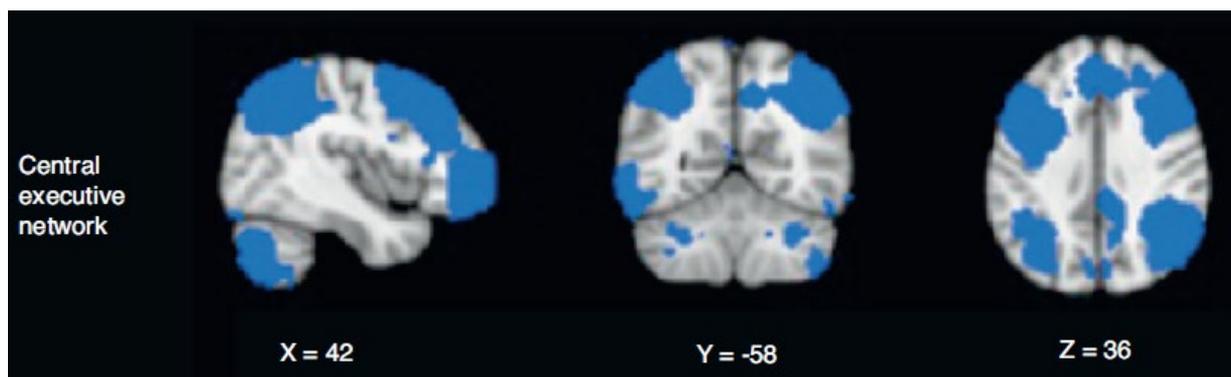


Abbildung 4: Topographische Übersicht über das Central Executive Network (CEN). Das CEN ist hauptsächlich frontoparietal lokalisiert mit Kernstrukturen in den Bereichen von dorsolateralem präfrontalem Kortex (dlPFC) und lateralem posteriorparietalem Kortex (PPC). Abbildung aus (Menon 2011).

Menon stellte in seinem Drei-Netzwerk-Modell („*Triple Network Model*“) die Hypothese auf, dass sich über Dysfunktionen innerhalb dieser Netzwerke und Fehlregulationen zwischen diesen Netzwerken viele große neurologische und psychiatrische Erkrankungen weiter erforschen und erklären ließen (Abbildung 5).

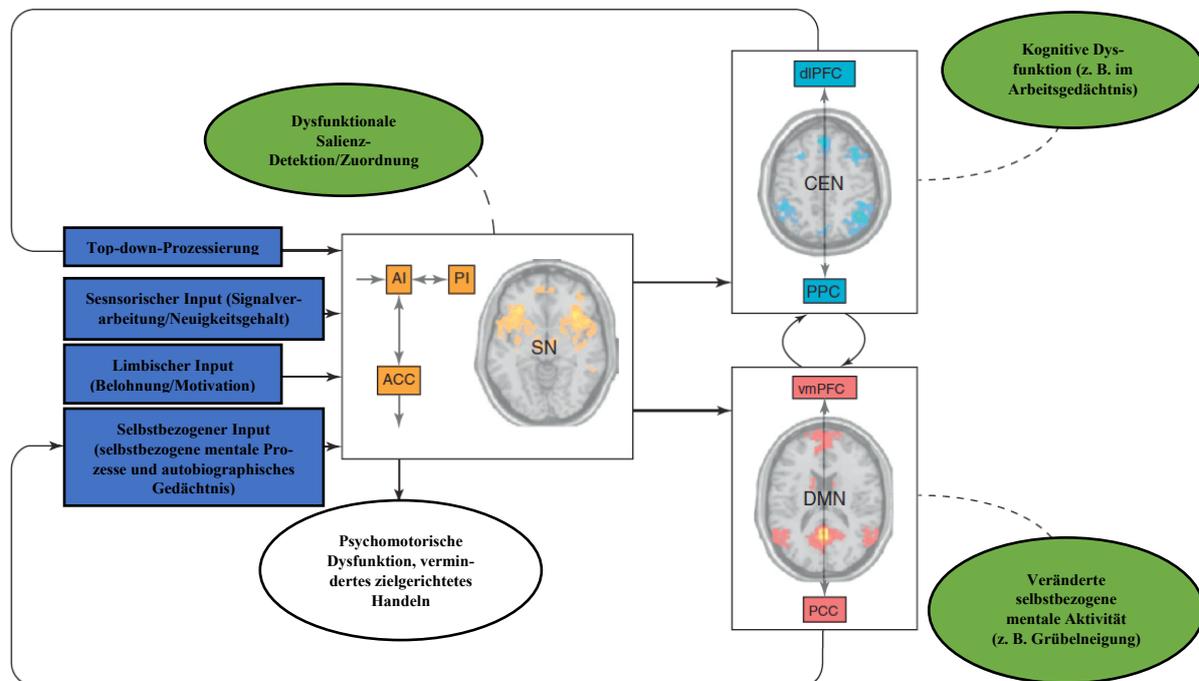


Abbildung 5: Das „*Triple Network Model*“ von Menon (Menon 2011). Dargestellt sind die drei Netzwerke Salienz-Netzwerk (SN), Default-Mode-Netzwerk (DMN) und Central Executive Netzwerk (CEN) mit jeweils Kernregionen und deren Interaktionen, interne/externe Beeinflussungsfaktoren und aus veränderter Konnektivität mögliche veränderte kognitive und affektive Funktionen. Schwach ausgeprägte Salienz-Detektion und Zuordnung von zielrelevanten externen Stimuli und internen mentalen Ereignissen von und zu dem SN spielen eine wichtige Rolle in der Psychopathologie vieler psychiatrischer und neurologischer Erkrankungsbilder. Eine Fehlfunktion im SN könne auf der einen Seite kognitive Funktionen über Beeinflussung der Konnektivität im CEN negativ beeinflussen und/oder über Beeinflussung der DMN-Konnektivität zu veränderter selbstbezogener mentaler Aktivität, wie zum Beispiel Grübelneigung, führen. Kompromittierte Salienz-Verarbeitung hänge von mindestens vier internen oder externen Input-Faktoren ab, nämlich sensorischem (Signalverarbeitung, Feststellung des Neuigkeitsgehalts), limbischen (Belohnung, Motivation) und selbstbezogenem Input (selbstbezogene mentale Prozesse und autobiographisches Gedächtnis) sowie von top-down-Prozessierung z. B. aus dem CEN in das SN. Über den ACC würden dann unter anderem psychomotorische Dysfunktion und vermindertes zielgerichtetes Handeln angestoßen. Modifizierte Abbildung aus (Menon 2011).

Die Aktivität dieser drei Netzwerke sei bereits im Zusammenhang mit vielen kognitiven, aber auch affektiven Funktionen mit bisher konsistenten Ergebnissen erforscht worden. Insbesondere die inadäquate Zuordnung von Salienz und Salienz-Prozessierung über das SN spiele eine zentrale Rolle in dem Modell, sowohl über die interne Konnektivität, aber auch die Veränderung von Konnektivität in den anderen großen Netzwerken. Sowohl mangelhafte *bottom-up*-Prozessierung salienter Ereignisse, aber auch die Fehlfunktion einzelner Komponenten des SN, bzw. die Konnektivität zwischen diesen SN-Komponenten könnten kognitive und affektive

Dysfunktionen zusammen mit der gegenseitigen Beeinflussung von DMN und CEN vermitteln und diverse klinische Symptome erklären. Im SN wird bereits die entscheidende Allokation von Aufmerksamkeit angestoßen. Bei einem Individuum mit Autismus würde zum Beispiel sozialen Stimuli nur unzureichend Saliens zugeordnet werden mit den aus dem Modell ableitbaren Folgen für die weitere Prozessierung von Kognition und Verhalten. Das Modell veranschaulicht aber auch, dass eine Dysfunktion genauso von einem anderen Netzwerk ausgehen und dieses die jeweils anderen in ihrer Funktion beeinflussen kann. So kann das ursprüngliche Defizit phänotypisch überschattet werden und der Erfolg kurativer Ansätze kann dadurch ausbleiben, dass die eigentliche Ursache nicht therapiert wird. Auch in weiteren Studien konnten Menon und andere Forscher das Modell auf diverse Erkrankungen übertragen und insbesondere die herausragende Bedeutung der Saliens-Verarbeitung untermauern, wie z. B. bei Schizophrenie (Supekar et al. 2018), Autismus (Phillips et al. 2013; Padmanabhan et al. 2017; Menon 2018) und auch ADHS (Cai et al. 2018).

Angesichts der zunehmend gesehenen besonderen Bedeutung des SN innerhalb des Drei-Netzwerk-Modells präsentierten Butti et al. eine andere schematische Darstellung des Drei-Netzwerk-Modells (Butti et al. 2013), in welchem zusätzlich die Rolle der einzelnen im SN beteiligten Regionen dargestellt wurde (Abbildung 6).

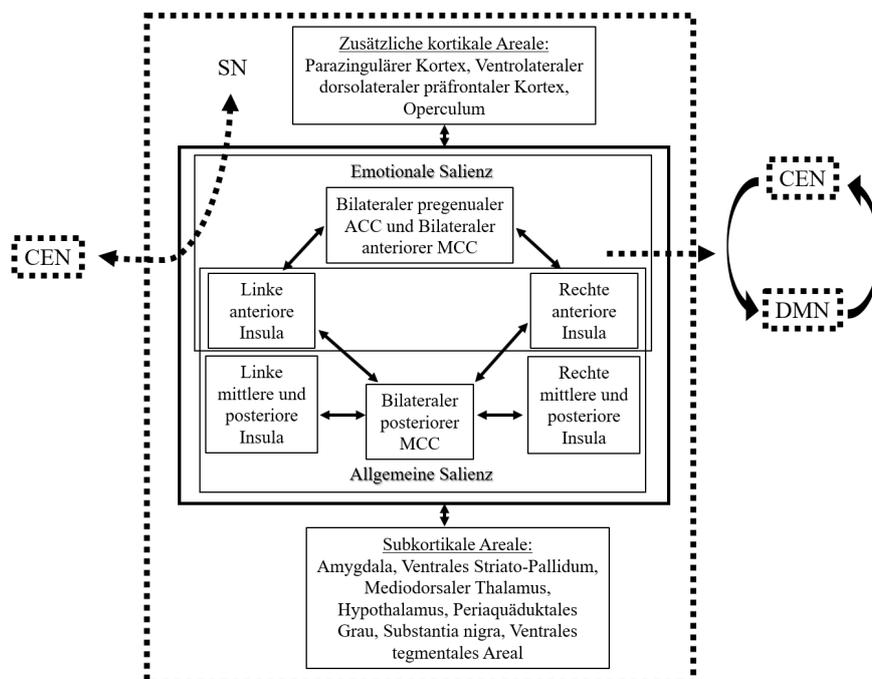


Abbildung 6: Von Butti et al. 2013 präsentiertes Schema des Drei-Netzwerk-Modells mit besonderer Hervorhebung der Rolle des Saliens-Netzwerks (SN) und weitere Untergliederung der dort beteiligten Regionen. Durchgezogene schwarze Linien stellen Areale dar, welche laut funktionellen Konnektivitätsanalysen interagieren, gestrichelte graue Linien die drei großen Netzwerke des Drei-Netzwerk-Modells und deren Interaktion. Modifizierte Abbildung nach (Butti et al. 2013).

Aber auch schon früher rückte z. B. das DMN bereits vor dem Drei-Netzwerk-Modell in den Fokus als möglichen Ursprung für kognitive und affektive Defizite.

2007 postulierten zum Beispiel Sonuga-Barke und Castellanos die Default-Mode-Interferenz-Hypothese (Sonuga-Barke & Castellanos 2007). Entsprechend dieser Hypothese tritt eine suboptimale Leistungsfähigkeit in Tests auf, die eine selektive Aufmerksamkeit erfordern, wenn nicht auf den Test bezogene Prozesse, wie z. B. Gedankenwandern, unterstützt von DMN-Regionen mit Aufmerksamkeitsprozessen, ermöglicht durch *task*-positive Regionen, interferieren (Sonuga-Barke & Castellanos 2007; Prado & Weissman 2011). In Individuen, die eine erhöhte Suszeptibilität für Interferenz durch salienten Distraktoren aufweisen, würden *task*-positive Regionen, wie dACC, *task*-negative Regionen, wie Precuneus, nicht ausreichend inhibieren. In anderen Worten, zeigen *task*-positive Regionen und *task*-negative Regionen eine geringer ausgeprägte Dissoziation in ihrer Ruhezustandsaktivität bei einem erhöhten Aufmerksamkeits-Defizit. Castellanos et al. konnten in weiteren krankheitsbezogenen Studien ihre Hypothese untermauern. Sie fanden zum Beispiel bei ADHS-Patienten eine signifikant weniger negative funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen dACC und Precuneus als bei gesunden Kontrollprobanden, was einer verminderten funktionellen Dissoziation zwischen SN und DMN entspricht (Abbildung 7; Castellanos et al. 2008).

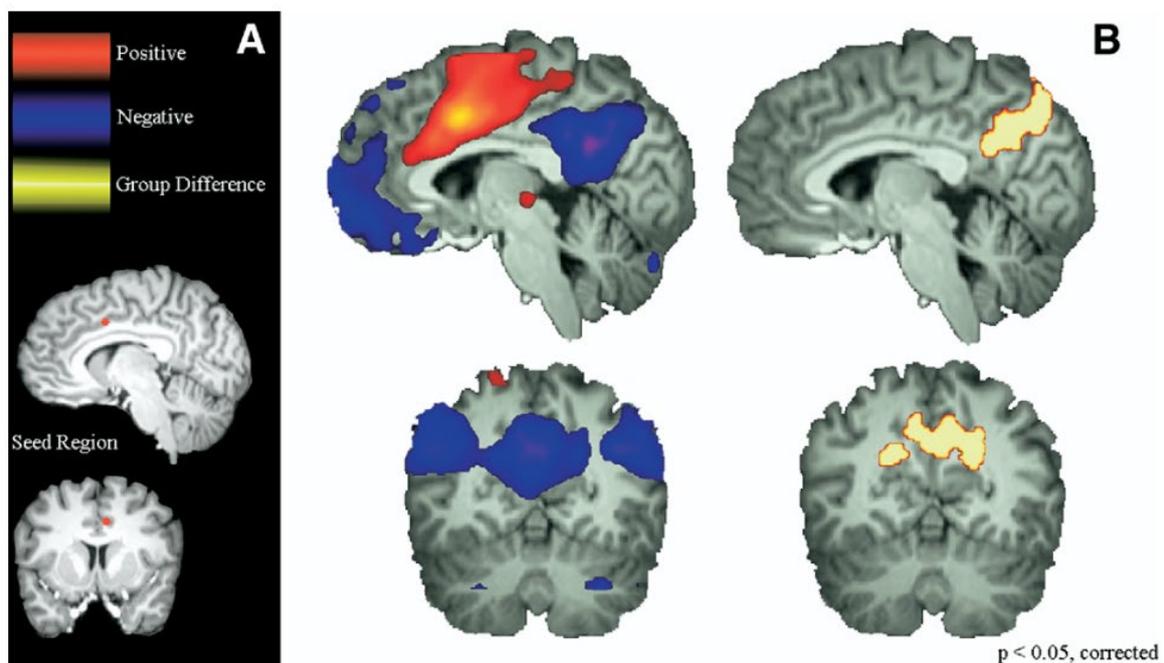


Abbildung 7: Ergebnis aus der Studie von (Castellanos et al. 2008), in welcher eine ADHS-Gruppe gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe eine signifikant weniger niedrige funktionelle Konnektivität zwischen dACC und Precuneus zeigte. Es erfolgte eine Analyse der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand ausgehend von einer seed-ROI im dACC. Es zeigte sich bei beiden Gruppen eine robuste negative funktionelle Konnektivität, also funktionelle Dissoziation zwischen der dACC Region und Regionen des DMN. Abbildung aus (Castellanos et al. 2008).

Auch die Default-Mode-Interferenz-Hypothese konnte durch die Ergebnisse diverser Studien untermauert werden. Lei et al. zeigten zum Beispiel, dass mit einem verminderten funktionellen Dissoziation zwischen SN und DMN signifikant Unaufmerksamkeit und somit die Reaktionszeiten in einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe steigen (Lei et al. 2015). Patienten mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung, die eine gestörte Aufmerksamkeit zeigten, wiesen ebenfalls eine weniger negative funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen SN- und DMN-Regionen auf (Sripada et al. 2012). Doch diese Studienergebnisse sind nur ein kleiner Ausschnitt bezogen auf Aufmerksamkeits-Defizite, welche sich mit der Default-Mode-Interferenz-Hypothese nach Sonuga-Barke & Castellanos und dem Drei-Netzwerk-Modell nach Menon erklären lassen. Diese und weitere Beispiele für Studien, welche sich mit dem SN und DMN und deren Interaktion befassen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Beispiele für bisherige Studien, welche sich mit SN, DMN und deren Interaktion befassen. Grundlegende Studien für den aktuellen Erkenntnisstand in diesem Gebiet wurden fett markiert.

<b>Jahr</b>	<b>Quelle</b>	<b>Titel</b>	<b>Kernaussage SN – DMN</b>
<b>2001</b>	<b>Raichle et al. 2001</b>	<b>A default mode of brain function.</b>	<b>Erstbeschreibung DMN.</b>
2003	Greicius et al. 2003	Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis.	Bestätigung Hypothese eines Default-Mode-Netzwerks; signifikante inverse funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen drei lateralen präfrontalen Regionen die eine verstärkte Aktivität bei kognitiven Aufgaben zeigen und dem PCC (DMN), im Sinne einer Herunterregulierung des DMNs durch diese Regionen.
2005	Fox et al. 2005	The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks.	Während Aufmerksamkeit erfordern Aufgaben lässt sich ein „ <i>task</i> -positives“ Netzwerk beobachten, mit Strukturen, welche während dieser Aufgaben erhöhte Aktivität zeigen und ein „ <i>task</i> -negatives“ Netzwerk, mit Strukturen, welche dabei eine verminderte Aktivität zeigen; es zeigt sich eine Antikorrelation zwischen der Aktivität dieser beiden Netzwerken auch im Ruhezustand.
2005	Fransson 2005	Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis.	Im Einklang mit (Fox et al. 2005) Gehirnregionen gefunden, deren Aktivität im Ruhezustand negativ mit einer DMN-Region (PCC/Precuneus) korreliert. Diese gefundenen Gehirnregionen seien besonders bei extrospektivem, Aufmerksamkeit erfordern dem Gehirnzustand aktiv.
2006	Weissman et al. 2006	The neural bases of momentary lapses in attention.	Zwischenzeitliche Aufmerksamkeits-Entgleisungen sind vergesellschaftet mit einer reduzierten Deaktivierung des DMN durch eine Aufgabe.
2006	Dosenbach et al. 2006	A Core System for the Implementation of Task Sets.	Grundlegende Erkenntnisse zum SN und Untermauerung der Erkenntnisse von (Fox et al. 2005): dACC (SN) und anteriore Insula (SN) zeigen Aktivierung bei Hinweisen darauf, dass eine Aufgabe beginnt und auch nachhaltig während Aufgaben; Hypothese, dass diese Regionen ein aufgabenbezogenes Kernsystem bilden; Unterstützung der Hypothese, dass das Gehirn in antikorrelierten funktionellen Netzwerken organisiert ist.
<b>2007</b>	<b>Sonuga-Barke &amp; Castellanos 2007</b>	<b>Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis.</b>	<b>Default-Mode-Interferenz-Hypothese: Aktivität in <i>task</i>-negativen Regionen des DMN, welche normalerweise bei zielgerichteten Aufgaben unterdrückt ist, kann unter bestimmten Umständen (z. B. bei Aufmerksamkeits-Defizit) weiterhin persistieren oder wieder auftreten, sodass diese Aktivität mit der aufgabenspezifischen neuronalen Prozessierung interferiert.</b>
<b>2007</b>	<b>Seeley et al. 2007</b>	<b>Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control.</b>	<b>Erstbeschreibung SN und CEN.</b>
2008	Castellanos et al. 2008	Cingulate-Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.	Bei ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden weniger negative funktionelle Konnektivität zwischen dACC (SN) und Precuneus (DMN).
2008	Rilling et al. 2008	Social cognitive neural networks during in-group and out-group interactions.	Während einer Aufgabe zur sozialen Interaktion sind DMN-Regionen aktiv, aber auch SN- und CEN-Regionen, sodass der Anschein erweckt würde, dass Informationen von Regionen des SN zu DMN- und CEN-Regionen fließen würden.

2008	Kelly et al. 2008	Competition between functional brain networks mediates behavioral variability.	Je ausgeprägter die negative Korrelation zwischen <i>task</i> -positiven Netzwerkregionen und DMN (d. h. näher an einer antiphasischen Aktivität von 180°) im Ruhezustand und während eines Eriksen Flanker Tasks, desto weniger variabel ist die behaviorale Leistung (geringere intraindividuelle Variabilität im Sinne einer besseren Aufmerksamkeits-Leistung).
2010	White et al. 2010	Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia.	Verringerte SN-Konnektivität während Informationsverarbeitung bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.
2010	Menon & Uddin 2010	Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function.	Grundlegende Erkenntnisse für das Drei-Netzwerk-Modell mit tiefergehender Beschreibung der Bedeutung der anterioren Insula innerhalb des SN als integrierender Hub.
2011	Menon 2011	<b>Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model.</b>	<b>Postulierung des Drei-Netzwerk-Modells.</b>
2012	Sun et al. 2012	Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys with attention deficit hyperactivity disorder.	Anknüpfend an Studie von Castellanos 2008: Auch bei ADHS-Patienten im Kindesalter weniger negative bis gar keine signifikante funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen dACC (SN) und DMN-Regionen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden mit deutlich negativer funktioneller Konnektivität zwischen dACC (SN) und DMN-Regionen.
2012	Sripada et al. 2012	Neural Dysregulation in Posttraumatic stress disorder: Evidence for Disrupted Equilibrium between Salience and default mode brain networks.	Patienten mit einer Posttraumatischer Belastungsstörung zeigen eine weniger negative funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen SN- und DMN-Regionen, im Sinne einer verminderten Netzwerk-Segregation zwischen SN und DMN.
2012	Bonnelle et al. 2012	Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury.	Patienten mit traumatischer Gehirnschädigung (Nachweis von geschädigten Netzwerkverbindungen mittels Diffusion Tensor Imaging =DTI) können das DMN nicht mehr herunterregulieren/deaktivieren; die Abnormalität sei spezifisch vorhersagbar über das Ausmaß an Schädigung weißer Gehirnschubstanz im Trakt, welcher im SN die rechte anteriore Insula mit dem dACC und preSMA verbindet; strukturelle Integrität im SN ist notwendig für die Regulation der DMN-Aktivität und eine fehlende Regulation führt zu mangelnder kognitiver Kontrolle.
2013	Butti et al. 2013	Von Economo neurons: Clinical and evolutionary perspectives.	Mögliche große Bedeutung von Von Economo Neuronen im SN im Rahmen des Drei-Netzwerk-Modells.
2013	Yang et al. 2013	Altered patterns of functional connectivity of posterior cingulate cortex on resting-state magnetic resonance imaging in children with attention-deficit or hyperactivity disorder.	Abnorme DMN Konnektivität bei ADHS-Patienten; weniger stark ausgeprägte negative funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen DMN und Task-positiven Regionen bei ADHS Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden.
2013	Phillips et al. 2013	Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children With autism.	Patienten im Kindesalter mit Autismus zeigen eine funktionelle Hyperkonnektivität im Ruhezustand gegenüber gesunden Kontrollprobanden zwischen SN, DMN und anderen Netzwerken; mit SN-Aufzeichnungen der einzelnen Individuen konnte bei den Kindern Autismus mit einer Genauigkeit von 78% von Gesunden unterschieden werden; das Salienz-Netzwerk zeigte unter allen Netzwerken die höchste Klassifikationsgenauigkeit.
2013	Chiong et al. 2013	The salience network causally influences default mode network activity during moral reasoning.	SN übt einen entscheidenden Einfluss auf das DMN beim moralischen Denken aus.

2014	Jilka et al. 2014	Damage to the Salience Network and Interactions with the Default Mode Network.	Kopplung zwischen rechter anteriorer Insula (SN) und DMN nimmt mit kognitiver Kontrolle zu; Schäden im SN, z. B. durch traumatische Hirnschädigung, führen zu einer Verminderung dieser dynamischen Netzwerk-Interaktion; SN sei dabei involviert saliente Stimuli zu erfassen und die Aufmerksamkeit darauf zu richten und dem DMN zu signalisieren die Aktivität herunter zu regulieren, wenn Aufmerksamkeit external fokussiert sein sollte.
2015	Lei et al. 2015	Large-Scale Brain Network Coupling Predicts Total Sleep Deprivation Effects on Cognitive Capacity.	Mit einer verminderten funktionellen Dissoziation zwischen SN und DMN steigen signifikant Unaufmerksamkeit und die Reaktionszeiten in einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe.
2016	Chen et al. 2016	Distinct Global Brain Dynamics and Spatiotemporal Organization of the Salience Network.	Distinkte robuste dynamische Eigenschaften des SN und einzigartige Architektur, um mit den anderen Netzwerken zu interagieren.
2016	Sidlauskaite et al. 2016	Altered intrinsic organisation of brain networks implicated in attentional processes in adult attention - deficit / hyperactivity disorder: a resting - state study of attention, default mode and salience network connectivity.	Intakte funktionelle Konnektivität im Ruhezustand bei ADHS-Patienten zwischen DMN und SN, aber Aufmerksamkeits-Defizit durch Imbalance in funktioneller Konnektivität zwischen SN und Aufmerksamkeits-Netzwerken (dorsales und ventrales Aufmerksamkeits-Netzwerk).
2018	Liu et al. 2018	Dysregulation within the salience network and default mode network in hyperthyroid. patients: a follow-up resting-state functional MRI study.	Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden bei Patienten mit unbehandelter Hyperthyreose (einhergehend mit neuropsychiatrischen Symptomen wie Unruhe, Reizbarkeit, Apathie, Schlafstörungen) abnorme Internetzwerk funktionelle Konnektivität im Ruhezustand von SN zu DMN und CEN und verminderte Intranetzwerk funktionelle Konnektivität im Ruhezustand innerhalb des SN; unter thyreostatischer Therapie Normalisierung der funktionellen Konnektivität.
2018	Cai et al. 2018	Aberrant Time-Varying Cross-Network Interactions in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Relation to Attention Deficits	Bei Patienten mit ADHS im Kindesalter, sowie mit vermehrten Unaufmerksamkeit-Symptomen gegenüber gesunden Kontrollpatienten geringere Internetzwerk-Interaktion zwischen SN, DMN, CEN, sowie bei der dynamischen Analyse weniger persistente Gehirnzustände, sondern variabelere Interaktionsmuster.
2018	Qian, Xavier, et al. 2018	Large-scale brain functional network topology disruptions underlie symptom heterogeneity in children with attention-deficit / hyperactivity disorder.	Größerer Verlust funktioneller Netzwerk-Segregation im Ruhezustand im Kindesalter bei dem kombinierten ADHS-Subtyp gegenüber dem unaufmerksamen Subtyp, außerdem beim kombinierten ADHS-Subtyp Hyperkonnektivität im anterioren DMN.
2018	Hogeveen et al. 2018	Insula-Retrosplenial Cortex Overconnectivity Increases Internalizing via Reduced Insight in Autism.	Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen DMN und SN höher bei vermehrten internalisierenden Symptomen aus dem Bereich und Angst und Depression bei Autismus.
2018	Supekar et al. 2018	Dysregulated Brain Dynamics in a Triple-Network Saliency Model of Schizophrenia and Its Relation to Psychosis.	Dysregulierte (verminderte Internetzwerk-Interaktion) dynamische funktionelle Konnektivität vom SN zu DMN und CEN bei Schizophrenie-Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden.
2018	Qian et al. 2018	Brain-computer-interface-based intervention re-normalizes brain functional network topology in children with attention deficit/hyperactivity disorder.	Nach einem 8 Wochen dauernden Brain-Computer-Interface-Training (EEG = Elektroenzephalographie-Neurofeedback) zeigen ADHS-Patienten im Kindesalter eine signifikante Verbesserung bei einer durch Befragung der Eltern erhobenen ADHS-Rating-Skala. Die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand innerhalb des Saliency-Netzwerks und zwischen <i>task</i> -positiven Netzwerkregionen und subkortikalen Regionen zeigt sich bei Probanden, welche ein Neurofeedback-Training erhielten, geringer.

#### **1.4. Bisherige Möglichkeiten ein Aufmerksamkeits-Defizit festzustellen und zu quantifizieren**

Bei bisherigen Möglichkeiten ein Aufmerksamkeits-Defizit festzustellen, sind Methoden aus dem klinischen Kontext von Methoden aus dem Forschungskontext zu unterscheiden, wobei die Methoden selbstverständlich teilweise auch überlappend eingesetzt werden.

Im klinischen Kontext soll ein Aufmerksamkeits-Defizit in der Regel bei Verdacht auf ADHS, bzw. zur Verlaufskontrolle eines ADHS evaluiert werden. Entsprechend der aktuellen deutschen ADHS-S3-Leitlinie aus dem Jahr 2017 werden neben Eigen- und Fremdanamnese, hier noch zahlreiche verschiedene Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen genutzt, wie z. B. die Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten (AWMF 2017).

Im Forschungskontext werden neben den klinischen Methoden auch weitere Methoden aus dem Bereich der neuropsychologischen Testung genutzt, welche in der Regel Surrogatparameter messen. Viele dieser Methoden messen jedoch nicht direkt das Maß an Aufmerksamkeits-Defizit, sondern die Aufmerksamkeits-Leistung. Kelly et al. führten zum Beispiel die Intraindividuelle Variabilität als ein Maß für die Aufmerksamkeits-Leistung auf (Kelly et al. 2008). Dieser und weitere Surrogatparameter wie die ausschließliche Betrachtung von zum Beispiel mittleren Reaktionszeiten bei Aufmerksamkeits-Tests werden von Klein et al. in ihrer Studie betrachtet und die intraindividuelle Variabilität von den dort betrachteten Parametern als am besten zur Diskrimination von ADHS-Probanden und gesunden Probanden angesehen (Klein et al. 2006). Auch die Interferenz-Suszeptibilität gegenüber unterschiedlich salienten Stimuli, welche in der Studie dieser Promotionsarbeit gemessen wurde, kann als ein Surrogatparameter angesehen werden, allerdings nicht für die Aufmerksamkeits-Leistung, sondern reziprok dazu für ein Aufmerksamkeits-Defizit.

Der Mangel an Objektivität bisheriger klinischer Methoden zur Bestimmung des Aufmerksamkeits-Defizits wird versucht über die Erforschung der Nutzbarkeit neuropsychologischer und bildgebender Verfahren, wie EEG und Magnetresonanztomographie zu verringern. Auch die Erkenntnisse der hier beschriebenen Studie leisten dazu einen Beitrag.

## 1.5. Fragestellung und Hypothese

Die beschriebenen Ergebnisse von Vorstudien und bisherige Modelle wie die Default-Mode-Interferenz-Hypothese (Sonuga-Barke & Castellanos 2007) oder das Drei-Netzwerk-Modell (Menon 2011) lassen darauf schließen, dass eine gestörte SN-DMN-Beziehung an kognitiven und affektiven Dysfunktionen beteiligt sein könnte. Eine verminderte funktionelle Dissoziation zwischen SN und DMN im Ruhezustand wurde zum Beispiel mit einem ausgeprägteren Aufmerksamkeits-Defizit beobachtet (Castellanos et al. 2008; Kelly et al. 2008; Sun et al. 2012; Yang et al. 2013; Lei et al. 2015), wobei eine Vorstudie dieses nicht bestätigen konnte (Sidlauskaite et al. 2016) und eine intakte funktionelle Konnektivität im Ruhezustand bei ADHS-Patienten zwischen DMN und SN feststellte. Bisherige Studien beziehen sich allerdings in der Regel auf das Verhältnis der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand zwischen SN und DMN bei psychisch Erkrankten gegenüber gesunden Kontrollprobanden.

In der Studie dieser Promotionsarbeit wurde untersucht, ob eine geringere funktionelle Dissoziation im Ruhezustand zwischen dem dACC, einer Region aus dem SN, und dem Precuneus, einer Region aus dem DMN, angesichts der bisherigen Korrelationen aus Vorstudien zu Erkrankungen mit Aufmerksamkeits-Defiziten auch mit einer erhöhten Interferenz-Suszeptibilität gegenüber salienten visuellen Stimuli, also einem objektiveren Maß für ein Aufmerksamkeitsdefizit, bei gesunden Probanden korreliert. Für diesen Zweck wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt zwischen der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand zwischen dACC und Precuneus bei gesunden Probanden und den Ergebnissen beim Attention Modulation by Saliency Task (AMST) (Zink et al. 2006; Musolff 2008; Horn 2013; Dinica et al. 2015). Dieser Test misst angelehnt an ein Versuchsdesign von Zink et al. (Zink et al. 2006), die Interferenz-Suszeptibilität gegenüber unterschiedlich salienten Stimuli, bzw. die Empfänglichkeit eines Individuums dafür, durch unterschiedlich saliente Stimuli abgelenkt zu werden.

Es wurde folgende Untersuchungshypothese aufgestellt:

**Eine verminderte funktionelle Dissoziation zwischen einer Gehirnregion des SN und des DMN im Ruhezustand korreliert mit einer erhöhten Interferenz-Suszeptibilität gegenüber visuellen, hochsalienten Distraktoren bei gesunden Probanden.**

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus 29 gesunden männlichen Probanden (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung =  $29,10 \pm 4,25$  Jahre). Alle Probanden waren Rechtshänder und wiesen einen normalen Visus, bzw. einen zur Normalsichtigkeit korrigierten Visus auf. Ein erfahrener Psychiater konnte vor dem Magnetresonanztomographie-Scan unter Zuhilfenahme des *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) (Ackenheil et al. 1999) keine Hinweise auf neuropsychiatrische Erkrankungen bei den Probanden feststellen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg genehmigt. Alle Probanden haben vor Einschluss in die Stichprobe nach umfangreicher Aufklärung das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme und zur Verwendung der erhobenen Daten gegeben.

### 2.2. fMRT-Aufnahme im Ruhezustand

Die Durchführung der fMRT erfolgte mit einem 3 Tesla Siemens MAGNETOM Trio Scanner mit einer Acht-Kanal Phasen-Array Kopfspule. Während einer ungefähr zehn Minuten dauernden fMRT-Messung erhielten die Probanden die Anweisung ruhig zu liegen, mit geschlossenen Augen und ihre Gedanken wandern zu lassen, ohne zu versuchen an etwas Bestimmtes zu denken. Die Probanden haben vor der fMRT-Messung im Ruhezustand keine Aufgabe erledigt. Insgesamt kann die fMRT-Messdauer mit ca. 80 Minuten angegeben werden.

Die funktionellen Messungen bestanden aus 488 Messpunkten mit einer *Echoplanar Image Sequenz* -Sequenz (EPI-Sequenz). Die echoplanare Bildgebung (Mansfield 1977) ermöglicht es, eine Schicht in weniger als 0,1 Sekunden aufzunehmen, sodass die insbesondere für die funktionelle MRT-Bildgebung notwendige zeitliche Auflösung erreicht werden kann. Aufnahmeparameter waren: Repetitionszeit (Wiederholungszeit zwischen zwei Anregungen mittels Hochfrequenzpuls; TR = 1.250 ms), Echozeit (Zeit nach der alle Spins gemessen ab dem 90° Hochfrequenzpuls wieder gleichphasig sind und somit das MR-Signal maximal ist; TE) = 25 ms, Flip-Winkel (Auslenkungs-/Anregungswinkel durch Hochfrequenzpuls) = 77°, Sichtfeld (*Field of View*, FoV, Größe des MRT-Bildes, ein Ausschnitt aus dem durch die Spule bedingten maximal messbaren Bereich) = 22 cm, Bandbreite = 3665 Hz/Pixel, Akquisitionsmatrix = 44 x 44, 26 kontinuierliche axiale Schichten, die das gesamte Gehirn abdeckten, isometrische Voxelgröße = 5 x 5 x 5 mm.

Zusätzlich erfolgten T1-gewichtete hochauflösende Aufnahmen der anatomischen Struktur mit einer 3D-MPRAGE (*magnetization prepared rapid acquisition gradient echo*) - Sequenz. Mit derartigen 3D-Sequenzen ist erst eine ausreichend hohe Auflösung in adäquater Messzeit möglich. Eine Phasenkodierung wird dabei sowohl in y- als auch in z-Richtung durchgeführt, sodass das MR-Signal nicht allein von den selektiv in einer Schicht angeregten Protonen stammt, sondern von allen Protonen in einer zuvor angeregten relativ breiten Schicht. Das MR-Signal ist entsprechend stärker und kann daher in mehrere Frequenzbänder zur Ortskodierung unterteilt werden, was dann einer höheren Auflösung in der Magnetresonanztomographie-Aufnahme entspricht. Somit lassen sich T1-gewichtete Aufnahmen mit einer Auflösung von 1 x 1 x 1 mm des gesamten Gehirns in weniger als 10 min erzielen (Schneider & Fink 2013). Aufnahmeparameter für die T1-gewichteten hochauflösenden Aufnahmen waren: TE = 4,77 ms, TR = 2.500 ms, Inversionszeit TI (Zeitraum zwischen einem 180°-Inversionspuls und der Auslesung des Magnetresonanz-Signals) = 1.100 ms, Flip-Winkel = 7°, Bandbreite = 140 Hz/Pixel, Akquisitions-Matrix = 256 x 256 x 192, isometrische Voxel-Größe = 1 x 1 x 1 mm.

### **2.3. Prozessierung der im Ruhezustand aufgezeichneten fMRT-Daten**

Die Ruhezustandsdaten wurden für die weitere Analyse präprozessiert in SPM 8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging 2009) mithilfe von *Data Processing Assistant for Resting-state fMRI* v2.3 (DPARSFA) (Chao-Gan & Yu-Feng 2010), welches das *Resting-state fMRI Data Analysis Toolkit* v1.8 (REST) enthält (Song et al. 2011). Während der Präprozessierung erfolgten eine Korrektur von Effekten des Schichtakquisitionszeitpunkts (*engl. slice time correction*), eine Bewegungskorrektur (*engl. realignment*), sowie eine Koregistrierung zu dem T1-Bild. Die anatomischen Bilder wurden mithilfe von New Segment und DARTEL segmentiert (Klein et al. 2009). Die funktionellen Bilder wurden normalisiert zum *Montreal Neurological Institute* (MNI) Raum unter Verwendung der einheitlichen Segmentation des T1 - gewichteten Bildes mit einer Auflösung von 5 x 5 x 5 mm. Störende Variablen wurden entfernt: Gemittelte Signalen von zerebrospinaler Flüssigkeit (*engl. cerebrospinal fluid, CSF*) und weißer Substanz (*engl. white matter, WM*), sowie das mittlere globale Signal (Fox et al. 2009; Power et al. 2014). Eine Glättung (*engl. smoothing*) der funktionellen Bilder erfolgte mit einem Gaußschen Kern von 10 mm<sup>3</sup> Halbwertsbreite. Es wurde *Scrubbing* angewendet, was bedeutet, dass Zeitpunkte über einem Framewise Displacement Schwellenwert nach Jenkinson > 0,5 mm entfernt wurden. Ein Zeitpunkt vor und zwei Zeitpunkte nach dem kritischen Volumen wurden entfernt (Power et al.

2012). Ein linearer Trend der Zeitreihen wurde entfernt und es erfolgte eine Bandbreiten-Filtrierung (0,01-0,08 Hz) um die physiologischen Störungsquellen nieder- und hochfrequent zu reduzieren. Eine Saat-Region von besonderem Interesse (*engl. seed region of interest, seed ROI*) für die funktionelle Konnektivitätsanalyse wurde im lateralen dorsalen anterioren cingulären Kortex (*engl. dorsal anterior cingulate cortex, dACC*) gewählt. Die seed ROI (Abbildung 8) wurde anatomisch definiert über die Verwendung einer Vorlagenmaske des dACC, basierend auf anatomischen Landmarken (Kelly et al. 2008). Diese wurden gemittelt über alle Probanden und ein Schwellenwert von 40 Prozent Überlappung festgelegt (Zentrum der Masse bei  $[x = -0,4; y = 24,0; z = 26,5]$  MNI - Koordinaten; Volumen von 1,944 mL). Die Korrelationskarten wurden unter der Verwendung einer Fischer-Transformation zu z-Maps konvertiert, um eine Normalverteilung zu erreichen. Die z-Maps wurden dann für die Analyse verwendet.

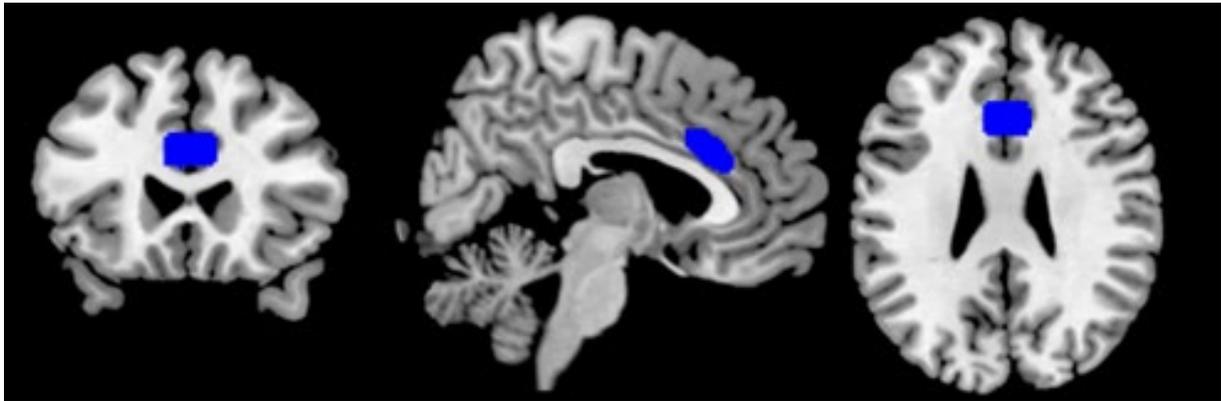


Abbildung 8: Dorsaler anteriorer cingulärer Kortex (*engl. dorsal anterior cingulate cortex, dACC*) als Seed Region von besonderem Interesse (*engl. seed region of interest, Seed ROI*) für die funktionelle Konnektivitätsanalyse.

#### **2.4. Bewertung der Aufmerksamkeits-Interferenz mittels AMST**

In dem behavioralen Abschnitt des Experiments, welcher zwischen 15 Minuten und 2 Stunden nach der fMRT-Messung durchgeführt wurde, saßen die Probanden vor einem Computerbildschirm in einem ruhigen Raum ohne Licht um aufgabenunabhängige Interferenz-Einflüsse zu vermindern.

Zuerst führten die Probanden einen 3 Minuten dauernden Reaktionszeiten-Vortest durch. Dieser wurde später dafür verwendet, die Reaktionszeiten des AMSTs zu normalisieren. Auf einem schwarzen Display erschienen die Wörter „links“ und „rechts“ in weißer Farbe und die Probanden erhielten die Aufgabe, die kongruente Taste so schnell wie möglich zu drücken (links oder

rechts). Diese Normalisierung mittels Reaktionszeiten-Vortest war notwendig, um überhängende Effekte von vorherigen salienten Stimuli nicht fälschlicherweise in die Analyse einfließen zu lassen.

Es folgte der AMST, in welchem angelehnt an ein Versuchsdesign von Zink et al. (Zink et al. 2006), die Interferenz-Suszeptibilität gegenüber unterschiedlich salienten visuellen Stimuli bestimmt wurde. In dem Versuchsdesign von Zink et al. wurden allerdings unterschiedlich saliente auditorische Stimuli als Distraktoren verwendet. Der Test wurde bereits durch vorherige Studien validiert (Musolff 2008; Horn 2013; Dinica et al. 2015). Bei dem AMST hörten die Probanden aufsteigende (500 – 700 Hz) und absteigende (500 – 300 Hz) Töne über Kopfhörer, welche jeweils 300 ms dauerten. Erstellt wurden die Tonmodulationen mithilfe von MATLAB v7.1 R14SP3 (MathWorks 2005). Die Probanden erhielten die Aufgabe, sofort den linken (rechten) Antwortknopf mit dem rechten Zeige- (Mittel-) Finger zu drücken, sobald sie jeweils einen aufsteigenden oder absteigenden Ton hörten. Dabei sollten die Probanden sich auf visuelle unterschiedlich saliente Distraktoren fokussieren, die ihnen auf einem Bildschirm präsentiert wurden. Diese visuellen Distraktoren setzten sich aus 40 Fotos zusammen, die aus dem *International Affective Picture System* (IAPS) (Lang et al. 2008) stammen. Die Fotos, jeweils 20 mit hoher und niedriger Salienz, wurden in einer vorherigen Studie validiert, in welcher Werte subjektiver Salienz bestimmt wurden, um hoch- und niedrigsaliente Stimuli zu sortieren (Musolff 2008). Salienz wurde den Probanden aus dieser vorherigen Studie erklärt, als die Eigenschaft eines Stimulus die Aufmerksamkeit eines Probanden auf sich zu ziehen. Des Weiteren bewerteten die Probanden in dieser Pilotstudie die Valenz der Fotos, sowie deren emotionale und erotische Intensität. Abbildung 9 zeigt das Paradigma und jeweils ein Beispiel von einem hoch- und niedrigsalienten Bild. Der komplette AMST enthält einen zweiten Teil mit emotionalen und erotischen visuellen Distraktoren und dauert insgesamt 12 Minuten. In dieser Studie wurde nur der erste Teil mit salienten Distraktoren (6 Minuten) analysiert, entsprechend der Hypothese von einer Beziehung von Interferenz-Suszeptibilität und der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand zwischen SN und DMN. Dieser Teil wurde unterteilt in 40 Abschnitte, die jeweils ca. 8 Sekunden dauern. Während jeder dieser Abschnitte werden 4 Töne gespielt, während 2 visuelle Stimuli jeweils für 4 Sekunden gezeigt werden: Zuerst ein hoch- oder niedrigsalienter Distraktor und anschließend ein Fixationskreuz. Die Töne wurden alle 2 Sekunden präsentiert mit einer Ungenauigkeit von  $\pm 100$  ms, um einen Gewöhnungseffekt zu vermeiden. Während dieses Zeitintervalls hatten die Probanden 2 Sekunden  $\pm 100$  ms Zeit zu antworten. Der AMST und die Reaktionszeiten-Aufgaben wurden durchgeführt mithilfe von *Presentation* Software

v16.3 (NeuroBehavioralSystems). Die Reaktionszeit und ob eine Antwort richtig oder falsch war, oder zu spät abgegeben wurde, wurde für jeden der Töne einzeln aufgezeichnet.

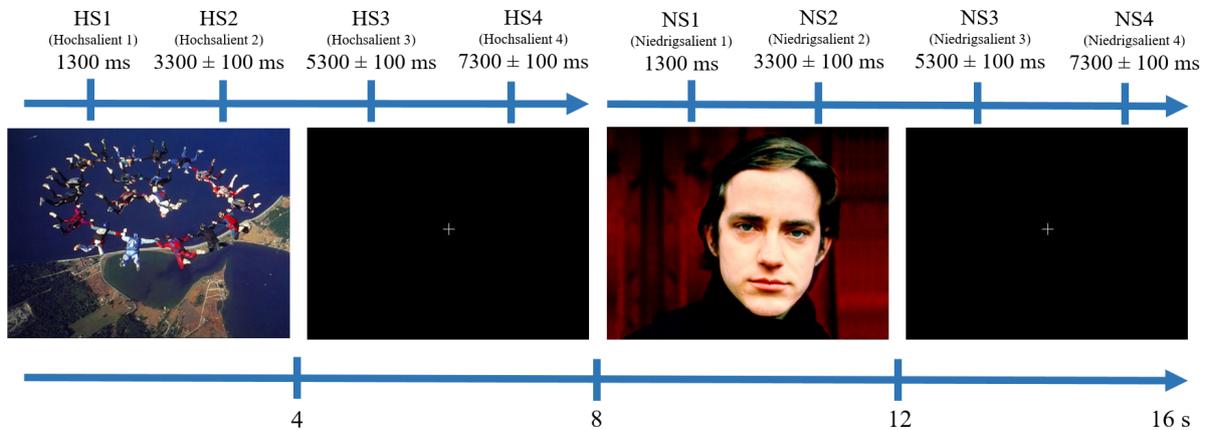


Abbildung 9: AMST Paradigma mit jeweils einem Beispielabschnitt mit einem hoch- und niedrigsalienten Distraktor-Foto. Ein Abschnitt im AMST dauert ca. 8 Sekunden. Während jedem Abschnitt werden 4 Töne gespielt, während 2 visuelle Stimuli jeweils für 4 Sekunden gezeigt werden: Zuerst ein hoch- oder niedrigsalienter Distraktor und anschließend ein Fixationskreuz. Die Töne wurden alle 2 Sekunden präsentiert mit einer Ungenauigkeit von  $\pm 100$  ms, um einen Gewöhnungseffekt zu vermeiden. Während dieses Zeitintervalls hatten die Probanden 2 Sekunden  $\pm 100$  ms Zeit zu antworten. Während eines Abschnitts mit einem hochsalienten Distraktor-Foto wurden die Reaktionszeiten zum jeweiligen Ton mit HS1 (hochsalient 1) bis HS4 (hochsalient 4) benannt und während eines Abschnitts mit einem niedrigsalienten Distraktor-Foto wurden Reaktionszeiten zum jeweiligen Ton mit NS1 (niedrigsalient 1) bis NS4 (niedrigsalient 4) benannt.

## 2.5. AMST Auswertung

Die Daten wurden mithilfe von GNU PSPP Software analysiert (GNU 2015). In der Auswertung lag der Fokus auf den Reaktionszeiten während des ersten und zweiten Tons bei jedem Bild um den sofortigen Effekt der Interferenz durch den salienten visuellen Distraktor auf die Aufmerksamkeit zu untersuchen. Die Reaktionszeiten wurden unter der Verwendung der Ergebnisse des Reaktionszeiten-Vortests normalisiert, indem die mittleren Reaktionszeiten während hochsalienten Distraktoren zum Zeitpunkt 1 und 2 (HS1, HS2) und während niedrigsalienten Distraktoren zum Zeitpunkt 1 und 2 (NS1, NS2) für jeden Probanden durch die mittlere Reaktionszeit des Vortests dividiert wurden. Zur Berechnung der mittleren Reaktionszeiten wurden fehlerhafte oder fehlende Antworten ausgeschlossen. Im Folgenden beziehen sich Reaktionszeitenbezeichnungen HS1, HS2, NS1 und NS2 immer auf die normalisierten Reaktionszeiten, welche dimensionslos sind. Ein gepaarter t-Test zwischen diesen normalisierten Reaktionszeiten HS1 und NS1, sowie HS2 und NS2 wurde durchgeführt. Das Signifikanz-Level angepasst für multiple Vergleiche war  $p < 0,025$ , Bonferroni-korrigiert.

## **2.6. Korrelationsanalyse zwischen funktionellen Konnektivitäten in den fMRT Ruhezustands-Messungen und AMST-Ergebnissen**

Es wurde zwei multiple Regressionsanalysen in SPM mit den z-Maps von der bilateralen dACC Seed-Region von allen Probanden durchgeführt. In einem ersten Modell erfolgte die Korrelationsanalyse jeweils zu den Reaktionszeiten auf den ersten Ton während hoch- und während niedrigsalienter Bilder. In einem zweiten Modell erfolgte eine Korrelationsanalyse zum Verhältnis der Reaktionszeiten auf den ersten Ton während hochsalienten Bilder zu den Reaktionszeiten auf den ersten Ton während niedrigsalienten Bilder. Die Ergebnisse wurden mit einem initialen Schwellenwert von  $p < 0,001$  (voxelbezogen) und  $p < 0,05$  (clusterbezogen FWE korrigiert) dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Analyse der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand

Eine signifikant positive funktionelle Konnektivität im Ruhezustand des dACC wurde gefunden zum anterioren cingulären Kortex (ACC), zum linken frontalen Operculum, zum rechten supramarginalen Kortex, zur linken Substantia nigra, zum bilateralen Insel-Kortex und zum rechten Precuneus ( $p < 0,05$ , FWE Korrektur über das gesamte Gehirn; Abbildung 10).

Demgegenüber wurde eine signifikante negative funktionelle Konnektivität im Ruhezustand vom dACC zum bilateralen frontalen Pol, zum bilateralen mittleren temporalen Gyrus, zum temporalen Pol, zum rechten occipitalen fusiformen Gyrus, zum linken lateralen occipitalen Gyrus, zum linken mittleren frontalen Gyrus, zum rechten superioren parietalen Lobus und zum linken Precuneus gefunden ( $p < 0,05$ , FWE Korrektur über das gesamte Gehirn; Abbildung 10).

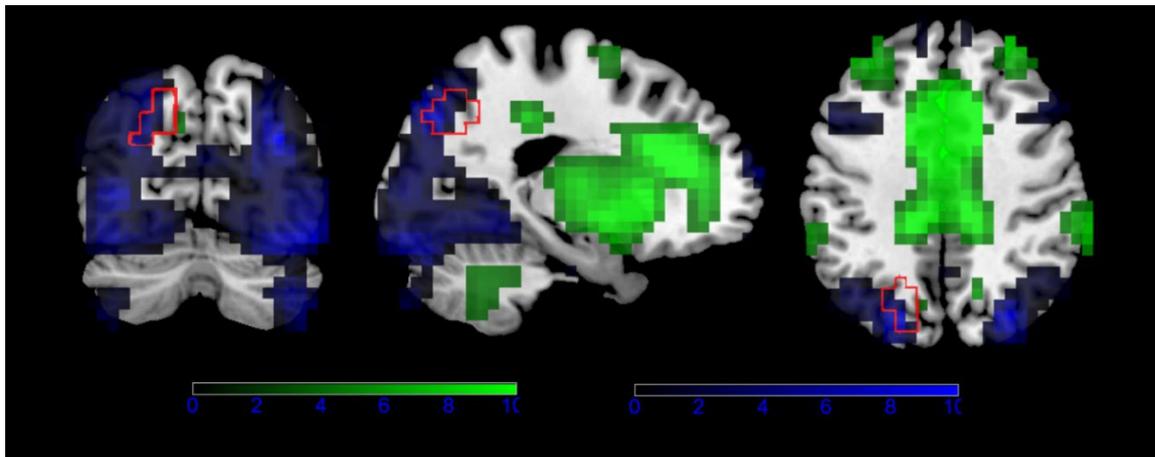


Abbildung 10: Positive (grün) und negative (blau) funktionelle Konnektivitäten des dACC im Ruhezustand. Der rot umrahmte Bereich markiert das in Abbildung 12 dargestellte Überlappungs-Cluster der Cluster der signifikanten Korrelation der Reaktionszeiten HSI, sowie dem Verhältnis HSI/LSI und der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand des dACC.

### 3.2. Statistische Auswertung des AMSTs

Die Probanden absolvierten den AMST mit einer mittleren Reaktionszeit von  $1,044 \pm 0,123$  (vor Normalisierung:  $0,532 \pm 0,064$  s). Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Fehlerraten bei den Antworten der Probanden. Falsche oder zu späte Antworten zeigten sich leicht vermehrt bei niedrigsalienten gegenüber bei hochsalienten Bildern. Insgesamt zeigten sich jedoch niedrige Fehlerraten und zur Berechnung der mittleren Reaktionszeiten waren fehlerhafte oder fehlende Antworten ausgeschlossen worden.

*Tabelle 2: Anteil der falschen und zu spät abgegebenen Antworten der Probanden für hoch- und niedrigsaliente Bilder von allen Antworten.*

<b>Antwort</b>	<b>Hochsalient</b>	<b>Niedrigsalient</b>
<b>Falsch</b>	1,29 %	1,66 %
<b>Zu spät</b>	1,93 %	2,13 %

Die Reaktionszeiten zeigten Unterschiede abhängig von dem Zeitpunkt der Präsentation und Art des Stimulus (HS1:  $1,059 \pm 0,140$ ; NS1:  $1,024 \pm 0,140$ ).

Der abhängige t-Test zwischen den normalisierten Reaktionszeiten bei hochsalienten gegenüber bei niedrigsalienten Distraktoren zum Zeitpunkt 1 (HS1, NS1) zeigte einen signifikanten Unterschied ( $t=2,90$ ;  $p=0,007$ ;  $df=28$ ; Abbildung 11). Demgegenüber zeigte der abhängige t-Test zwischen den normalisierten Reaktionszeiten während hochsalienten gegenüber während niedrigsalienten Distraktoren zum Zeitpunkt 2 (HS2, NS2) keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ , Abbildung 11).

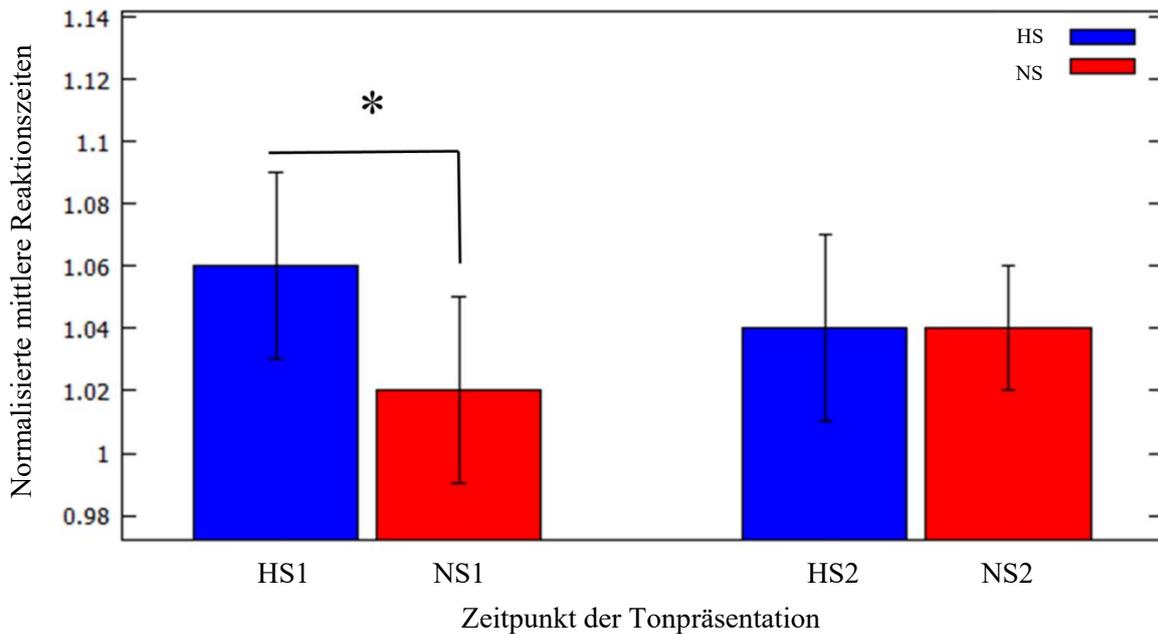


Abbildung 11: Darstellung der normalisierten mittleren Reaktionszeiten im Balkendiagramm mit Standardabweichung zu den jeweiligen Zeitpunkten der Tonpräsentation während niedrig- und hochsalienter Distraktor-Fotos. Ein Saliens Effekt kann kurze Zeit nach Stimulus-Präsentation beobachtet werden. Der abhängige t-Test zwischen den Reaktionszeiten bei hochsalienten gegenüber bei niedrigsalienten Distraktoren zum Zeitpunkt 1 (HS1, NS1) zeigte einen signifikanten Unterschied. Zum Zeitpunkt 2 (HS2, NS2) hingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

### 3.3. Korrelation zwischen funktioneller Konnektivität und AMST Ergebnissen

Die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand des dACC wurde korreliert mit der Interferenz durch saliente Stimuli im AMST: Die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen dACC und linkem Precuneus korrelierte positiv mit dem Verhältnis der frühen Reaktionszeiten während hochsalienter Bilder zu den frühen Reaktionszeiten während niedrigsalienter Bilder ( $[x = -15; y = -70; z = 40]$ ,  $p < 0,05$  clusterbezogen FWE korrigiert,  $t=5,38$ , Abbildung 12). Diese Zunahme der funktionellen Konnektivität mit stärkerer Interferenz wurde hauptsächlich verursacht durch die ansteigende Konnektivität im Ruhezustand mit Reaktionszeiten während den hochsalienten Stimuli, wie man an der starken Überlappung der Cluster für die entsprechende Analyse feststellen konnte ( $[x = -20; y = -70; z = 40]$ ,  $p < 0,05$  clusterbezogen FWE korrigiert,  $t=5,77$ , Abbildung 12). Demgegenüber war die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand nicht korreliert mit den Reaktionszeiten während den niedrigsalienten Stimuli.

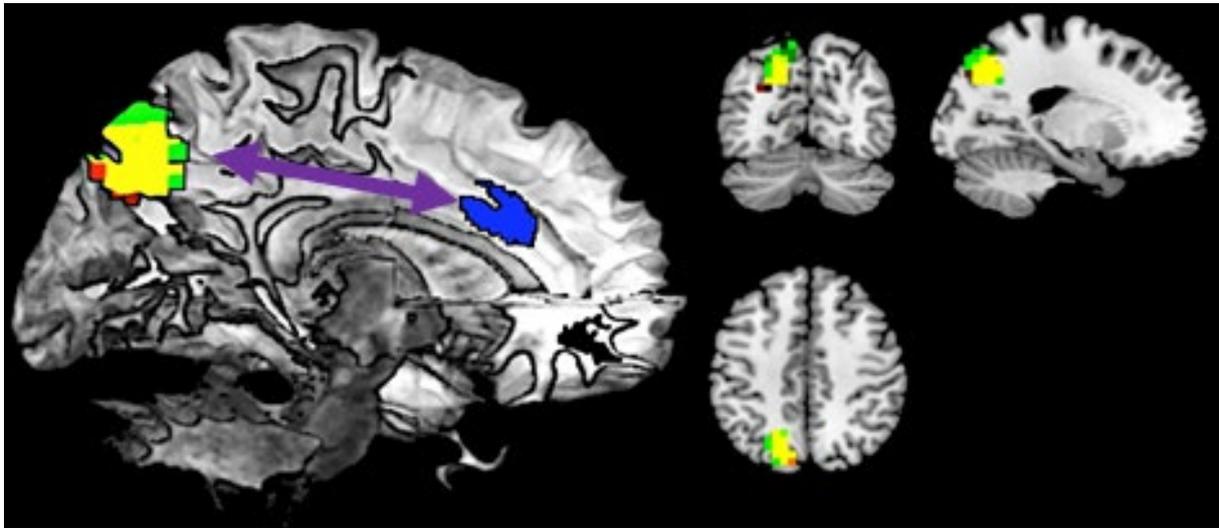


Abbildung 12: Signifikante positive Korrelation zwischen der funktionellen Konnektivität des dorsalen anterioren cingulären Kortex (dACC) zum Precuneus im Ruhezustand und der Interferenz-Suszeptibilität. Dargestellt sind die seed-ROI Region für die funktionelle Konnektivitätsanalyse im dACC (blau), das Cluster der signifikanten Korrelation der Reaktionszeiten HS1 und der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand des dACC (grün), das Cluster der signifikanten Korrelation des HS1/LS-Quotienten und der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand des dACC (rot), sowie das Überlappungs-Cluster dieser beiden (gelb).

Anders formuliert war die Antikorrelation zwischen dACC und Precuneus weniger ausgeprägt, sich Null annähernd, für Probanden, für welche die hochsalienten Bilder stärker mit der Aufmerksamkeit der Probanden auf die eigentlichen den Zielstimuli, nämlich die Töne, interferierte (Abbildung 13). Die Korrelation zeigte sich auch unter Ausschluss potentieller Ausreißer (Abbildung 14).

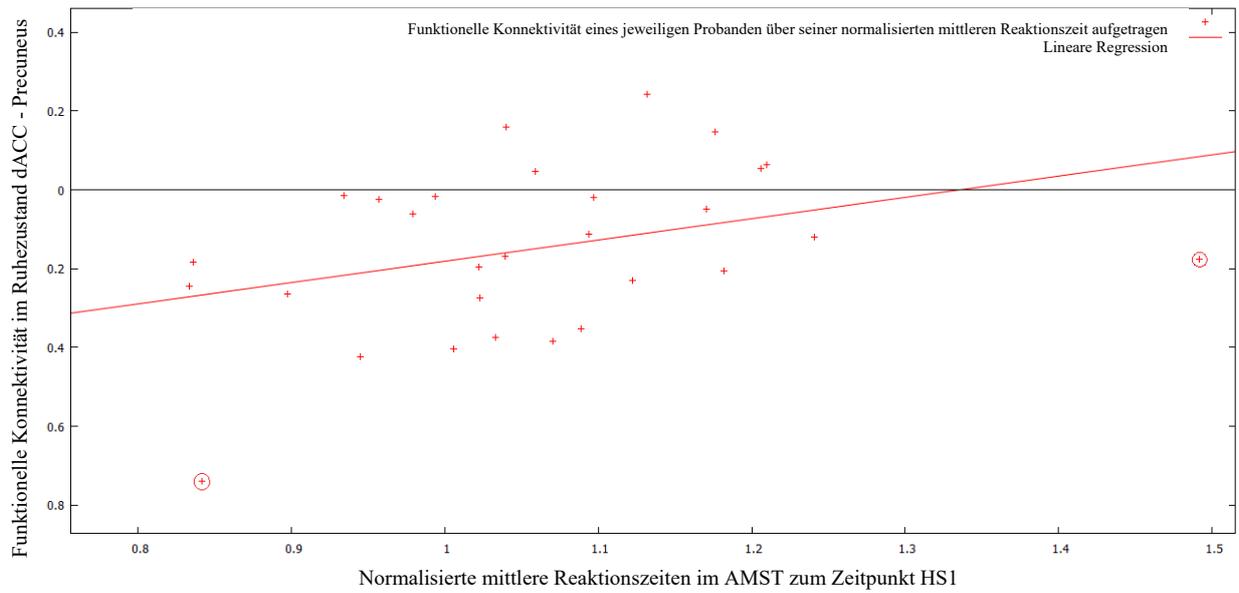


Abbildung 13: Zuordnung der funktionellen Konnektivität der Probanden zu ihrer jeweiligen normalisierten mittleren Reaktionszeit im AMST zum Zeitpunkt HS1 im Punktediagramm und entsprechende lineare Regression unter Einschluss von Ausreißern (rot eingekreist). Es zeigt sich eine schwächere Antikorrelation (sich Null annähernd) zwischen dACC und Precuneus für Probanden, bei denen die hochsalienten Bilder stärker mit der Aufmerksamkeit auf die eigentlichen Zielstimuli, nämlich die Töne, interferierten.

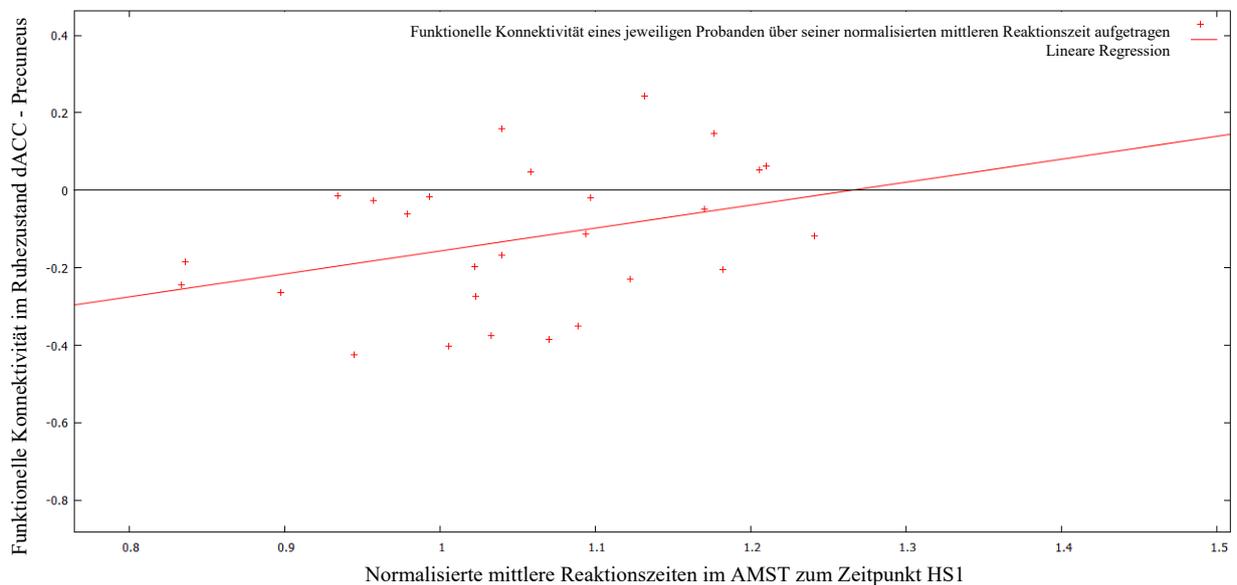


Abbildung 14: Wie Abbildung 13, hier unter Ausschluss von Ausreißern.

## 4. Diskussion

### 4.1. Hypothese

In der hier dargestellten Studie zeigte der dACC eine signifikant niedrigere funktionelle Dissoziation zu einem Cluster im Precuneus mit ansteigenden Reaktionszeiten während hochsalienter, aber nicht niedrigsalienter Distraktoren. Dieses Cluster überlappte nahezu komplett mit einem Cluster, welches mit seiner funktionellen Konnektivität im Ruhezustand des dACC mit der Interferenz der Probanden korreliert, welche sich als Verhältnis von hochsalienten zu niedrigsalienten Reaktionszeiten zeigt.

Die Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass das Maß an Interaktion zwischen SN und DMN im Ruhezustand einen Prädiktor Interferenz-Suszeptibilität durch unterschiedlich saliente Stimuli, bzw. das Aufmerksamkeits-Defizit eines Individuums darstellt. Der Interferenz-Effekt kann kurze Zeit nach der Präsentation salienter Stimuli, nach ca. 1,3 Sekunden, beobachtet werden. Nach 3,3 Sekunden war der Interferenz-Effekt bereits nicht mehr nachweisbar.

Verringerungen der funktionellen Dissoziation im Ruhezustand zwischen dACC und Precuneus ließen sich bereits bei ADHS Patienten nachweisen (Castellanos et al. 2008). Eine erhöhte intra-individuelle Variabilität von Probanden in einem langsamen Eriksen Flanker task, welche einen Marker für unterdrückte Aufmerksamkeits-Regulationsfähigkeit darstellt, stehe in einem Zusammenhang mit einer weniger negativen funktionellen Konnektivität im Ruhezustand zwischen task-negativen und task-positiven Netzwerk Regionen (Kelly et al. 2008). Die Ergebnisse der Studie lassen sich ebenso mit den Ergebnissen von Castellanos et al. und Kelly et al. vereinbaren (Castellanos et al. 2008; Kelly et al. 2008). Auch hier wurde eine weniger negative funktionelle Konnektivität zwischen *task*-negativen und *task*-positiven Netzwerk-Regionen bei Probanden mit einer unterdrückten Aufmerksamkeits-Regulationsfähigkeit gefunden. Sadaghiani et al. (Sadaghiani et al. 2015) beobachteten im Kontext eines einfachen Wahrnehmungstests, dass eine hoch modularisierte Netzwerk-Struktur vorteilhaft für die Detektion von Stimuli, also Wahrnehmungs-Effizienz ist. In ihrer Studie wurde der Zielton mit größerer Wahrscheinlichkeit nicht entdeckt, wenn die modulare Segregation abnahm und die großflächigere Kommunikation über Module zunahm. Auch in der Studie dieser Promotionsarbeit ist eine verringerte funktionelle Segregation, im Sinne einer weniger stark ausgeprägten funktionellen Dissoziation, ebenfalls mit einer verminderten Wahrnehmungs-Effizienz, im Sinne einer erhöhten Interferenz-Suszeptibilität korreliert.

Tabelle 1 in Abschnitt 1.3 zeigte Beispiele für viele weitere Studien welche die SN-DMN Interaktion auch im Zusammenhang mit anderen psychiatrischen Erkrankungen betrachtet und Menon stellt mit seinem Drei-Netzwerk-Modell (Menon 2011) sogar die Hypothese auf, dass sich quasi jegliche kognitive und affektive Dysfunktion im Rahmen der Interaktion von SN, DMN und CEN ausgehend von einer aberranten Salienzprozessierung erklären ließen. Von dieser Hypothese ausgehend, könnten sowohl die weitere Erforschung der SN-DMN-Interaktion aber auch die weitere Erforschung des AMST und in diesem Zusammenhang der Interferenz-Suszeptibilität gegenüber unterschiedlich salienten Stimuli als Surrogatparameter zur Bestimmung einer aberranten Salienzprozessierung Erkenntnisse von sehr großer Tragweite liefern.

Auch Persönlichkeitseigenschaften könnten angesichts bisheriger Studien als Prädiktor für ein Aufmerksamkeits-Defizit, bzw. eine aberrante Salienzprozessierung dienen. Die Ergebnisse einer Korrelationsanalyse der Ausprägung der Persönlichkeitseigenschaft *Self-Directedness* mit AMST Ergebnissen von gesunden Probanden (Dinica et al. 2015) in Zusammenschau mit den Ergebnissen einer Korrelationsanalyse der Ausprägung der Persönlichkeitseigenschaft *Self-Directedness* und dem Ausmaß von Unaufmerksamkeit von ADHS-Patienten (Salgado et al. 2009) zeigen, dass sowohl gesunde Probanden bei erhöhter Interferenz-Suszeptibilität, wie auch bei ADHS-Patienten mit erhöhter Unaufmerksamkeit eine weniger ausgeprägte *Self-Directedness* aufweisen. „*Self-Directedness*“ kann definiert werden als die Fähigkeit eines Individuums Verhalten so zu kontrollieren, regulieren und anzupassen, dass es in der jeweiligen Situation dazu beiträgt die eigenen Ziele zu erreichen (Cloninger et al. 1993). Individuen mit hoher *Self-Directedness* seien verantwortungsvoll, einfallreich und akzeptierten sich selbst, während Individuen mit geringer *Self-Directedness* dazu tendieren, anderen ihr Verhalten vorzuwerfen, wenig zielgerichtet und wenig beharrlich zu sein und sie zeigten inkongruente Verhaltensweisen. Dinica et al. (Dinica et al. 2015) zeigten, dass Probanden mit niedriger *Self-Directedness*, gemessen mit dem *Temperament und Character Inventory* (TCI) eine erhöhte Interferenz-Suszeptibilität gegenüber salienten Stimuli im AMST aufweisen. Salgado et al. (Salgado et al. 2009) fanden heraus, dass ADHS-Patienten mit niedriger *Self-Directedness* höhere Unaufmerksamkeits-Scores im SNAP-IV, einer ADHS Rating Skala, aufwiesen. Demnach könnten niedrige *Self-Directedness Scores* im TCI, höhere Interferenz-Suszeptibilität im AMST und eine weniger negative funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen SN und DMN jeweils als mögliche Indikatoren für Aufmerksamkeits-Defizite dienen. Da es sich hier jedoch bisher nur um Korrelationen und Übertragungen handelt, müsste diese Hypothese gezielt auf Kausalität in weiteren Studien untersucht werden.

## 4.2. Methodische Einschränkungen

Angesichts der Generalisierbarkeit der Ergebnisse gibt es einige Einschränkungen.

Die Stichprobe umfasste nur männliche gesunde Probanden. Folglich können die Ergebnisse nur für Männer interpretiert werden. Um zu testen, ob eine Abhängigkeit vom Geschlecht besteht, müssten weibliche Probanden in eine zukünftige Studie eingeschlossen werden. Betrachtet man die fMRT-Aufnahmen im Ruhezustand sind die kleine Stichproben-Größe und die fehlende Kontrolle, ob Probanden während der Aufnahmen eingeschlafen sind, Limitationen. Die Probanden erhielten die Instruktion mit geschlossenen Augen im Scanner zu liegen. Dieses verfolgte den Zweck stabilerer Ergebnisse, was jedoch in aktuellen Fach-Diskussionen umstritten ist. Innerhalb aller Verbindungen innerhalb eines Netzwerks und innerhalb des Default-Mode- und Aufmerksamkeits-Netzwerks konnte eine statistisch signifikant größere Reliabilität gefunden werden, wenn die Augen auf ein Fixationskreuz gerichtet waren (Patriat et al. 2013). Auch wenn unter optimalen Bedingungen eine größere Reliabilität festgestellt werden konnte, könnten mögliche Unterschiede in der Genauigkeit unterschiedlicher Probanden stetig das Kreuz zu fixieren, einen Bias der Ergebnisse darstellen. Xu und Kollegen beobachteten, dass zwischen den Bedingungen bei geschlossenen und bei offenen Augen die topologische Organisation von Netzwerken des menschlichen Gehirns sich dynamisch verändert. Unter der Bedingung bei offenen Augen wurde eine Suppression sensorischer Modalitäten beobachtet, um Quellen der extrozeptiven Prozessierung zuzuordnen (Xu et al. 2014). Nichtsdestotrotz sind weitere Forschungen zur funktionellen Konnektivität im Ruhezustand während der Bedingung mit geöffneten/geschlossenen Augen für Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse notwendig.

Eine weitere Einschränkung der Studie ist die niedrige isotropische Auflösung bei den fMRT-Aufnahmen im Ruhezustand von 5 mm. Dieses führt zu relativ großen partiellen Volumeneffekten und kann zum Signalverlust an den Gewebegrenzen führen. Die Auflösung von 5 mm wurde gewählt, um die TR-Rate zu steigern werden und physiologische Hintergrundgeräusche bestmöglich zu unterdrücken. Das Spannungsfeld zwischen zeitlicher und räumlicher Auflösung wurde so austariert, dass die Signal-to-noise Ratio maximiert wurde.

Außerdem ist eine Einschränkung, dass die dACC seed-ROI möglicherweise verfälschendes Signal von CSF und WM enthält.

Die Regression von störenden Kovariaten durch die Verwendung von CSF- und WM-Masken ist ein gebräuchliches Verfahren, aber partielle Volumen-Artefakte, welche die räumliche Auflösung stören und die Signal-Intensität können zu Verfälschungen führen. Es ist weiterhin offen, wo ROIs lokalisiert werden sollen, um CSF und WM zu repräsentieren.

Des Weiteren ist die Varianz-Korrektur durch Regression des mittleren globalen Signals (GSR) ein in Fachkreisen sehr umstrittenes Verfahren zur Korrektur der Analyse von funktioneller Konnektivität im Ruhezustand. Mathematisch wurde gezeigt, dass GSR artifizielle Antikorrelationen in Ruhezustands-Netzwerken auf der Ebene des Individuums erzeugt (Fox et al. 2009; Murphy et al. 2009). Auch bei Analysen zwischen Gruppen verändert GSR die Ergebnisse (Saad et al. 2012; Gotts et al. 2013), weil das globale Signal selbst als ein Marker für klinische Syndrome gesehen werden kann und nicht durch Regression von der Analyse ausgespart werden sollte (Yang et al. 2014). In der hier dargestellten Studie wurde keine Analyse zwischen Gruppen angewendet und es gibt viele Gründe in dieser Studie GSR zu verwenden. GSR grenzt Gehirnregionen mit großer funktioneller Bedeutung ab und es besteht Evidenz für die Effizienz, wahre interregionale Beziehungen zu demaskieren (Fox et al. 2009; Kruschwitz et al. 2015). Es ist eine nützliche, informative und valide Strategie um Antikorrelationen zwischen *task*-positiven und *task*-negativen Regionen festzustellen, welche interessante und wichtige physiologische Beziehungen darstellen (Fox et al. 2009). Fox und Kollegen (Fox et al. 2009) haben einige weitere Argumente für die Nutzung von GSR aufgeführt. Sie fanden eine bessere Überlappung zwischen funktioneller und struktureller Konnektivität. Wahre neuroanatomische Beziehungen wären ansonsten von dem globalen Signal überdeckt worden. Außerdem betonten die Autoren, dass antikorrelierte Netzwerke eine Bandbreite an Eigenschaften aufweisen, welche nicht auf das globale Signal zurückzuführen sind und daher auch nicht durch GSR verursacht sein können, wie z. B. die spezifische räumliche Verteilung. Andere Methoden, welche zu negativen Korrelationen führen, verursachen unterschiedliche räumliche Verteilungen. Die negativen Korrelationen sind über verschiedene Probanden konstant, auch wenn GSR das aus mathematischer Betrachtung nicht erwarten lassen würde. Die Antikorrelationen persistieren sogar, wenn das globale Signal von einer begrenzten Maske berechnet wird, welche nur Voxel enthält die mit den antikorrelierten Netzwerken korrelieren, die typischerweise mit GSR gefunden werden.

Eine andere Limitation könnte die AMST Auswertung betreffend sein, dass nur der Mittelwert aller erfolgreichen Antworten verwendet wurde. Ein *Survival Model* könnte eine alternative Analyse-Methode darstellen. Der Grund für die Berechnung der mittleren Reaktionszeiten

wurde von den in Tabelle 2 aufgeführten Werten abgeleitet und die Verteilung der Reaktionszeiten zeigte, dass die Zeit der Probanden zum Antworten auf die Zieltöne lang genug war, um Fehler zu vermeiden.

Auch ist die Validierung der Messung der Interferenz-Suszeptibilität gegenüber unterschiedlich salienten Stimuli als Surrogatparameter für ein Aufmerksamkeits-Defizit erst durch wenige Studien erfolgt, sodass hier weitere Studien auch im klinischen Kontext folgen müssen.

### **4.3. Allgemeine Schlussfolgerungen, mögliche weiterführende Untersuchungen, Nutzen der Untersuchungen**

Weitere Studien mit einer größeren Stichprobe werden benötigt, um herauszufinden, ob generell eine reduzierte Antikorrelation in der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand zwischen einer SN- und einer DMN-Region mit höherer Interferenz-Suszeptibilität beobachtet werden kann. Außerdem sollten zukünftige Studien mit der Bestimmung der Interferenz-Suszeptibilität auch Probanden mit klinischen Syndromen, welche durch Aufmerksamkeits-Defizite geprägt sind, z. B. ADHS, eingeschlossen werden, um eine direkte Möglichkeit zu haben auf eine Assoziation zwischen diesen Syndromen und der Verknüpfung zwischen einer erhöhten Interferenz-Suszeptibilität und gesteigerter funktioneller Desintegration zu testen. Dieses wäre von besonderem Interesse für eine Anwendung in klinischen Kontexten. Es könnte zu alternativen neuropsychologisch begründeten Diagnose-Kriterien beitragen und auch bei möglichen Therapiemaßnahmen von Bedeutung sein, z. B. bei Neurofeedback Training für die Regenerierung der antikorrelierten Aktivität zwischen SN und DMN. Dass über ein solches Brain-Computer-Interface-basiertes Training eine persistierende Modulation der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand, kombiniert mit verbessertem klinischen Outcome möglich ist, konnten Qian et al. bereits in einer Studie zeigen (Qian et al. 2018). Aber auch weitere neue therapeutische Ansätze wären denkbar, zum Beispiel über die pharmakologische und mikro-neurochirurgische Modifizierung von für die Netzwerk-Funktion wichtigen Grundstrukturen, wie möglicherweise den Von-Economo-Neuronen oder Trakte weißer Substanz.

## 5. Zusammenfassung

Veränderungen in der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand innerhalb und zwischen Gehirnnetzwerken wird in aktuellen Studien eine bedeutende Rolle zur Erklärung kognitiver und affektiver Dysfunktion beigemessen. Dementsprechend wurde in dieser Promotionsarbeit die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen zwei Kernstrukturen großer, bedeutender Gehirnnetzwerke, dem dACC aus dem SN und dem Precuneus aus dem DMN untersucht. Dieses erfolgte jedoch nicht im pathologischen Kontext, sondern bei gesunden männlichen Probanden im Zusammenhang mit der Prädiktionsmöglichkeit eines unterschiedlichen physiologischen Aufmerksamkeits-Defizits. Zur näheren Quantifizierung eines Aufmerksamkeits-Defizits wurde das Maß an Interferenz-Suszeptibilität gegenüber unterschiedlich salienten Stimuli in einem Aufmerksamkeits-Test genutzt. Es zeigte sich mit ansteigenden Reaktionszeiten während hochsalienter, aber nicht niedrigsalienter Distraktoren eine signifikant niedrigere funktionelle Dissoziation der ROI dACC zu einem Cluster im Precuneus. Dieses Cluster überlappte nahezu komplett mit einem Cluster, welches mit seiner funktionellen Konnektivität im Ruhezustand des dACC mit dem Maß an Interferenz-Suszeptibilität der Probanden (Verhältnis von Reaktionszeiten gegenüber hochsalienten zu Reaktionszeiten gegenüber niedrigsalienten visuellen Stimuli) korrelierte (jeweils  $p < 0,05$  clusterbezogen FWE korrigiert).

Zusammenfassend stützen die Ergebnisse der hier dargestellten Studie, die Ergebnisse von Vorstudien, sowie der Default-Mode-Interferenz-Hypothese nach Sonuga-Barke & Castellanos und des Drei-Netzwerk-Modells nach Menon, nach denen die Interaktion zwischen SN und DMN im Ruhezustand ein Aufmerksamkeits-Defizit, in diesem Fall die Suszeptibilität für Interferenz durch unterschiedlich saliente Distraktoren, bedingt. Gesunde Probanden die suszeptibler für hochsaliente Stimuli (für die Aufgabenstellung irrelevante externe Informationen) sind, also ein erhöhtes Aufmerksamkeits-Defizit aufweisen, zeigten eine gesteigerte funktionelle Konnektivität im Ruhezustand der SN-Region dACC zur DMN-Region Precuneus. Auch wenn selbstverständlich weitere Studien zur Erforschung der Interaktion dieser Gehirnnetzwerke notwendig sind, bestehen bereits vielversprechende auf bisherige Ergebnisse fußende Modelle, mit denen sich möglicherweise etliche Formen kognitiver und affektiver Dysfunktion erklären ließen. Damit stünden potentielle objektive diagnostische aber auch therapeutisch nutzbare neue Biomarker für zahlreiche neuropsychiatrische Erkrankungen zur Verfügung.

## Literaturverzeichnis

- 1) Ackenheil, M., G. Stotz-Ingenlath, R. Dietz-Bauer, A. Vossen: M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric Interview (German version 5.0.0, DSM-IV) (1999)
- 2) Aertsen, A. M., G. L. Gerstein, M. K. Habib, G. Palm: Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of “effective connectivity”. *Journal of neurophysiology*. 61(5). 900–917 (1989)
- 3) Allman, J. M., K. K. Watson, N. A. Tetreault, A. Y. Hakeem: Intuition and autism : a possible role for Von Economo neurons. *Trends in Cognitive Sciences*. 9(8). 367–373 (2005)
- 4) Amodio, D. M., C. D. Frith: Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 7(4). 268–277 (2006)
- 5) AWMF: Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie “Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter.” Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2017)
- 6) Azevedo, F. A. C., L. R. B. Carvalho, L. T. Grinberg, J. M. Farfel, R. E. L. Ferretti, R. E. P. Leite, W. J. Filho, R. Lent, S. Herculano-Houzel: Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*. 513(5). 532–541 (2009)
- 7) Binder, J. R., R. H. Desai, W. W. Graves, L. L. Conant: Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*. 19(12). 2767–2796 (2009)
- 8) Bonnaire, V., T. E. Ham, R. Leech, K. M. Kinnunen, M. A. Mehta, R. J. Greenwood, D. J. Sharp: Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 109(12). 4690–4695 (2012)
- 9) Bressler, S. L., V. Menon: Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in cognitive sciences*. 14(6). 277–90 (2010)
- 10) Broca, P.: Sur le siège de la faculté du langage articulé. *Bulletins et Mémoires de la Société d’Anthropologie de Paris*. 377–393 (1865)
- 11) Broyd, S. J., C. Demanuele, S. Debener, S. K. Helps, C. J. James, E. J. S. Sonuga-Barke: Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 33(3). 279–296 (2009)
- 12) Brüne, M., A. Schöbel, R. Karau, P. M. Faustmann, R. Dermietzel, G. Juckel, E. Petrasch-Parwez: Neuroanatomical Correlates of Suicide in Psychosis : The Possible Role of von Economo Neurons 6(6). 1–6 (2011)

- 13) Butti, C., M. Santos, N. Uppal, P. R. Hof: Von Economo neurons: Clinical and evolutionary perspectives. *CORTEX*. 49(1). 312–326 (2013)
- 14) Cai, W., T. Chen, J. S. Ide, C. S. R. Li, V. Menon: Dissociable fronto-operculum-insula control signals for anticipation and detection of inhibitory sensory cues. *Cerebral Cortex*. 27(8). 4073–4082 (2017)
- 15) Cai, W., T. Chen, S. Ryali, J. Kochalka, C. S. R. Li, V. Menon: Causal Interactions Within a Frontal-Cingulate-Parietal Network During Cognitive Control: Convergent Evidence from a Multisite-Multitask Investigation. *Cerebral Cortex*. 26(5). 2140–2153 (2016)
- 16) Cai, W., T. Chen, L. Szegletes, K. Supekar, V. Menon: Aberrant Time-Varying Cross-Network Interactions in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Relation to Attention Deficits. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 3(3). 263–273 (2018)
- 17) Castellanos, F. X., D. S. Margulies, C. Kelly, L. Q. Uddin, M. Ghaffari, A. Kirsch, D. Shaw, Z. Shehzad, A. Di Martino, B. Biswal, E. J. S. Sonuga-Barke, J. Rotrosen, L. A. Adler, M. P. Milham: Cingulate-Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 63(3). 332–337 (2008)
- 18) Catani, M., M. Thiebaut de Schotten, D. Slater, F. Dell’Acqua: Connectomic approaches before the connectome. *NeuroImage*. 80. 2–13 (2013)
- 19) Chao-Gan, Y., Z. Yu-Feng: DPARSF: A MATLAB Toolbox for “Pipeline” Data Analysis of Resting-State fMRI. *Frontiers in systems neuroscience*. 4(May). 13 (2010)
- 20) Chen, T., W. Cai, S. Ryali, K. Supekar, V. Menon: Distinct Global Brain Dynamics and Spatiotemporal Organization of the Salience Network. *PLoS Biology*. 14(6). 1–21 (2016)
- 21) Chen, T., L. Michels, K. Supekar, J. Kochalka, S. Ryali, V. Menon: Role of the anterior insular cortex in integrative causal signaling during multisensory auditory-visual attention 41(2). 264–274 (2015)
- 22) Chiong, W., S. M. Wilson, M. D’Esposito, A. S. Kayser, S. N. Grossman, P. Poorzand, W. W. Seeley, B. L. Miller, K. P. Rankin: The salience network causally influences default mode network activity during moral reasoning. *Brain*. 136(6). 1929–1941 (2013)
- 23) Clarke, E., K. Dewhurst: An illustrated history of brain function: Imaging the brain from antiquity to the present. 2. Ausgabe. San Francisco: Norman Publishing (1996)
- 24) Cloninger, C. R., D. M. Svrakic, T. R. Przybeck: A psychobiological model of temperament and character. *Archives of general psychiatry*. 50(12). 975–990 (1993)
- 25) Connor, C. E., H. E. Egeth, S. Yantis: Visual attention: Bottom-up versus top-down. *Current Biology*. 14(19). 850–852 (2004)

- 26) Corbetta, M., G. L. Shulman: Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 3(3). 201–215 (2002)
- 27) Damoiseaux, J. S., S. A. R. B. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, C. F. Beckmann: Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 103(37). 13848–13853 (2006)
- 28) Dastjerdi, M., B. L. Foster, S. Nasrullah, A. M. Rauschecker, R. F. Dougherty, J. D. Townsend, C. Chang, M. D. Greicius, V. Menon, D. P. Kennedy, J. Parvizi: Differential electrophysiological response during rest, self-referential, and non-self-referential tasks in human posteromedial cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 108(7). 3023–3028 (2011)
- 29) Dinica, K., L. R. Demenescu, A. Lord, A. L. Krause, R. Kaiser, D. Horn, C. D. Metzger, M. Walter: Self-directedness and the susceptibility to distraction by saliency. *Cognition & emotion*. 1–9 (2015)
- 30) Dosenbach, N. U. F., K. M. Visscher, E. D. Palmer, F. M. Miezin, K. K. Wenger, H. C. Kang, E. D. Burgund, A. L. Grimes, B. L. Schlaggar, S. E. Petersen: A Core System for the Implementation of Task Sets. *Neuron*. 50(5). 799–812 (2006)
- 31) Durston, S., N. T. Tottenham, K. M. Thomas, M. C. Davidson, I.-M. Eigsti, Y. Yang, A. M. Ulug, B. J. Casey: Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biological psychiatry*. 53(10). 871–8 (2003)
- 32) Fischer, D. B., A. D. Boes, A. Demertzi, H. C. Evrard, S. Laureys, B. L. Edlow, C. B. Saper, M. D. Fox, J. C. Geerling: A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology*. 87. 2427–2434 (2016)
- 33) Fox, M. D., A. Z. Snyder, J. L. Vincent, M. Corbetta, D. C. Van Essen, M. E. Raichle: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102(27). 9673–8 (2005)
- 34) Fox, M. D., D. Zhang, A. Z. Snyder, M. E. Raichle: The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks. *Journal of neurophysiology*. 101(6). 3270–83 (2009)
- 35) Fransson, P.: Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human brain mapping*. 26(1). 15–29 (2005)
- 36) Friston, K. J., C. D. Frith, P. F. Liddle, R. S. Frackowiak: Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 13. 5–14 (1993)
- 37) Fuster, J. M.: The cognit: A network model of cortical representation. *International Journal of Psychophysiology*. 60(2). 125–132 (2006)

- 38) Gefen, T., S. T. Papastefan, A. Rezvanian, E. H. Bigio, S. Weintraub, E. Rogalski, M.-M. Mesulam, C. Geula: Von Economo neurons of the anterior cingulate across the lifespan and in Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior.* 99. 69–77 (2018)
- 39) GNU: PSPP v0.8.4 (2015)
- 40) Goldstein, K.: *Aftereffects of brain injuries in war: Their evaluation and treatment: The application of psychologic methods in the clinic.* Aftereffects of brain injuries in war: Their evaluation and treatment: The application of psychologic methods in the clinic. New York City, NY, US: Grune & Stratton (1942)
- 41) González-Acosta, C. A., M. I. Escobar, M. F. Casanova, H. J. Pimienta, E. Buriticá: Von Economo Neurons in the Human Medial Frontopolar Cortex. *Frontiers in Neuroanatomy.* 12(64) (2018)
- 42) Gotts, S. J., Z. S. Saad, H. J. Jo, G. L. Wallace, R. W. Cox, A. Martin: The perils of global signal regression for group comparisons: a case study of Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in human neuroscience.* 7(July). 356 (2013)
- 43) Greicius, M. D., B. Krasnow, A. L. Reiss, V. Menon: Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *PNAS.* 100(1). 253–258 (2003)
- 44) Haladjian, H. H., C. Montemayor: Artificial consciousness and the consciousness-attention dissociation. *Consciousness and Cognition.* 45. 210–225 (2016)
- 45) van den Heuvel, M. P., H. E. H. Pol: Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology.* 20(8). 519–534 (2010)
- 46) Hogeveen, J., M. K. Krug, M. V Elliott, M. Solomon: Insula-Retrosplenial Cortex Overconnectivity Increases Internalizing via Reduced Insight in Autism. *Biological psychiatry.* 84(4). 287–294 (2018)
- 47) Horn, D. I.: *Untersuchung charakteristischer Veränderungen des Ruhezustands bei Depression mittels funktioneller Magnetresonanztomographie – der besondere Einfluss glutamaterger Mechanismen auf die Funktion des insulären Kortex.* Otto-von-Guericke Universität Magdeburg (2013)
- 48) Jilka, S. R., G. Scott, T. Ham, A. Pickering, V. Bonnelle, R. M. Braga, R. Leech, D. J. Sharp: Damage to the Salience Network and Interactions with the Default Mode Network. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 34(33). 10798–10807 (2014)
- 49) Kelly, A. M. C., L. Q. Uddin, B. B. Biswal, F. X. Castellanos, M. P. Milham: Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *NeuroImage.* 39(1). 527–537 (2008)

- 50) Klein, A., J. Andersson, B. A. Ardekani, J. Ashburner, B. Avants, M.-C. Chiang, G. E. Christensen, D. L. Collin, J. Gee, P. Hellier, J. H. Song, M. Jenkinson, C. Lepage, D. Rueckert, P. Thompson, T. Vercauteren, R. P. Woods, J. J. Mann, R. V. Parsey: Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage*. 46(3). 786–802 (2009)
- 51) Klein, C., K. Wendling, P. Huettner, H. Ruder, M. Peper: Intra-Subject Variability in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 60(10). 1088–1097 (2006)
- 52) Knösche, T. R.: Das Hirn als Netzwerk: Forschungsbericht des Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig. <https://www.mpg.de/336848/forschungsSchwerpunkt1> (2009)
- 53) Koch, C., N. Tsuchiya: Attention and consciousness: two distinct brain processes. *Trends in Cognitive Sciences*. 11(1). 16–22 (2007)
- 54) Koch, C., N. Tsuchiya: Attention and consciousness: Related yet different. *Trends in Cognitive Sciences*. 16(2). 103–105 (2012)
- 55) Krause, M., C. Theiss, M. B. Brüne: Ultrastructural Alterations of Von Economo Neurons in the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia. *The Anatomical Record*. 300. 2017–2024 (2017)
- 56) Kruschwitz, J. D., A. Meyer-Lindenberg, I. M. Veer, C. Wackerhagen, S. Erk, S. Mohnke, L. Pöhlend, L. Haddad, O. Grimm, H. Tost, N. Romanczuk-Seiferth, A. Heinz, M. Walter, H. Walter: Segregation of face sensitive areas within the fusiform gyrus using global signal regression? A study on amygdala resting-state functional connectivity. *Human Brain Mapping*. 36(10). 4089–4103 (2015)
- 57) Lamme, V. A. F.: Separate neural definitions of visual consciousness and visual attention; a case for phenomenal awareness. *Neural Networks*. 17(5–6). 861–872 (2004)
- 58) Lang, P. J., M. M. Bradley, B. N. Cuthbert: International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. Gainesville, FL (2008)
- 59) Lashley, K. S.: In search of the engram. *Symp. Soc. Exp. Biol.*(4). 454–482 (1950)
- 60) Lauterbur, P. C.: Image formation by induced local interactions – Examples employing nuclear magnetic-resonance. *Nature*. 242(5394). 190–191 (1973)
- 61) Lei, Y., Y. Shao, L. Wang, T. Zhai, F. Zou, E. Ye, X. Jin, W. Li, J. Qi, Z. Yang: Large-Scale Brain Network Coupling Predicts Total Sleep Deprivation Effects on Cognitive Capacity. *Plos One*. 10(7) (2015)
- 62) Liu, B., L. Wen, Q. Ran, S. Zhang, J. Hu, M. Gong, D. Zhang: Dysregulation within the salience network and default mode network in hyperthyroid patients : a follow-up resting-state functional MRI study. *Brain Imaging and Behavior*. (2018)

- 63) Mansfield, P.: Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C*. 10. 55–58 (1977)
- 64) Mansfield, P., P. K. Grannell: NMR “diffraction” in solids? *Journal of Physics C: Solid State Physics*. 6(22). L422–L426 (1973)
- 65) MathWorks: Matlab v7.1 R14SP3 (2005), Natick, Massachusetts
- 66) Menon, V.: Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*. 15(10). 483–506 (2011)
- 67) Menon, V.: The Triple Network Model, Insight, and Large-Scale Brain Organization in Autism. *Biological Psychiatry*. 84(4). 236–238 (2018)
- 68) Menon, V., L. Q. Uddin: Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*. 214(5–6). 655–667 (2010)
- 69) Mesulam, M. M.: Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of neurology*. 28(5). 597–613 (1990)
- 70) Mesulam, M. M.: From sensation to cognition. *Brain : a journal of neurology*. 121 ( Pt 6. 1013–1052 (1998)
- 71) Metzinger, T.: *Bewusstsein. Enzyklopädie Philosophie*, Hg. Sandkühler. (2010)
- 72) Montemayor, C., H. H. Haladjian: *Consciousness, Attention, and Conscious Attention*. MIT Press (2015)
- 73) Murphy, K., R. M. Birn, D. A. Handwerker, T. B. Jones, P. A. Bandettini: The impact of global signal regression on resting state correlations: Are anti-correlated networks introduced? *NeuroImage*. 44(3). 893–905 (2009)
- 74) Musolff, N.: *Vergleich von subjektiven und objektiven Korrelaten der Salienz: eine kombinierte behaviorale und 7T-fMRT-Studie*. Otto-von-Guericke Universität Magdeburg (2008)
- 75) NeuroBehavioralSystems: Presentation v16.3
- 76) Padmanabhan, A., C. J. Lynch, M. Schaer, V. Menon: The Default Mode Network in Autism. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2(6). 476–486 (2017)
- 77) Patriat, R., E. K. Molloy, T. B. Meier, G. R. Kirk, V. A. Nair, M. E. Meyerand, V. Prabhakaran, R. M. Birna: The effect of resting condition on resting-state fMRI reliability and consistency: A comparison between resting with eyes open, closed, and fixated. *NeuroImage*.(78). 463–473 (2013)

- 78) Phillips, J., C. Feinstein, S. Ryali, V. Menon, L. Q. Uddin, K. Supekar, C. J. Lynch, A. Khouzam: Salience network–based classification and prediction of symptom severity in children With autism. *JAMA Psychiatry*. 70(8). 869–879 (2013)
- 79) Pontes, U., G. Northoff: <https://www.dasgehirn.info/denken/bewusstsein/was-ist-bewusstsein> (2013)
- 80) Power, J. D., K. a. Barnes, A. Z. Snyder, B. L. Schlaggar, S. E. Petersen: Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*. 59(3). 2142–2154 (2012)
- 81) Power, J. D., A. Mitra, T. O. Laumann, A. Z. Snyder, B. L. Schlaggar, S. E. Petersen: Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage*. 84. 320–341 (2014)
- 82) Prado, J., D. H. Weissman: Heightened interactions between a key default-mode region and a key task-positive region are linked to suboptimal current performance but to enhanced future performance. *NeuroImage*. 56(4). 2276–82 (2011)
- 83) Qian, X., B. Rui, Y. Loo, F. X. Castellanos, S. Liu, H. L. Koh, X. Wei, W. Poh, R. Krishnan, D. Fung, M. W. L. Chee, C. Guan, T. Lee, C. G. Lim, J. Zhou: Brain-computer-interface-based intervention re-normalizes brain functional network topology in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*. 8(149) (2018)
- 84) Qian, X., F. Xavier, L. Q. Uddin, B. Rui, Y. Loo, S. Liu, H. Li, X. Wei, W. Poh, D. Fung, C. Guan, T. Lee: Large-scale brain functional network topology disruptions underlie symptom heterogeneity in children with attention-deficit / hyperactivity disorder. *NeuroImage: Clinical*. (2018)
- 85) Qin, P., G. Northoff: How is our self related to midline regions and the default-mode network? *NeuroImage*. 57(3). 1221–1233 (2011)
- 86) Raichle, M. E., a M. MacLeod, a Z. Snyder, W. J. Powers, D. a Gusnard, G. L. Shulman: A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 98(2). 676–682 (2001)
- 87) Raichle, M. E., A. Z. Snyder: A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage*. 37(4). 1083–90 (2007)
- 88) Redgrave, P., T. J. Prescott, K. Gurney: Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends Neurosci*. 22(4). 146–151 (1999)
- 89) Rilling, J. K., J. E. Dagenais, D. R. Goldsmith, A. L. Glenn, G. Pagnoni: Social cognitive neural networks during in-group and out-group interactions. *NeuroImage*. 41(4). 1447–1461 (2008)

- 90) Saad, Z. S., S. J. Gotts, K. Murphy, G. Chen, H. J. Jo, A. Martin, R. W. Cox: Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression. *Brain connectivity*. 2(1). 25–32 (2012)
- 91) Sadaghiani, S., J.-B. Poline, A. Kleinschmidt, M. D’Esposito: Ongoing dynamics in large-scale functional connectivity predict perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 112(27) (2015)
- 92) Salgado, C. A. I., C. H. D. Bau, E. H. Grevet, A. G. Fischer, M. M. Victor, K. L. S. Kalil, N. O. Sousa, C. R. Garcia, P. Belmonte-de-Abreu: Inattention and hyperactivity dimensions of ADHD are associated with different personality profiles. *Psychopathology*. 42(2). 108–112 (2009)
- 93) Santillo, A. F., C. Nilsson, E. Englund: von Economo neurones are selectively targeted in frontotemporal dementia 39. 572–579 (2013)
- 94) Schneider, F., G. R. Fink: *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurobiologie*. 2. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag (2013)
- 95) Seeley, W. W., V. Menon, A. F. Schatzberg, J. Keller, G. H. Glover, H. Kenna, A. L. Reiss, M. D. Greicius: Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*. 27(9). 2349–2356 (2007)
- 96) Sestieri, C., M. Corbetta, G. L. Romani, G. L. Shulman: Episodic Memory Retrieval, Parietal Cortex, and the Default Mode Network: Functional and Topographic Analyses. *Journal of Neuroscience*. 31(12). 4407–4420 (2011)
- 97) Sidlauskaite, J., E. Sonuga, H. Roeyers, J. R. Wiersma: Altered intrinsic organisation of brain networks implicated in attentional processes in adult attention - deficit / hyperactivity disorder : a resting - state study of attention , default mode and salience network connectivity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 266(4). 349–357 (2016)
- 98) Song, X.-W., Z.-Y. Dong, X.-Y. Long, S.-F. Li, X.-N. Zuo, C.-Z. Zhu, Y. He, C.-G. Yan, Y.-F. Zang: REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PloS one*. 6(9) (2011)
- 99) Sonuga-Barke, E. J. S., F. X. Castellanos: Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 31(7). 977–986 (2007)
- 100) Spreng, R. N., R. A. Mar, A. S. N. Kim: The Common Neural Basis of Autobiographical Memory, Propection, Navigation, Theory of Mind, and the Default Mode: A Quantitative Meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 21(3). 489–510 (2008)
- 101) Sridharan, D., D. J. Levitin, V. Menon: A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *PNAS*. 105(34). 12569–12574 (2008)

- 102) Sripada, R., A. P. King, R. C. Welsh, S. N. Garfinkel, X. Wang, C. S. Sripada, I. Liberzon: Neural Dysregulation in Posttraumatic stress disorder: Evidence for Disrupted Equilibrium between Salience and default mode brain networks. *Psychosomatic Medicine*. 29(6). 997–1003 (2012)
- 103) Sun, L., Q. Cao, X. Long, M. Sui, X. Cao, C. Zhu, X. Zuo, L. An, Y. Song, Y. Zang, Y. Wang: Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*. 201(2). 120–127 (2012)
- 104) Supekar, K., W. Cai, R. Krishnadas, L. Palaniyappan, V. Menon: Dysregulated Brain Dynamics in a Triple-Network Saliency Model of Schizophrenia and Its Relation to Psychosis. *Biological Psychiatry*. 85(1). 60–69 (2018)
- 105) Taylor, K. S., D. A. Seminowicz, K. D. Davis: Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Human brain mapping*. 30(9). 2731–2745 (2009)
- 106) Ulmer, S., O. Jansen: *fMRI - Basics and Clinical Applications*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag (2010)
- 107) Uppal, N., B. Wicinski, J. D. Buxbaum, H. Heinsen, C. Schmitz, P. R. Hof: Neuropathology of the Anterior Midcingulate Cortex in Young Children With Autism. *J Neuropathol Exp Neurol*. 73(9). 891–902 (2014)
- 108) Vannini, P., J. O'Brien, K. O'Keefe, M. Pihlajamäki, P. Laviolette, R. A. Sperlring: What goes down must come up: Role of the posteromedial cortices in encoding and retrieval. *Cerebral Cortex*. 21(1). 22–34 (2011)
- 109) Weissman, D. H., K. C. Roberts, K. M. Visscher, M. G. Woldorff: The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature Neuroscience*. 9(7). 971–978 (2006)
- 110) Wellcome Trust Centre for Neuroimaging: SPM8. Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London. (2009)
- 111) Wernicke, C.: *Grundrisse der psychiatrie*. Leipzig. Verlag von Georg Thieme. (1906)
- 112) White, T. P., V. Joseph, S. T. Francis, P. F. Liddle: Aberrant salience network ( bilateral insula and anterior cingulate cortex ) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 123(2–3). 105–115 (2010)
- 113) Whitfield-Gabrieli, S., J. M. Ford: Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*. 8(1). 49–76 (2012)
- 114) Xu, P., R. Huang, J. Wang, N. T. Van Dam, T. Xie, Z. Dong, C. Chen, R. Gu, Y.-F. Zang, Y. He, J. Fan, Y. Luo: Different topological organization of human brain functional networks with eyes open versus eyes closed. *NeuroImage*. 90. 246–255 (2014)

115) Yang, G. J., J. D. Murray, G. Repovs, M. W. Cole, A. Savic, M. F. Glasser, C. Pittenger, J. H. Krystal, X.-J. Wang, G. D. Pearlson, D. C. Glahn, A. Anticevic: Altered global brain signal in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 111(20). 7438–43 (2014)

116) Yang, S., X. Dong, S. Wang, T. Wu, Y. Ren, D. Wang, W. Tu, Y. Yi, A. Zheng: Altered patterns of functional connectivity of posterior cingulate cortex on resting-state magnetic resonance imaging in children with attention-deficit or hyperactivity disorder. *Zhonghua yi xue za zhi*. 93(24). 1881–1885 (2013)

117) Zink, C. F., G. Pagnoni, J. Chappelow, M. Martin-Skurski, G. S. Berns: Human striatal activation reflects degree of stimulus saliency. *Neuroimage*. 29(3). 977–983 (2006)

118) Zink, C. F., G. Pagnoni, M. E. Martin, M. Dhamala, G. S. Berns: Human striatal response to salient nonrewarding stimuli. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 23(22). 8092–8097 (2003)

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei **allen**, die zu den umfangreichen Erfahrungen während meiner bisherigen wissenschaftlichen Tätigkeit beigetragen haben und mir bei der Durchführung dieser Arbeit zur Seite standen, herzlich bedanken.

Im Rückblick angefangen mit den ersten wissenschaftlichen Erfahrungen, welche ich in der Schulzeit machen durfte, gilt mein Dank Herrn Peter Schönfeld, welcher mich im Seminarfach im Rahmen meiner Arbeit zur Technik der Radioastronomie bereits umfangreich an das wissenschaftliche Arbeiten heranführte. Auch an die zahlreichen Mitwirkenden von Schülerakademien und Schülerwettbewerben, wie der internationalen Biologie- und Chemieolympiade, bei welchen ich früh mit Prinzipien wissenschaftlichen Arbeitens in Kontakt kam, gilt in diesem Zusammenhang mein Dank.

Allen universitären Lehrkräften, welche während meines Humanmedizinstudiums an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, zum umfangreichen Erfahrungs-/Erkenntnis- und Wissenserwerb beigetragen haben und immer umfangreiche wissenschaftliche Bezüge hergestellt haben, möchte ich danken. Besonders Herrn Prof. Dr. Walter Schubert sei für die Durchführung des Seminars „Wissenschaftliches Schreiben“, sowie den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und medizinische Informatik für über die curriculären Regelveranstaltungen hinausgehende Seminare zum wissenschaftlichen Arbeiten gedankt.

Allen in meinem Doktorarbeits-Institut, dem CANLAB, Mitwirkenden gilt ein riesiges Dankeschön für die schöne erfahrungsreiche gemeinsame Zeit seit 2013, die Motivation und Inspirationen die in diesem wunderbaren Team entstehen konnte, die gewinnbringenden Diskussionen, Tipps und Ratschläge, die neuen Methoden zum Erfahrungserwerb auf die ich aufmerksam wurde und die zahlreichen Eindrücke welche mir durch gemeinsame Kongressteilnahmen zu Teil wurden. Mit Herrn Dr. Johann van der Meer, Frau Dr. Viola Borchardt und Frau Dr. Lydia Hellrung sammelte ich umfangreiche wissenschaftliche Erfahrungen in meinem ersten Projekt zum Thema Echtzeit-fMRT-Neurofeedback und darüber hinaus. Bei dem Projekt, welches letztlich zum Thema dieser Promotionsarbeit wurde, gilt neben den zahlreichen weiteren Beteiligten ein besonderer Dank an Frau Dr. Viola Borchardt, Frau Dr. Liliana R. Demenescu und Herrn Dr. Anton R. Lord für die zahlreichen Besprechungen, Diskussionen und insbesondere Unterstützung bei den statistischen Analysen. Außerdem danke ich allen Probanden und Mitwirkenden bei der Datenakquirierung.

Insbesondere gilt selbstverständlich meinem Betreuer bei dieser Promotionsarbeit, Herrn Prof. Dr. Martin Walter, ein riesiges Dankeschön. Er schuf mit dem CANLAB ein einzigartig gelungenes Umfeld für neue wissenschaftliche Erkenntnisse, stand mir immer mit seinem Rat zur Seite, ließ neue Impulse entstehen und eröffnete mir zahlreiche Möglichkeiten und Anstöße den Weg bis zum Abschluss der Promotionsarbeit so gewinnbringend wie möglich zu nutzen.

Nicht zuletzt ein besonders großes Dankeschön an meine Eltern, dass Sie mich derartig bei meinen Vorhaben unterstützt und zu meiner Entwicklung beigetragen haben. Ein Dankeschön auch an alle Verwandten, Freundinnen und Freunde und hier insbesondere an Herrn Derk van Groningen, die immer großes Interesse für meine wissenschaftliche Tätigkeit gezeigt und Feedback gegeben haben.

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Neuronale Netzwerkaktivität im Ruhezustand als Prädiktor für Interferenz-Suszeptibilität

in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Martin Walter

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, März 2019

## **Darstellung des Bildungsweges**

Florian Nicolas Götting

Geboren am 27.12.1991 in Cloppenburg

Kontakt: florian.goetting91@web.de

### **Bildungsweg:**

11/2017 Approbation als Arzt

10/2011 – 11/2017 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

2013 – 2017 Stipendium Grundförderung Friedrich-Ebert-Stiftung.

2011 – 2017 Online-Stipendium von "e-fellows.net"

06/2011 Allgemeine Hochschulreife am Gymnasium Liebfrauenschule, Cloppenburg

### **Wissenschaftliche Erfahrungen/Preise:**

Seit 10/2013 Doktorand im Clinical Affective Neuroimaging Laboratory (CANLAB), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Leiter: Prof Dr. med. Martin Walter

2017 Veröffentlichung Paper „Higher interference susceptibility in reaction time task is accompanied by weakened functional dissociation between salience and default mode network“ als Erstautor im Journal Neuroscience Letters.

2015 Teilnahme am DGPPN-Kongress in Berlin, Posterpräsentation „Decreased performance in reaction time task accompanied by increased resting-state functional connectivity between key DMN and SN region“.

2015 Teilnahme an den Mitteldeutschen Psychiatrietagen in Leipzig, Posterpräsentation „Voraussetzungen für 7T fMRT Neurofeedback - Auflösung versus Zeit“.

2015 Teilnahme am ESMRMB „Lectures on MR course - Resting state fMRI - basic concepts, methods & applications, Berlin.

2015 Teilnahme an der rtFIN-Konferenz 2015 in Gainesville (Florida, USA), Posterpräsentation „Experiences in using 7T fMRI neurofeedback – Resolution vs. Time issues“, Reisestipendium.

2014 Teilnahme am DGPPN-Kongress Berlin.

2014 Teilnahme am DGBP-Kongress Aachen, Posterpräsentation: „Experiences in using 7T fMRI neurofeedback – Resolution vs. Time issues“, Reisestipendium.

**Beruf:**

Seit 01/2019 Assistenzarzt Anästhesiologie in der Universitätsklinik für Anästhesiologie/Intensivmedizin/Notfallmedizin/Schmerztherapie des Klinikums Oldenburg AöR

01/2018 – 12/2018 Assistenzarzt Innere Medizin und Gastroenterologie am Johanniter-Krankenhaus Genthin-Stendal

Magdeburg, März 2019

## Publikationen

### Zeitschriftenbeiträge (peer reviewed)

**Florian N. Götting**, Viola Borchardt, Liliana R. Demenescu, Vanessa Teckentrup, Katharina Dinica, Anton R. Lord, Tim Rohe, Dorothea I. Hausdörfer, Meng Li, Coraline D. Metzger, Martin Walter: Higher interference susceptibility in reaction time task is accompanied by weakened functional dissociation between salience and default mode network. *Neuroscience Letters*. 649. 34–40 (2017)

Lydia Hellrung, Viola Borchardt, **Florian N. Götting**, Jörg Stadler, Claus Tempelmann, Philippe N. Tobler, Martin Walter, Johan N. van der Meer: Motion and physiological noise effects on amygdala real-time fMRI neurofeedback learning. (in Vorbereitung)

### Kongressbeiträge

**Florian N. Götting**, Johan N. van der Meer, Viola Borchardt, Lydia Hellrung, Torsten Schlumm, Harald Möller, Myung-Ho In, Martin Walter: Experiences using 7T fMRI neurofeedback - Resolution vs. Time issues, Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP) 2014, Uniklinik RWTH Aachen

Johan N. van der Meer, Myung-Ho In, Lydia Hellrung, **Florian N. Götting**, Viola Borchardt, Torsten Schlumm, Harald Möller, Martin Walter: Image Distortion at 7 Tesla Echo-Planar Imaging - Considerations for Neurofeedback, Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP) 2014, Uniklinik RWTH Aachen

**Florian N. Götting**, Johan N. van der Meer, Viola Borchardt, Lydia Hellrung, Torsten Schlumm, Harald Möller, Myung-Ho In, Martin Walter: Experiences using 7T fMRI neurofeedback - Resolution vs. Time issues, Real-time Functional Imaging and Neurofeedback Conference 2015, Gainesville, Florida, USA

Lydia Hellrung, Viola Borchardt, **Florian N. Götting**, Myung-Ho In, Torsten Schlumm, Michael N. Smolka, Martin Walter & Johan N. van der Meer: Effects on real-time fMRI neurofeedback from increased spatial resolution using ultra-high field MRI, OHBM 2015, Honolulu, Hawaii, USA

**Florian N. Götting**, Johan N. van der Meer, Viola Borchardt, Lydia Hellrung, Torsten Schlumm, Harald Möller, Myung-Ho In, Martin Walter: Voraussetzungen für 7T fMRT Neurofeedback - Auflösung versus Zeit, Mitteldeutsche Psychiatrietage 2015, Leipzig

**Florian N. Götting**, Liliana R. Demenescu, Viola Borchardt, Katharina Dinica, Anton R. Lord, Dorothea I. Horn, Coraline D. Metzger, Martin Walter: Decreased performance in reaction time task accompanied by increased resting-state functional connectivity between key DMN and SN region, DGPPN-Kongress 2015, Berlin

Lydia Hellrung, Viola Borchardt, **Florian N. Götting**, Philippe N. Tobler, Martin Walter, Johan N. van der Meer: Motion and physiological noise effects on neurofeedback learning, Real-time Functional Imaging and Neurofeedback Conference 2017, Nara, Japan