

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

# Die Auswirkung des quellenlokalisierten phasenkodierten EEG-Neurofeedbacks auf die Hirnaktivität – eine placebokontrollierte EEG-fMRT-Pilotstudie

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Boris-Stephan Rauchmann  
aus Nürtingen  
2019

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Franziska Dorn

PD Dr. rer. nat. Peter Zill

Prof. Dr. med. Walter Koch

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. hum. biol. Daniel Keeser

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2019

**INHALTSVERZEICHNIS**

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	X
TABELLENVERZEICHNIS .....	XIII
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 Neurofeedback.....	1
1.1.1 Tierexperimentelle Voruntersuchungen.....	2
1.1.2 Neurofeedback und Lernen .....	3
1.1.2 Klinische Relevanz .....	4
1.2 EEG-Grundlagen .....	5
1.2.1 Entstehung des EEG-Signals.....	5
1.2.2 Quellenlokalisierung .....	7
1.2.3 Alpha-Power und Phase .....	7
1.2.4 Alpha-Oszillationen und funktionelle Netzwerke .....	9
1.3 Go/NoGo-Paradigma und ereigniskorrelierte Potentiale.....	11
1.4 EEG-Phasenkohärenz-Neurofeedback .....	14
1.5 Grundlagen der funktionellen Bildgebung.....	15
1.5.1 Grundlagen Magnetresonanztomographie .....	16
1.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie .....	19
1.5.3 Resting-State fMRT .....	21

---

1.5.3.1	Konnektivitätsanalysen .....	23
1.5.4	Netzwerke der kognitiven Kontrolle.....	24
1.6	Vorteile der simultanen EEG-fMRT-Messungen.....	24
2	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNGEN .....	26
3	MATERIAL UND METHODEN.....	27
3.1	Probanden.....	27
3.2	Studiendesign .....	27
3.3	Neurofeedback.....	29
3.4	Sham-Neurofeedback .....	31
3.5	Go/NoGo-Paradigma .....	32
3.6	EEG-Aufzeichnung .....	32
3.7	MRT-Akquisition .....	33
3.7.1	Anatomische Bildgebung .....	33
3.7.2	Simultane EEG-fMRT-Messungen.....	33
3.8	Datenvorverarbeitung und Analyse der EEG-Messungen.....	34
3.8.1	Vorverarbeitung des Ruhe-EEGs .....	34
3.8.2	Artefaktkorrektur simultan gemessener EEG-Daten .....	34
3.8.3	Analyse des Ruhe-EEGs .....	35
3.8.4	Analyse der frontoparietalen Phasensynchronisation im Ruhe-EEG .....	37
3.8.5	Vorverarbeitung des aufgabenbasierten EEGs.....	37
3.8.6	Analyse der ereigniskorrelierten Potentiale des Go/NoGo-Paradigmas .....	38
3.9	Datenvorverarbeitung und Analyse der MRT-Bildgebung.....	38
3.9.1	Vorverarbeitung der anatomischen Daten.....	39
3.9.2	Vorverarbeitung der fMRT-Daten.....	39

---

3.9.3	ICA der Ruhenetzwerke auf Gesamthirnebene .....	40
3.9.4	Analyse der aufgabenbezogenen fMRT des Go/NoGo-Paradigmas .....	41
3.10	Korrelation der simultanen Ruhemessungen von fMRT und EEG .....	42
3.11	Statistische Analyse .....	43
4	ERGEBNISSE .....	45
4.1	Ergebnisse der EEG-Analysen .....	45
4.1.1	Frontoparietale Phasensynchronisation im Ruhe-EEG nach NFB .....	45
4.1.2	Zeit-Frequenz-Signalanalyse des Ruhe-EEGs auf Sensorebene .....	47
4.1.3	Zeit-Frequenz-Signalanalyse des Ruhe-EEGs auf Quellebene .....	49
4.1.4	N2- und P300-Amplituden im Go/NoGo-Paradigma .....	50
4.1.5	N2- und P300-Latenzen im Go/NoGo-Paradigma .....	51
4.1.6	N2- und P300-Amplituden im Go/NoGo-Paradigma in der simultanen EEG-fMRT-Messung .....	53
4.1.7	N2- und P300-Latenzen im Go/NoGo-Paradigma in der simultanen EEG-fMRT-Messung .....	53
4.2	Ergebnisse der fMRT-Analysen .....	55
4.2.1	Nachweis des Default Mode Netzwerks und des frontoparietalen Netzwerks .....	55
4.2.2	Funktionelle Konnektivität der Resting-State Netzwerke nach NFB und sham-NFB .....	57
4.2.3	Vergleich der funktionellen Konnektivität im frontoparietalen Netzwerk und Default Mode Netzwerk zwischen NFB und Sham-NFB .....	63
4.2.4	Ergebnisse der aufgabenbasierten fMRT .....	67
4.3	Korrelation zwischen fMRT-BOLD-Zeitverläufen und EEG-Phasensynchronisation .....	68
4.4	Behaviorale Veränderungen im Go/NoGo-Paradigma .....	69
4.4.1	Vergleich der Reaktionszeiten in der Go-Kondition .....	69

---

4.4.2	Vergleich der Fehlerrate in der NoGo-Kondition.....	71
5	DISKUSSION.....	74
5.1	Auswirkungen von NFB auf EEG-Parameter im Ruhezustand.....	74
5.1.1	Modulation der frontoparietalen Phasensynchronisation.....	74
5.1.2	Modulation der Magnitude.....	77
5.2	Diskussion der Resting-State fMRT Ergebnisse.....	79
5.2.1	Modulation der funktionellen Konnektivität im prä-post Vergleich.....	79
5.2.2	Vergleich der funktionellen Konnektivität zwischen NFB und Sham-NFB....	81
5.3	Langfristige Konsolidierung durch Neuroplastizitätseffekte.....	83
5.4	Korrelation EEG – fMRT.....	84
5.5	Auswirkungen von NFB auf das Go/NoGo-Paradigma.....	85
5.6	Klinische Relevanz.....	86
5.7	Limitationen und Ausblick.....	86
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	89
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	92
8	DANKSAGUNG.....	101
9	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	102
10	ANHANG.....	103
10.1	Ergebnisse aus den ERP-Analysen der Go/NoGo-Aufgabe.....	103

---

10.1.1	Latenzen und Amplituden der P300-Komponente .....	103
10.1.2	Latenzen und Amplituden der N2-Komponente.....	104
10.1.3	Latenzen und Amplituden in der Simultanmessung der P300-Komponente .....	105
10.1.4	Latenzen und Amplituden in der Simultanmessung der N2-Komponente	106
10.2	Ergebnisse der Kontraste der aufgabenbezogenen fMRT .....	107

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ALM	Allgemeines Lineares Modell
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
BEM	engl. boundary element method, dt. Randelementmethode
BOLD	engl. Blood Oxygenation Level Dependent, dt. „abhängig vom Blutsauerstoffgehalt“
BA	Brodman-Areal
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit
DAN	engl. Dorsal Attention Network, dt. dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DMN	engl. Default Mode Network, dt. Ruhezustandsnetzwerk
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
EEG	Elektroenzephalografie/Elektroenzephalogramm
EDF	engl. European Data Format, dt. Europäisches Datenformat
EPI	Echo Planar Imaging
EPSP	Exzitatorisches Postsynaptisches Potential
ERP	engl. Event-Related Potential, dt. ereigniskorreliertes Potential
FA	engl. Flip Angle, dt. Flipwinkel
FDA	Food and Drug Administration, amerikanische Zulassungsbehörde für Lebensmittel und Arzneimittel
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	engl. Field of View, dt. Sichtfeld
FPN	frontoparietales Netzwerk
HRF	engl. Haemodynamic Response Function, dt. hämodynamische Antwortfunktion
Hz	Hertz
ICA	engl. Independent Component Analysis, dt. unabhängige Komponentenanalyse
ICN	engl. Intrinsic Connectivity Network, dt. Intrinsisches Konnektivitätsnetzwerk
IPSP	Inhibitorisches Postsynaptisches Potential
LFP	lokales Feldpotential
LTP	engl. long-term potentiation, dt. Langzeitpotenzierung
M	Mittelwert



---

mANOVA	engl. mixed Analysis Of Variance, dt. gemischte Varianzanalyse mit Messwiederholung
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NFB	Neurofeedback
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
ROI	engl. Region Of Interest, dt. Interessenbereich
rtNFB	engl. real-time Neurofeedback, dt. Echtzeit-Neurofeedback
SD	Standardabweichung
(s)LORETA	engl. (standardized) Low Resolution Electromagnetic Tomography, dt. (standardisierte) niedrig-aufgelöste elektromagnetische Tomographie
SWS	engl. slow wave sleep, dt. Tiefschlaf
tACS	engl. Transcranial Alternating Current Stimulation, dt. Transkranielle Wechselstromstimulation
TE	engl. Echo Time, dt. Echozeit
TFCE	threshold-free cluster enhancement
TMS	Transkranielle Magnetfeldstimulation
TR	engl. Repetition Time, dt. Repetitionszeit

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abbildung 1:</b> Aufbau eines Neurofeedbacksystems.....	2
<b>Abbildung 2:</b> Entstehung einer Potentialdifferenz an der Kortexoberfläche aufgrund synaptischer Aktivität.....	6
<b>Abbildung 3:</b> Lokale Feldpotentiale in Form von radialer (a) und tangentialer (b) Dipole .....	7
<b>Abbildung 4:</b> EEG-Powersektrum rechter temporaler Lappen, Frequenz und Power logarithmiert .....	8
<b>Abbildung 5:</b> Phasenkohärenz mit zwei phasenkohärenten Signalverläufen links und zwei phasenverschobenen Signalverläufen rechts.....	9
<b>Abbildung 6:</b> Idealisierte ERP-Wellenform.....	12
<b>Abbildung 7:</b> Präzessionsbewegung von Protonen in einem äußeren Magnetfeld .....	16
<b>Abbildung 8:</b> Protonenspin nach Anregung mit HF-Puls.....	17
<b>Abbildung 9:</b> Schematische Darstellung der Relaxation .....	18
<b>Abbildung 10:</b> T1-Kontrast und TR .....	19
<b>Abbildung 11:</b> T2-Kontrast und TE.....	19
<b>Abbildung 12:</b> Physiologie des BOLD-Effekts.....	20
<b>Abbildung 13:</b> Hämodynamische Antwortfunktion .....	20
<b>Abbildung 14:</b> Ruhenetzwerke gesunder Probanden.....	22
<b>Abbildung 15:</b> Studiendesign .....	29
<b>Abbildung 16:</b> Neurofeedbackregionen.....	30
<b>Abbildung 17:</b> Visuelles Feedback.....	31
<b>Abbildung 18:</b> Inverses Problem und Vorwärtsproblem .....	36
<b>Abbildung 19:</b> Duale Regressionsstatistik in FSL MELODIC .....	43
<b>Abbildung 20:</b> Darstellung der Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall der frontoparietalen Phasensynchronisation links-hemisphärisch in der EEG-Ruhemessung vor und nach NFB/Sham-NFB .....	45
<b>Abbildung 21:</b> Darstellung der Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall der frontoparietalen Phasensynchronisation rechts-hemisphärisch in der EEG-Ruhemessung vor und nach NFB/Sham-NFB .....	46
<b>Abbildung 22:</b> Darstellung der intraindividuellen Veränderung der frontoparietalen Phasensynchronisation links im prä-post Vergleich vor und nach NFB .....	47

<b>Abbildung 23:</b> Veränderungen der Magnitude der Hilbert-Transformation des Ruhe-EEGs, in der Kondition mit geschlossenen Augen, gemittelt über die Zeit auf Sensorebene im Vergleich zwischen prä- und post-NFB .....	48
<b>Abbildung 24:</b> Topographie der signifikanten Veränderungen der Magnituden der Hilbert-Transformation im Ruhe-EEG bei geschlossenen Augen, gemittelt über die Zeit auf Sensorebene im Vergleich zwischen prä- und post-NFB.....	49
<b>Abbildung 25:</b> Grand Average der Go-Bedingung an Cz.....	52
<b>Abbildung 26:</b> Grand Average der NoGo-Bedingung an Cz.....	52
<b>Abbildung 27:</b> Grand Average der Go-Bedingung in der Simultanmessung an Pz.....	54
<b>Abbildung 28:</b> Grand Average der NoGo-Bedingung in der Simultanmessung an Pz .....	55
<b>Abbildung 29:</b> Aktivierungen des anterioren und posterioren DMN aus der Gesamtgruppen ICA.....	56
<b>Abbildung 30:</b> Aktivierungen des rechten und linken FPN aus der Gesamtgruppen ICA .....	57
<b>Abbildung 31:</b> Veränderungen der Konnektivität innerhalb des linken FPN durch NFB ( $P = 0,005$ ) .....	59
<b>Abbildung 32:</b> Veränderungen der Konnektivität innerhalb des rechten FPN durch NFB ( $P = 0,005$ ) .....	60
<b>Abbildung 33:</b> Veränderungen der Konnektivität innerhalb des posterioren DMN ( $p = 0,005$ ) .....	62
<b>Abbildung 34:</b> Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das linke FPN ( $p = 0,005$ ), Kontrast 1 .....	64
<b>Abbildung 35:</b> Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das rechte FPN ( $p = 0,005$ ), Kontrast 1.....	65
<b>Abbildung 36:</b> Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das rechte FPN ( $p = 0,005$ ), Kontrast 2.....	66
<b>Abbildung 37:</b> Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das anteriore DMN ( $p = 0,005$ ), Kontrast 2.....	67
<b>Abbildung 38:</b> Korrelation der Phasensynchronisation im LORETA-EEG mit den Resting-State-fMRT-BOLD-Zeitserien des linken FPN vor und nach NFB/Sham-NFB.....	69
<b>Abbildung 39:</b> Boxplots der Reaktionszeiten der Gruppen NFB und Sham-NFB zu den Zeitpunkten vor und nach NFB/Sham-NFB in der Go-Bedingung außerhalb der MRT.....	70
<b>Abbildung 40:</b> Boxplots der Reaktionszeiten der Gruppen NFB und Sham-NFB zu den Zeitpunkten vor und nach NFB/Sham-NFB in der Go-Bedingung innerhalb der MRT .....	71

---

<b>Abbildung 41:</b> Falsche Reaktionen im Vergleich zwischen den Bedingungen vor und nach NFB/Sham-NFB außerhalb der MRT .....	72
<b>Abbildung 42:</b> Falsche Reaktionen im Vergleich zwischen den Bedingungen vor und nach NFB/Sham-NFB innerhalb der MRT.....	73

**TABELLENVERZEICHNIS**

<b>Tabelle 1:</b> Unterschiede in der Aktivierung (TFCE Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB im linken und rechten FPN.....	58
<b>Tabelle 2:</b> Unterschiede in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB für das posteriore DMN .....	61
<b>Tabelle 3:</b> Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das linke und rechte FPN.....	63
<b>Tabelle 4:</b> Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das anteriore DMN .....	67
<b>Tabelle 5:</b> Korrelation EEG und fMRT vor und nach NFB/Sham-NFB linkes FPN .....	68
<b>Tabelle 6:</b> Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Latenzen der P300-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz.....	103
<b>Tabelle 7:</b> Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Amplituden der P300-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz.....	103
<b>Tabelle 8:</b> Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Latenzen der N2-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz .....	104
<b>Tabelle 9:</b> Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Amplituden der N2-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz.....	104
<b>Tabelle 10:</b> Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Latenzen der P300-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz in der Simultanmessung.....	105
<b>Tabelle 11:</b> Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Amplituden der P300-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz in der Simultanmessung .....	105
<b>Tabelle 12:</b> Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Latenzen der N2-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz in der Simultanmessung.....	106
<b>Tabelle 13:</b> Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Amplitude der N2-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz in der Simultanmessung.....	106
<b>Tabelle 14:</b> Darstellung der Unterschiede in der Aktivierung (TFCE-Cluster > 30 Voxel) für NFB und Sham-NFB in den Kontrasten prä-post, prä-prä, und post-post.....	107

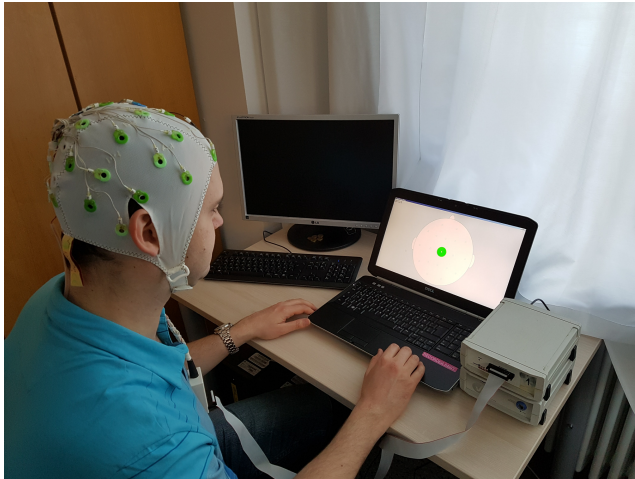
## 1 EINLEITUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Auswirkungen von Elektroenzephalografie (EEG) basierendem Neurofeedback (NFB) auf die Hirnaktivität gesunder Probanden. Darüber hinaus steht die Frage im Mittelpunkt, ob dieses interventionelle Verfahren zu einer relevanten Veränderung des Verhaltens bei der Durchführung kognitiver Aufgaben führt. EEG-Neurofeedback wird seit einigen Jahren zunehmend in der klinischen Praxis zur Therapie bei verschiedensten psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen eingesetzt. Die empirische Evidenzlage der zugrundeliegenden Mechanismen und der Wirksamkeit des Verfahrens ist als ungenügend einzustufen und soll durch die vorliegende Arbeit verbessert werden. Dabei kommen modernste Untersuchungsverfahren wie simultane EEG und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) sowie hochkomplexe Auswertestrategien zur Anwendung.

### 1.1 Neurofeedback

Unter NFB versteht man ein Brain-Computer-Interface mit geschlossener Feedbackschleife. Dem Probanden wird die eigene neuronale Aktivierung definierter Hirnregionen in Echtzeit, z.B. in Form eines visuellen oder akustischen Signals, zur Selbstregulation rückgemeldet. Basierend auf operantem Konditionieren kann der Proband über Belohnung und positive Verstärkung durch Training willentlich Kontrolle über die neuronale Aktivierung in den abgeleiteten Hirnregionen erlangen [1].

Die Detektion des Feedbacksignals erfolgt üblicherweise über EEG oder die fMRT. Das Signal wird anschließend von einem Computersystem analysiert und dem Probanden z.B. als visuelles Feedbacksignal zurückgemeldet (siehe **Abbildung 1**). In den 1960er Jahren konnte erstmals demonstriert werden, dass durch operantes Konditionieren Kontrolle über EEG-Rhythmen in Echtzeit ausgeübt werden kann, wenn diese dem Probanden über ein kontinuierliches Feedback in Echtzeit rückgemeldet wurden [2, 3].



**Abbildung 1:** Aufbau eines Neurofeedbacksystems

Im Fokus des klassischen Neuroimaging-Experiments steht die Frage, wie ein definierter Stimulus oder ein bestimmtes Verhalten mit spezifischen Hirnaktivitätsmustern korreliert. Der Stimulus oder das Verhalten wird dabei als unabhängige Variable definiert, die gemessene Hirnaktivität repräsentiert die abhängige Variable. Im NFB-Experiment wird diese Zuordnung umgekehrt. Durch die Modulation der neuronalen Aktivierungsmuster in umschriebenen Hirnregionen als unabhängige Variable soll, ähnlich wie bei z.B. nichtinvasiven Hirnstimulationsverfahren, eine Verhaltensänderung als abhängige Variable herbeigeführt werden. Durch diesen Paradigmenwechsel lassen sich wichtige Erkenntnisse über das Verhältnis zwischen Hirnaktivierung und Verhalten ableiten [4].

### 1.1.1 Tierexperimentelle Voruntersuchungen

Gute Evidenz dafür, dass die selbstregulatorische Modulation der Hirnaktivität mittels NFB möglich ist, bieten tierexperimentelle Studien. Bereits 1969 konnte gezeigt werden, dass Makaken durch Ausgabe von Futtergranulat als Belohnung über visuelles oder auditorisches Feedback dazu konditioniert werden können, die Feuerrate isolierter Neurone im präzentralen Cortex um 50 bis 500 Prozent gegenüber dem Ausgangszustand zu steigern [5]. In weiteren Studien konnte durch operantes Konditionieren auch die Modulation von Neuronengruppen oder ereigniskorrelierter Potentiale (ERPs, engl. Event-Related Potentials) des EEG-Signals demonstriert werden [6]. An Rhesusaffen wurde gezeigt, dass eine selektive Erhöhung oder Verringerung der neuronalen Feuerrate im frontalen Augenfeld über auditorisches Feedback und operantes Konditionieren durch Belohnung mit Saft möglich ist. Die selektiv erhöhte Aktivität mittels NFB in dieser zur prämotorischen Rinde gehörigen Hirnregion führte dabei zu

einer Erhöhung der selektiven visuellen Aufmerksamkeit, nicht aber zu einer Verbesserung der Okulomotorik [7]. Diese Ergebnisse konnten auch in neueren Untersuchungen repliziert werden. Clancy et al. konnte 2014 zeigen, dass Mäuse über auditorisches Feedback und operantes Konditionieren mit Belohnung in Form von Saccharoselösung in der Lage waren, Kontrolle über Aktionspotentiale im motorischen und sensorischen Kortex zu erlangen. Die Aktionspotentiale wurden in dieser Studie über Kalziumsignale in der Zweiphotonenmikroskopie gemessen [8].

### 1.1.2 Neurofeedback und Lernen

Dem Neurofeedbacktraining liegt das lerntheoretische Modell des operanten Konditionierens oder Verstärkungslernens zugrunde, einer Form des assoziativen Lernens [9]. Die neuronale Aktivierung oder bestimmte Eigenschaften des EEG-Signals können durch die Kopplung an eine Belohnung (Verstärker) begünstigt werden.

Synaptische Plastizität ist eine Voraussetzung für diese Form des assoziativen Lernens. Bereits 1949 entwickelte Hebb die Idee, dass Synapsen, die wiederholt zusammen feuern, eine anhaltende Änderung der synaptischen Konfiguration erfahren („Cells that fire together wire together.“), sodass die Wahrscheinlichkeit der Informationsweitergabe zwischen Nervenzellen durch wiederholte Stimulation erhöht wird [10]. Die längerfristige, aktivitätsabhängige Änderung der Stärke in der Informationsübertragung zwischen Synapsen wird auch als Langzeitpotenzierung (LTP) bezeichnet und kann als neuronale Basis für Lernen und Gedächtnisbildung verstanden werden [11]. Die zeitliche Abfolge der präsynaptischen Potentiale im Verhältnis zum postsynaptischen Potential ist entscheidend für die Ausbildung synaptischer Plastizität; dieser Vorgang wird im englischen als spike-timing-dependent plasticity (STDP) bezeichnet [12]. Mechanismen der synaptischen Plastizität wie LTP konnten mit Belohnungsverhalten in Verbindung gebracht werden [13]. Der Vorhersagefehler, also der Unterschied zwischen einer erwarteten und der erhaltenen Belohnung, spielt eine wichtige Rolle beim Belohnungslernen. Die Dopaminausschüttung über Projektionen aus der ventralen tegmentalen Hirnregion in kortikale und striatale Hirnregionen wird in Abhängigkeit von diesem Vorhersagefehler gesteuert [14, 15].



### 1.1.2 Klinische Relevanz

Während die Frage nach der Kausalbeziehung zwischen Verhalten und Hirnaktivität vor allem neurowissenschaftlich von großem Interesse ist, stellt sich auch die Frage nach der klinischen Anwendbarkeit des Verfahrens in der Therapie von Hirnerkrankungen und Verhaltensstörungen. Ungeachtet des noch immer unzureichenden Verständnisses der zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen und des bis auf wenige Ausnahmen vollständigen Fehlens placebokontrollierter, doppelblinder Studien, wird die Methode vielerorts in der Therapie psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen eingesetzt [16]. Die Wirksamkeit von NFB als Therapiealternative wurde bei einer Reihe von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen evaluiert. Insbesondere bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) existieren in größerer Anzahl randomisierte und kontrollierte Studien [17]. Kinder mit ADHS zeigen, verglichen mit einem gesunden Kollektiv im Durchschnitt, eine Erhöhung der EEG-Power in den niederfrequenten EEG-Frequenzbändern; dieses Merkmal eignet sich besonders gut für eine Modulation über Neurofeedbacktraining [18]. In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit über 100 Kindern mit ADHS-Diagnose konnte evaluiert werden, dass es durch NFB-Training zu einer Reduktion der Theta-Power im Ruhe-EEG kommt. Eine Reduktion im Theta-Band war mit einem Rückgang der ADHS-Symptome verbunden und lag in etwa in der gleichen Größenordnung wie in einer Vergleichsgruppe unter medikamentöser Methylphenidat-Therapie [19]. Die klinische Anwendung von NFB erstreckt sich darüber hinaus über ein breites Spektrum von psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. So kommt Neurofeedbacktraining u.a. auch bei Behandlung von Epilepsie [20], Suchterkrankungen [21], Tinnitus [22], der Rehabilitation nach einem Schlaganfall [23] und Depressionen [24] zur Anwendung. NFB wurde auch bei gesunden Personen experimentell als sogenannter Neuro-Enhancer zur Verbesserung der Aufmerksamkeit oder des Gedächtnisses eingesetzt [25].

EEG-basiertes NFB bietet gute Voraussetzungen für eine breite klinische Anwendbarkeit. Die Kosten für den Aufbau eines EEG-basierten Neurofeedbacksystems belaufen sich auf ca. 500 - 1000 USD und sind damit wesentlich geringer als die eines fMRT-basierten Neurofeedbacksystems mit 500.000 - 2.000.000 USD, bei zusätzlich wesentlich höheren Betriebskosten [26, 27]. Aufgrund der relativ geringen Investitions- und Betriebskosten des EEG-basierten NFB hat sich ein kompletter Industriezweig mit Produkten für Forschung, klinische und private Anwendung entwickelt. Thibault et al. beziffern die Anzahl der weltweit tätigen

Neurofeedbacktherapeuten auf über 1000. Es wurden außerdem Fachgesellschaften zur Akkreditierung und akademische Fachzeitschriften gegründet [27].

In neuerer Zeit konnten die vielversprechenden Ergebnisse aus älteren Studien teilweise nicht reproduziert werden. In den wenigen gut designten Sham-kontrollierten (engl. sham = „Täuschung“) Experimenten konnte häufig keine Überlegenheit des echten NFB gegenüber der Shamkontrolle aufgezeigt werden [27-29]. Insgesamt ist die Methode des NFB als weitgehend unerforscht einzuordnen. In der Mehrzahl der Studien erfüllt das zugrundeliegende Studiendesign nicht die Anforderungen höherer Evidenzklassen der evidenzbasierten Medizin. Da die Wirksamkeit und klinische Anwendbarkeit in der Fachwelt umstritten ist und oft der Vorwurf mangelhaften Studiendesigns ohne Placebokontrolle bzw. mangelhafter Verblindung aufkommt [30, 31], soll die vorliegende Arbeit durch ein hochwertiges placebokontrolliertes und verblindetes Studiendesign wissenschaftliche Evidenz zu diesem strittigen Punkt beisteuern.

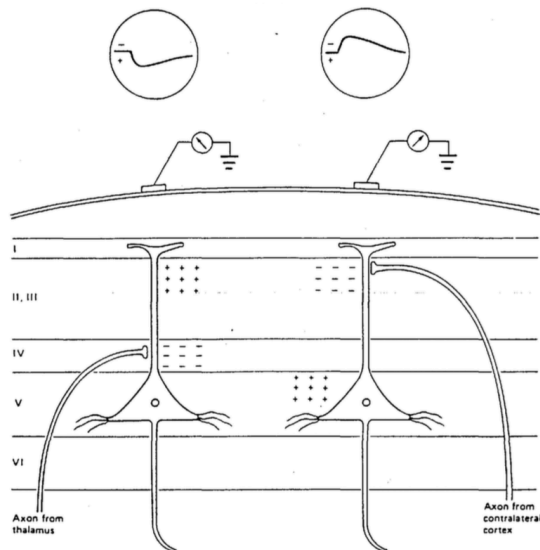
## 1.2 EEG-Grundlagen

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine nichtinvasive Methode zur Messung und graphischen Darstellung der durch Gehirnaktivität erzeugten elektrischen Potentialschwankungen. Das EEG kann sowohl extrazerebral an der Kopfhaut, als auch intrazerebral direkt auf der Hirnoberfläche registriert werden [32]. Beim EEG-Neurofeedback dient die EEG-Ableitung einerseits als Signalquelle, andererseits können über Veränderungen des EEG-Signals in Prä- und Post-Messungen auch subtile Änderungen der Hirnaktivität im Vergleich zwischen den Zeitpunkten vor und nach dem Neurofeedbacktraining detektiert werden.

### 1.2.1 Entstehung des EEG-Signals

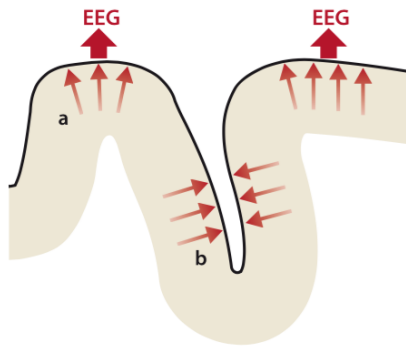
Das EEG-Signal kann überwiegend auf die synchrone synaptische Aktivität in kortikalen Neuronenpopulationen zurückgeführt werden [33]. Neurone sind erregbare Zellen, die einerseits durch schnelle Depolarisation Aktionspotentiale ausbilden und andererseits langsame Depolarisation durch synaptische Aktivierung und Modulation über Neurotransmitter erfahren können. Subkortikale und kortikale axonale Projektionen bilden an den Dendriten der Pyramidenzelle des Cortex sowohl exzitatorische als auch inhibitorische postsynaptische Potentiale (EPSP/IPSP) aus (siehe **Abbildung 2**). Durch Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern wie Glutamat werden bestimmte Ionenkanäle an der postsynaptischen Membran aktiviert und ermöglichen den Einstrom von positiven Ladungsträgern, wie z.B.  $\text{Na}^+$  (EPSP) oder

den Einstrom negativer Ladungsträger bzw. den Ausstrom positiver Ladungsträger (IPSP), wie z.B.  $\text{Cl}^-$  bzw.  $\text{K}^+$  über die postsynaptische Membran des Dendriten. Es entsteht eine lokale Ladungssenke bzw. ein Ladungsüberschuss extrazellulär entlang des Dendriten in Form eines Dipols [33].



**Abbildung 2:** Entstehung einer Potentialdifferenz an der Kortexoberfläche aufgrund synaptischer Aktivität (aus [34])

Werden mehrere Millionen solcher synaptischer Projektionen synchron aktiv, summieren sich diese lokalen Dipole aufgrund der palisadenförmig angeordneten Mikrokolumnen aus Pyramidenzellen orthogonal zur Kortexoberfläche zu einem lokalen Feldpotential (LFP) [35]. Das LFP wird über Volumenleitfähigkeit bis an die Kopfoberfläche weitergeleitet und kann dort über die EEG-Elektroden registriert werden. Die Gyrierung der Kortexoberfläche hat zur Folge, dass die LFPs Dipole ausbilden, die sowohl radial, als auch tangential zur Kopfoberfläche stehen. Bei synchroner Aktivität tausender Neurone können im Oberflächen-EEG beide Komponenten erfasst werden, wobei jedoch die radiale Komponente dominiert. Von den radialen Komponenten ist durch die über der Konvexität liegenden Elektrode nur der Peak einer Polarität detektierbar, von den tangentialen Komponenten beide Polaritäten des Dipols der Potentialdifferenz (siehe **Abbildung 3**).



**Abbildung 3:** Lokale Feldpotentiale in Form von radialer (a) und tangentialer (b) Dipole (aus [36])

Jede der EEG-Elektroden an der Kopfoberfläche empfängt vor allem das in einer umschriebenen kortikalen Region generierte Signal, welches jedoch durch den hohen Gewebewiderstand abgeschwächt wird. 95% des Signals an einer einzelnen Elektrode entspringen einem Radius von ca. 6 cm um die Elektrode [37].

### 1.2.2 Quellenlokalisierung

Das EEG-Signal kann entweder direkt auf Sensorebene ausgelesen oder es kann eine Quellenlokalisierung mit Hilfe mathematischer Algorithmen errechnet werden. Es wird versucht, basierend auf den an der Kopfoberfläche abgeleiteten Potentialschwankungen, den Ursprung der elektrischen, neuronalen Aktivität räumlich und in ihrem Zeitverlauf zu rekonstruieren. Die Schwierigkeit, aus einer Beobachtung an einem Sensor die kausalen Faktoren, die zu ihrer Entstehung beigetragen haben, zu berechnen, bezeichnet man als inverses Problem (siehe **Abbildung 18**). Der Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography (sLORETA)-Algorithmus stellt eine mögliche Lösung des inversen Problems der Quellenlokalisierung dar [38]. Die Quellenrekonstruktion ermöglicht die näherungsweise Berechnung der Kohärenz in definierten Netzwerkstrukturen und ermöglicht somit einen räumlich lokalisierten Vergleich zu den in der fMRT gemessenen Ruhenetzwerken.

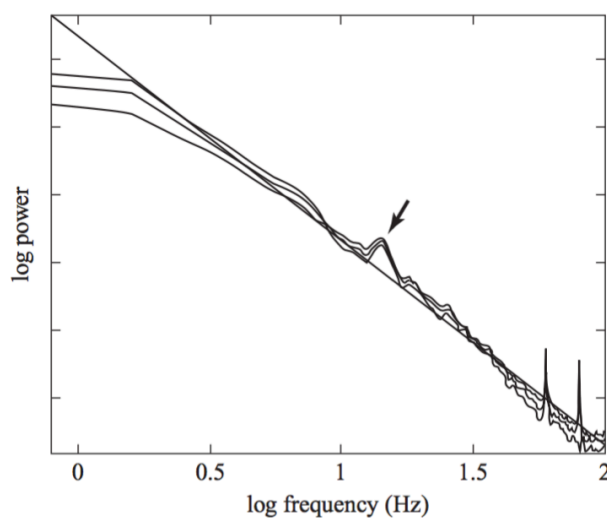
### 1.2.3 Alpha-Power und Phase

Das an der Kopfoberfläche von jedem Elektrodenpaar gemessene EEG-Signal lässt sich mit drei Hauptkomponenten beschreiben: Amplitude, Frequenz und Phase.

Die EEG-Amplitude ist über die maximale Höhe der Welle über der x-Achse definiert. Ein stabileres Maß zur Quantifizierung der absoluten Gesamtaktivität eines bestimmten EEG-Frequenzbereichs ist die absolute Power, also die Amplitude quadriert, angegeben mit der Einheit  $[\mu\text{V}^2]$  [39].

Die Frequenz stellt die Anzahl der durchlaufenen Zyklen innerhalb einer Zeitperiode von einer Sekunde dar und wird in Hertz (Hz) gemessen. Das EEG-Signal kann in einzelne Frequenzbänder zerlegt werden (EEG-Rhythmen); diese Einteilung ist historisch bedingt und orientiert sich an den in verschiedenen Hirnzuständen dominierenden Frequenzen und variiert zwischen verschiedenen Autoren. Eine typische Unterteilung ist: Delta (0 bis 4 Hz), Theta (4 bis 7 Hz), Alpha (8 bis 12 Hz), Beta (12 bis 30 Hz), Gamma ( $>30$  Hz) [4]. Die Alpha-Frequenz dominiert beispielsweise im entspannten Ruhezustand, die Delta-Frequenz findet man dominierend während des Schlafes oder unter Anästhesie.

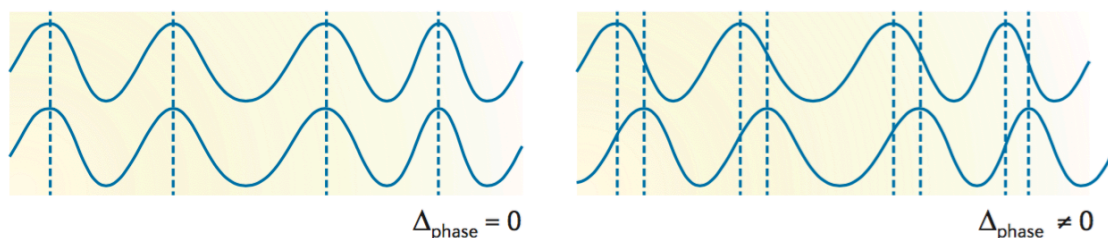
Von besonderer Bedeutung in der vorliegenden Arbeit ist der Alpha-Rhythmus im Frequenzbereich um 10 Hz. Er tritt im entspannten Zustand im Säugetier-EEG bei geschlossenen Augen betont über der okzipitalen und parietalen Region auf. Trägt man die Power logarithmisch gegen die logarithmierten EEG-Frequenzen auf, so zeigt sich ein linearer Abfall der log-Power mit höheren log-Frequenzen. Der Alpha-Rhythmus zeigt davon abweichend eine erhöhte Power; dies verdeutlicht seine Prominenz im EEG-Signal (siehe **Abbildung 4**).



**Abbildung 4:** EEG-Powersektrum rechter temporaler Lappen, Frequenz und Power logarithmiert (aus [40])

EEG-Wellen können als Mischung von Sinuswellen bestimmter Frequenzen beschrieben werden. Die EEG-Phase ist als bestimmter Punkt innerhalb eines Zyklus der Sinuswelle definiert und kann zwischen  $-180^\circ$  bis  $+180^\circ$  liegen [41]. Eine vollständige Übereinstimmung der Phasen liegt bei  $0^\circ$  vor; bei  $180^\circ$  ergibt sich eine Konfiguration in Anti-Phase. Als Phasenkohärenz wird die Konsistenz der relativen Phase zwischen zwei simultanen Signalverläufen bezeichnet. Die Korrelation der Phase in verschiedenen Hirnregionen, also die Phasenkohärenz, ist eine Möglichkeit, die Koppelung und Regulation des Informationsflusses zwischen räumlich getrennten Hirnregionen darzustellen (siehe **Abbildung 5**). Neben der Phasenkohärenz lässt sich die Phasensynchronisation als ähnliches Maß der Phasenbeziehung definieren. Bei der Phasensynchronisation werden die Amplitudenkomponenten von den Phasenkomponenten getrennt [42]. Die Phasenkohärenz bzw. Synchronisation spielt eine wichtige Rolle im Informationsaustausch zwischen verschiedenen Hirnregionen. Erhöhte funktionelle Konnektivität kann möglicherweise über die Phasenkohärenz der sendenden und empfangenden kortikalen Region bemessen werden; weiterhin wird die effektive Konnektivität zwischen zwei Hirnregionen möglicherweise über die Phasenbeziehung zwischen sendender und empfangender kortikaler Region reguliert [43, 44].

#### Phase coherence



**Abbildung 5:** Phasenkohärenz mit zwei phasenkohärenten Signalverläufen links und zwei phasenverschobenen Signalverläufen rechts (aus [44])

#### 1.2.4 Alpha-Oszillationen und funktionelle Netzwerke

Oszillationen im Alpha-Band konnten in neueren Studien mit Kognition und Wahrnehmungsleistungen in Verbindung gebracht werden. Es konnten auch Korrelationen mit aus fMRT-Untersuchungen bekannten global angelegten Ruhenetzwerken aufgezeigt werden (siehe Abschnitt: 1.5.4 Netzwerke der kognitiven Kontrolle).

Eine wichtige Voraussetzung bei der Entstehung höherer kognitiver Hirnleistungen wie der visuellen Aufmerksamkeit ist die Interaktion von funktionell spezialisierten, räumlich

getrennten Hirnregionen. Es konnte gezeigt werden, dass sich diese global verteilten Interaktionen in Form von frequenz-spezifischen, korrelierten neuronalen Schwingungen manifestieren. Diese korrelierten Oszillationen repräsentieren möglicherweise die zugrundeliegenden kognitiven Prozesse [44].

Die Alpha-Phase korreliert eng mit der kortikalen Erregbarkeit. Eine erhöhte Alpha-Power führt zur Inhibition und Suppression irrelevanter und interferierender Prozesse. Eine abnehmende Alpha-Power hingegen führt zu einem Rückgang der Inhibition und besserer aufgabenbezogener Performance bei gleichzeitig erhöhter lokaler neuronaler Feuerrate, phasenabhängig von der lokalen Alpha-Schwingung [45]. Zahlreiche Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der Alpha-Phase bzw. Power und Wahrnehmungsleistung von Stimuli; eine Zusammenfassung ist in Mathewson et al. zu finden [46]. Selektive Aufmerksamkeit kann zu einer Abnahme der lokalen Alpha-Power bei erhöhter kortikaler Erregbarkeit und gleichzeitig verbesserter Wahrnehmung von Stimuli führen [47]. Erhöhtes Alpha kann als Mechanismus zur aufmerksamkeitsassoziierten Suppression irrelevanter Stimuli und Selektion von Informationen verstanden werden [175]. Die Wahrnehmungsleistung visueller Stimuli fluktuiert in zeitlicher Abhängigkeit von der Alpha-Phase des EEGs [48]. Pavla et al. konnten demonstrieren, dass eine erhöhte Beanspruchung des visuellen Arbeitsgedächtnisses zu einer erhöhten Phasensynchronität im frontoparietalen Netzwerk (FPN) führt; dies kann als synchronitätsassoziiertes Mechanismus zur Koordination und Regulation der neuronalen Objektrepräsentation im visuellen Arbeitsgedächtnis verstanden werden [49].

Ein Modell des Alpha-Rhythmus als Mechanismus für die kognitive Kontrolle ist, wie von Sadaghiani und Kleinschmidt vorgeschlagen, funktionell hierarchisch gegliedert und umfasst mehrere Kontrollnetzwerke. Ein cingulo-operculäres Netzwerk stellt über die Kontrolle der tonischen Erregbarkeit, aktiviert von subkortikaler Aktivität mit globaler Erhöhung der Alpha-Power, die Basis für differenzierte Modulationen dar. Das dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk (DAN) fungiert über die fokale Verminderung der Alpha-Power als Mediator der selektiven Aufmerksamkeit; das FPN ermöglicht über Phasensynchronisation im Alpha-Band eine Anpassung der adaptiven Kontrolle [50].

In Übereinstimmung mit diesem theoretischen Modell konnte modalitätsunabhängig gezeigt werden, dass eine von außen herbeigeführte Änderung der Power und Phase der Alpha-Oszillationen über eine Änderung der zugrundeliegenden neuronalen Aktivität einen modulierenden Einfluss auf die Wahrnehmung und Kognition haben kann. Durch rhythmische, visuelle

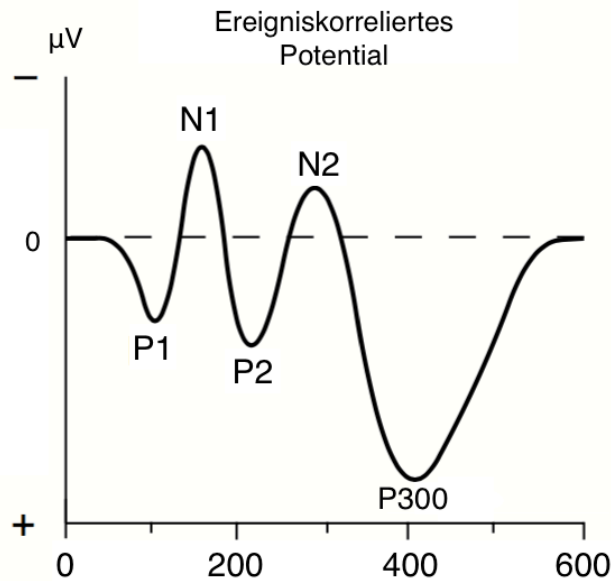
Stimulation der Alpha-Aktivität kann eine verbesserte Erkennungsrate in Aufgaben zur visuellen Wahrnehmung erzielt werden [51]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Untersuchung der Auswirkungen von transkranieller Magnetfeldstimulation (TMS) im Bereich der Alpha-Frequenzen [52]. Durch Stimulation des FPN mittels transkranieller Wechselstromstimulation (tACS, engl. Transcranial Alternating Current Stimulation) mit dem Ziel der Erhöhung der Alpha-Kohärenz konnte eine verbesserte räumliche Aufmerksamkeitsleistung der Probanden erzielt werden. Dieses Ergebnis deutet ebenfalls daraufhin, dass die Kommunikation im FPN hauptsächlich über die Kohärenz des Alpha-Bandes vermittelt wird und eine wichtige Rolle in der Top-down Kontrolle der Aufmerksamkeit spielt [53].

### 1.3 Go/NoGo-Paradigma und ereigniskorrelierte Potentiale

Unter ERPs versteht man durch sensorische, motorische oder kognitive Ereignisse ausgelöste stereotype EEG-Antworten mit charakteristischer Wellenform [54]. Ursprung der ERPs sind wie beim EEG elektrische Potentialunterschiede im extrazellulären Raum (vgl. LFP), die aufgrund einer großen Anzahl an synchronisierter synaptischer Übertragungen an den kortikalen Pyramidenzellen (EPSP/IPSP) mit der Folge von Ionenverschiebungen über die Zellmembran entstehen (siehe Abschnitt: 1.2 EEG-Grundlagen). ERP Messungen können zur Objektivierung aufgabenbezogener Leistung bei Wahrnehmungsprozessen und kognitiver Verarbeitung herangezogen werden.

ERPs sind aufgrund ihrer geringen Amplitude in fortlaufenden EEG-Ableitungen vom viel größeren EEG-Signal überlagert und nicht direkt zugänglich. Ihre Extraktion gelingt durch Mittelung einer größeren Anzahl stimulusbezogener Zeitepochen. Die resultierenden Wellen werden auch als Komponenten (N1 und N2 sowie P100-300) bezeichnet. Man unterscheidet sie nach Latenz zum Stimulus und Polarität; positive Komponenten werden mit P abgekürzt, negative mit N (siehe **Abbildung 6**).





**Abbildung 6:** Idealisierte ERP-Wellenform (nach [55])

Eine Modulation von Aufmerksamkeitsprozessen wie der selektiven Aufmerksamkeit und der Wahrnehmungssteuerung durch NFB kann mit Hilfe der Go/NoGo-Reaktionszeitaufgabe mittels ERP-Analyse genauer erfasst werden. Untersucht wird die Fähigkeit des Probanden, die Aufmerksamkeit auf relevante Informationsinhalte zu richten und irrelevante Informationen auszublenden, also zu inhibieren [56]. Die Go/NoGo-Reaktionszeitaufgabe ist eines der am häufigsten genutzten Paradigma zur Evaluierung der Reaktionsinhibition. Der Proband soll eine Abfolge von visuell präsentierten Go-Stimuli durch Tastendruck bestätigen; vereinzelte, in 20% der Fälle randomisiert auftretende NoGo-Stimuli verlangen eine Inhibition der Reaktion durch das Unterlassen einer motorischen Reaktion. Das Verhältnis der beiden Stimuli zueinander erzeugt beim Probanden eine Handlungstendenz, die im Falle eines NoGo inhibiert werden muss. Es können zwei Arten von Fehlern auftreten: Einerseits eine fehlerhafte Antwort auf einen NoGo-Stimulus, andererseits ein Auslassungsfehler, wenn auf einen Go-Stimulus keine Reaktion erfolgt [57]. Es wird darüber hinaus die Reaktionszeit auf die Stimuli erfasst.

Bei der Evaluation der EEG-Ableitung während der Go/NoGo-Reaktionszeitaufgabe zur Beurteilung der Antwortinhibition sind die ERPs, insbesondere die Komponenten N2 und P300, von zentraler Bedeutung. Man findet für die NoGo-Durchgänge im Vergleich zu den Go-

Durchgängen typischerweise evozierte, inhibitionsassoziierte, ereigniskorrelierte N2- und P300-Komponenten - diese werden auch als N2/P3-Komplex bezeichnet [57].

Die P300-Komponente tritt im Bereich zwischen 300 und 600 ms als positive Welle auf. Sie lässt sich sowohl in der Go- als auch in der NoGo-Bedingung nachweisen; die Amplitude ist jedoch im Vergleich zur Go-Bedingung erhöht und die Latenz verkürzt, sowie die Topographie frontomedial betont [58]. Die P300-Komponente ist am sensitivsten für die Detektion von Unterschieden in externen Stimuli und in der kognitiven Verarbeitung. Sie wird vor allem dann ausgelöst, wenn eine Reihe gleicher Stimuli zufällig von unerwarteten Stimuli unterbrochen wird [59]. Die aufmerksame Diskrimination von Stimulus-Eigenschaften, wie z.B. die Unterscheidung ähnlicher Stimuli, evoziert eine erhöhte Amplitude der P300-Komponente [60]. Die Amplitudenhöhe ist darüber hinaus auch davon abhängig, wie häufig der seltene Stimulus auftritt. Die Latenz der P300 reflektiert die Dauer der Evaluation von Stimulus und Reaktion. Zusammengefasst steht die P300 Komponente für die willkürliche, objektselektive Ausrichtung der Aufmerksamkeit im visuellen System [56]. Als Generatoren der P300 wurden vor allem temporale und frontale Hirnstrukturen gefunden [61, 62]. Man unterscheidet eine frühe P300a- und eine späte P300b-Komponente. Die P300a-Komponente tritt als frontomedial lokalisierter Mechanismus bei Abweichungen von Erwartungen während der Aufgabenverarbeitung auf. Die späte P300b-Komponente ist topographisch temporoparietal lokalisiert und wird mit dem darauffolgenden Erinnerungsabgleich der Erinnerungsverarbeitung assoziiert [58, 63]. Karch und Kollegen konnten die Amplitude der P300-Komponente in der NoGo-Bedingung mit inhibitionsassoziierten Aktivierungen der Inselregion der rechten temporoparietalen und frontalen Region in Verbindung bringen [64].

Die N2-Komponente tritt typischerweise 200 bis 300 ms nach einem Stimulus als negative Welle auf. Der genaue Mechanismus der N2 Entstehung ist nicht abschließend geklärt.

Von einigen Autoren wird sie als Korrelat einer Konflikterkennung zwischen Aufgabenanforderung und sich in Vorbereitung befindlicher Reaktion interpretiert [65, 66]. Andere Autoren sehen in der N2-Komponente eine Entscheidung zur Einleitung einer Inhibition der motorischen Antwort [67, 68]. Beide Vermutungen könnten sich in Zusammenschau neuerer Untersuchungen ergänzen, wobei augenblicklich mehr für die erste These spricht [63, 69]. Höhere Amplituden der N2 konnten mit geringerer Fehlerrate in den NoGo-Sequenzen und erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit in Zusammenhang gebracht werden [70]. Die N2-Komponente lässt sich in mehrere Unterkomponenten aufgliedern; dabei scheint vor allem der topographisch

okzipital gelegene Anteil mit einer erhöhten Aufmerksamkeitskontrolle einherzugehen [71]. Kombinierte Bildgebungsstudien konnten die N2 mit funktionellen Netzwerken in posterioren, postzentralen, supplementärmotorischen und okzipitalen Regionen in Verbindung bringen. Diese Studien zeigten außerdem, dass die N2-Komponente vermutlich nicht bei der motorischen Inhibition involviert ist [72].

Untersuchungen der Antwortinhibition bei Patienten mit Alzheimer-Demenz oder ADHS zeigen neurophysiologische Auffälligkeiten der Amplituden und Latenzen der P300- und N2-Komponenten und untermauern die Bedeutung der ERP-Konfiguration in Reaktionsinhibitionsaufgaben bei kognitiven und aufmerksamsassoziierten Prozessen [73-75]. So zeigen Patienten mit beginnender oder manifester Alzheimer-Demenz erniedrigte Amplituden und erhöhte Latenzen der N2, sowie verlängerte Latenzen der P300-Komponente [76]. Bei erwachsenen ADHS-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine Verringerung der P300-Amplitude im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe in einer Go/NoGo-Aufgabe mit schlechterer Aufgabenperformance in Zusammenhang steht, was als Hinweis auf eine reduzierte Rekrutierung aufmerksamsassoziiierter Ressourcen spricht [77].

Die ERP-Konfiguration hängt davon ab, wie das EEG vor dem ERP konfiguriert ist. Abhängig davon, welche EEG-Phasen- und Amplitudenkonfiguration bestimmter Frequenzbänder vor einem Stimulus (Go/NoGo) vorlag, lassen sich spezifische Veränderungen des ERPs nachweisen. Eine Erhöhung der Alpha-Power konnte beispielsweise mit einer Modulation von Latenz und Amplitude der positiven Komponenten (P100, P200 und P300) in Verbindung gebracht werden [78]. Ebenso wie die Amplitude hat auch die Phasenkohärenz vor einem Stimulus Einfluss auf die ERP-Konfiguration. In Abhängigkeit der Alpha-Phase vor dem Stimulus wird die Effizienz der neuronalen Verarbeitung so modifiziert, dass sich Veränderungen der Konfiguration der Latenzen und Amplituden der Komponente N1 und P300 ergeben.

#### **1.4 EEG-Phasenkohärenz-Neurofeedback**

Aus dem in die einzelnen Frequenzbänder zerlegten EEG-Signal können verschiedene Merkmale, wie z.B. die EEG-Power, Kohärenz der Phase oder ERPs extrahiert werden. Es existieren die unterschiedlichsten Neurofeedbackprotokolle, bei denen verschiedene EEG-Merkmale durch das Neurofeedbacktraining rückgemeldet und aktiv moduliert werden. Amplitudentraining und Training der Phasensynchronisation stellen davon zwei Beispiele dar [79].

Der Informationsaustausch und die Interaktion zwischen funktionell spezialisierten, räumlich getrennten kortikalen Hirnregionen während kognitiver Prozesse wird durch Synchronität und Kohärenz repräsentiert [44]. Ein möglicher Ansatz ist es, die Phasensynchronisation zwischen verschiedenen kortikalen Regionen zu trainieren. Unter Phasensynchronisation wird dabei die korrelierte Aktivierung zweier räumlich getrennter neuronaler Regionen verstanden. In einer proof-of-concept Studie zeigten Sacchet et al., dass Probanden willentlich Kontrolle über die Kohärenz der Phase des sensomotorischen Rhythmus zwischen bilateralen Magnetenzephalographie-Sensoren ausüben können [80].

Bei psychiatrischen Erkrankungen, die häufig eine pathologisch veränderte Phasensynchronisation aufweisen, könnte ein Training der Phasensynchronisation von Nutzen sein. Bei an ADHS erkrankten Kindern konnten beispielsweise im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe Anomalien in der Kohärenz des Alpha-Rhythmus nachgewiesen werden [81]; auch bei an unipolarer Schizophrenie erkrankten Patienten zeigte sich eine abnorm veränderte Phasensynchronisation einzelner Frequenzbänder [82].

In der kognitiven Psychologie wird die kognitive Einflussnahme auf Wahrnehmungsinhalte, also die selektive Wahrnehmung, als Top-down Wahrnehmung bezeichnet; die reine Aufnahme von sensorischer Information wird mit dem Begriff Bottom-up titulierte. Im visuellen Kortex des Menschen erfolgt die Top-down Regulation der selektiven visuellen Aufmerksamkeit vermutlich über ein frontoparietal lokalisiertes Netzwerk [83].

Erhöhte Synchronität in niederfrequenten LFP-Ableitungen in frontoparietalen kortikalen Regionen konnte in einer Studie an Makaken mit einer Top-down Modulation der Aufmerksamkeitsregulation in Verbindung gebracht werden. Erhöhte Synchronität im hochfrequenten Bereich war mit einer Bottom-up Aufmerksamkeitsmodulation assoziiert [84]. Die erhöhte frontoparietale Synchronität beim Lösen Top-down assoziierter Aufgaben im niederfrequenten EEG-Bereich konnte auch beim Menschen reproduziert werden [85]. Abgeleitet aus diesen Vorarbeiten erscheint eine Modulation der selektiven Aufmerksamkeit über die Erhöhung der frontoparietalen Phasensynchronisation im niederfrequenten EEG (8-15 Hz) durch NFB als eine Möglichkeit, nichtinvasiv Einfluss auf dieses System auszuüben.

## 1.5 Grundlagen der funktionellen Bildgebung

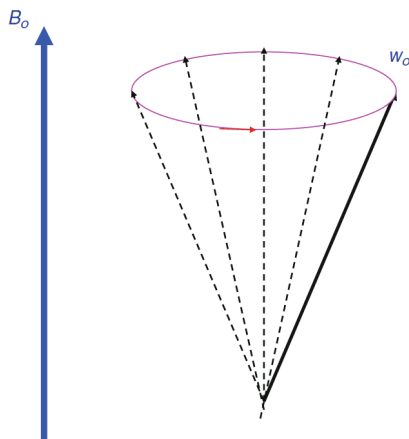
Neben dem EEG stellt die fMRT eine weitere nichtinvasive Möglichkeit dar, mit vergleichsweise hoher räumlicher Auflösung im Millimeterbereich neuronale Aktivierungen im Kortex

indirekt über den engl. Blood Oxygenation Level Dependent - also „abhängig vom Blutsauerstoffgehalt“ (BOLD)-Kontrast - darzustellen.

### 1.5.1 Grundlagen Magnetresonanztomographie

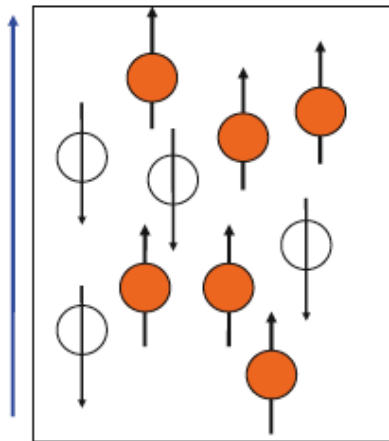
Die Magnetresonanztomographie ist ein Schnittbildverfahren, welches zur Darstellung der Anatomie und Funktion von Geweben und Organen im menschlichen Körper eingesetzt wird. Protonen, die Kerne von Wasserstoffatomen, sind durch den hohen Wassergehalt im menschlichen Körper in den meisten Geweben in großer Anzahl vorhanden. Protonen besitzen einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Spin; dieser lässt sich bildlich analog zu einem Kreisel im Gravitationsfeld als Drehbewegung um die eigene Achse veranschaulichen (siehe **Abbildung 7**). Ohne das Einwirken eines äußeren Magnetfelds sind diese Spins zufällig ausgerichtet. Mit zunehmender Stärke eines von außen einwirkenden Magnetfeldes verstärkt sich diese als Präzession bezeichnete Bewegung um die eigene Achse. Die Abhängigkeit der Präzessionsbewegung von der Stärke des äußeren Magnetfeldes lässt sich mit der Lamorgleichung beschreiben:

$\omega = \gamma \times B_0$  ( $\omega$ : Larmorfrequenz,  $\gamma$ : Gyromagnetisches Verhältnis,  $B_0$ : Stärke des äußeren Magnetfeldes)



**Abbildung 7:** Präzessionsbewegung von Protonen in einem äußeren Magnetfeld (aus [86])

Ein starkes äußeres Magnetfeld ( $B_0$ ) führt dazu, dass sich die Spins, also der Eigendrehimpuls der im Untersuchungsmaterial befindlichen Protonen, parallel und antiparallel zu den magnetischen Feldlinien ausrichten [86]. Die parallele Ausrichtung (z-Richtung) wird minimal bevorzugt eingenommen, da diese Ausrichtung energetisch günstiger ist (siehe **Abbildung 8**).



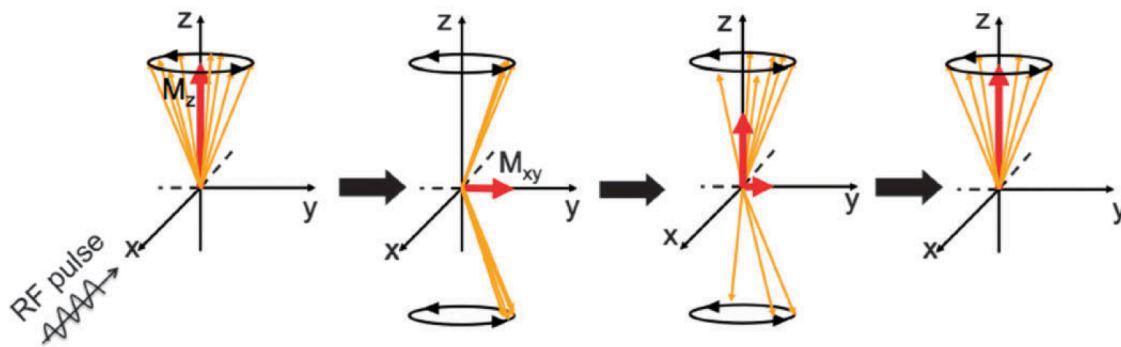
**Abbildung 8:** Protonenspin nach Anregung mit HF-Puls. Orange: Parallel ausgerichtete Spins, weiß: Antiparallel ausgerichtete Spins (aus [86])

Dieser minimale Überschuss führt zu Erzeugung einer Längsmagnetisierung ( $M_z$ ):

$$M_z = (\sum \text{Spins (parallel)} - \sum \text{Spins (antiparallel)})$$

Wird ein HF-Puls (Radiowellenpuls) eingestrahlt, führt dies zur phasensynchronen Auslenkung der Protonenspins aus der z-Richtung in Richtung xy-Ebene.

Es kommt zu einem Verlust der Längsmagnetisierung und zu einem Aufbau einer Quermagnetisierung. Sobald der HF-Puls ausgeschaltet wird, nehmen die Protonenspins langsam wieder ihre Ausgangslage ein. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet (siehe **Abbildung 9**). Es werden zwei Relaxationszeiten unterschieden. Die Spin-Gitter-Wechselwirkung führt zur T1-Relaxation, welche anschaulich die Rückkehr der in xy-Ebene ausgelenkten Spins in die z-Richtung darstellt. Die Spin-Spin-Wechselwirkung führt zur T2-Relaxation, die anschaulich die Dephasierung der Eigendrehimpulse in der xy-Ebene und damit den Verlust der Quermagnetisierung darstellt. T1 und T2 laufen voneinander unabhängig und unterschiedlich schnell ab. Magnetfeldinhomogenitäten führen zu einer Verkürzung von T2; diese Relaxationszeit wird auch als T2\* bezeichnet. Sie reagieren empfindlich auf Veränderungen des regionalen Blutflusses. T2\* spielt eine wichtige Rolle bei der fMRT.



**Abbildung 9:** Schematische Darstellung der Relaxation. Verlust der Längsmagnetisierung ( $M_z$ ) unter Einfluss eines HF-Pulses mit Aufbau der Quermagnetisierung ( $M_{xy}$ ). Nachfolgend Relaxation unter Abgabe von Energie an die Umgebung (aus [87])

Mit Hilfe einer Empfängerspule kann die bei Relaxation in Form eines RF-Impulses emittierte Energie als MR-Signal gemessen werden. Zur Erzeugung des Bildkontrastes wird dabei die für die verschiedenen Gewebe unterschiedliche T1 und T2-Zeitkonstante ausgenutzt. So hat beispielsweise Wasser eine verhältnismäßig lange T1- und eine kurze T2-Zeitkonstante und erscheint daher in T1-gewichteten Bildern dunkel, in T2-gewichteten Bildern hell. Fett verhält sich dagegen in etwa umgekehrt [88].

Zwei entscheidende Parameter sind die Repetitionszeit (TR, engl. Repetition Time) und die Echozeit (TE, engl. Echo Time). Als TR wird die Zeit zwischen zwei Anregungen durch einen HF-Impuls bezeichnet. Durch die TR wird der T1-Kontrast wesentlich beeinflusst, da abhängig davon, wie kurz der Abstand zwischen zwei Anregungen gewählt wird, Gewebe mit langer T1-Zeitkonstante noch nicht vollständig relaxiert sind und daher weniger Signal abgeben können. Eine kurze TR bedeutet daher eine starke T1-Gewichtung (siehe **Abbildung 10**). Die TE ist die Zeit, die zwischen der Anregung mittels HF-Puls und der Messung des MR-Signals verstrichen ist; sie beeinflusst vor allem den T2-Kontrast [89]. Eine lange TE bedeutet daher deutliche Unterschiede im MR-Signal bei starker T2-Gewichtung (siehe **Abbildung 11**).

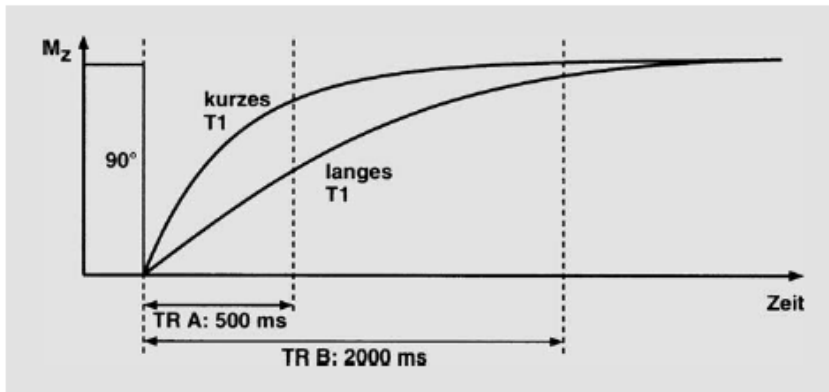


Abbildung 10: T1-Kontrast und TR (aus [89])

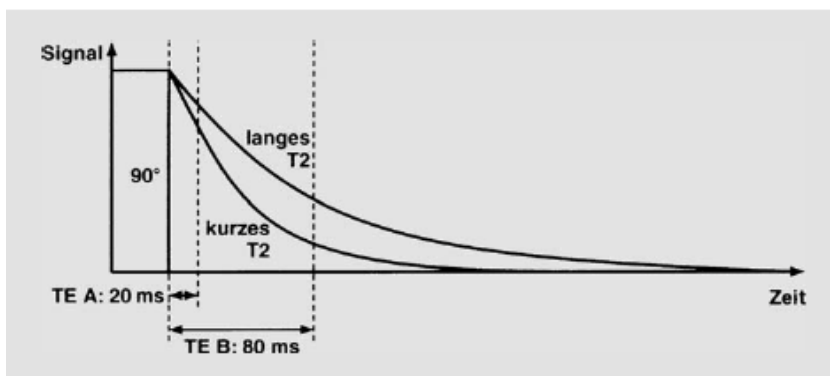


Abbildung 11: T2-Kontrast und TE (aus [89])

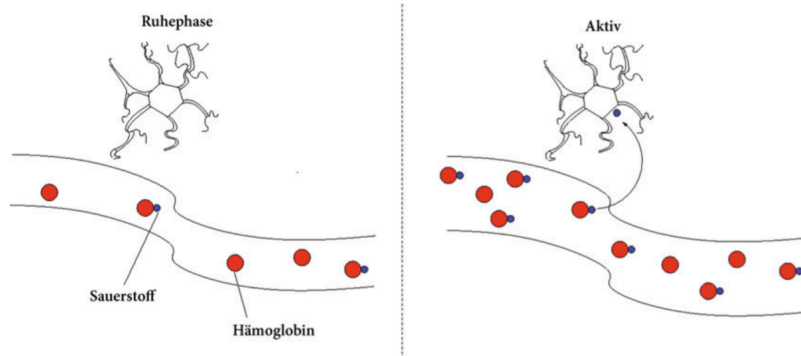
Zur Ortskodierung des MR-Signals ist eine genaue Lokalisation des Ursprungs nötig. Die Auswahl der Schicht erfolgt über ein Gradientenfeld in z-Richtung, die Ortskodierung in x-Richtung erfolgt durch einen Gradienten in x-Richtung, der zu einer Phasenverschiebung der Spins führt; die Ortskodierung in y-Richtung erfolgt frequenzkodiert über einen Gradienten in y-Richtung [89].

### 1.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die fMRT nutzt den BOLD-Kontrast zur funktionellen Darstellung neuronaler Aktivierungen im menschlichen Gehirn [90]. Erhöhte neuronale Aktivität in umschriebenen Hirnregionen führt aufgrund des lokal erhöhten Metabolismus reaktiv zur verstärkten Perfusion. Dabei kommt es regional zu einem aktivitätsabhängigen Überangebot an oxygeniertem Hämoglobin (siehe **Abbildung 12**). Die aus der Erhöhung des regionalen Blutflusses zur Verfügung gestellte Sauerstoffmenge übertrifft den lokal durch die neuronale Aktivität verbrauchten Sauerstoff deutlich. Deoxygeniertes Hämoglobin besitzt paramagnetische Eigenschaften und führt zu einer Verkürzung der  $T2^*$  durch Induktion lokaler Magnetfeldinhomogenitäten;

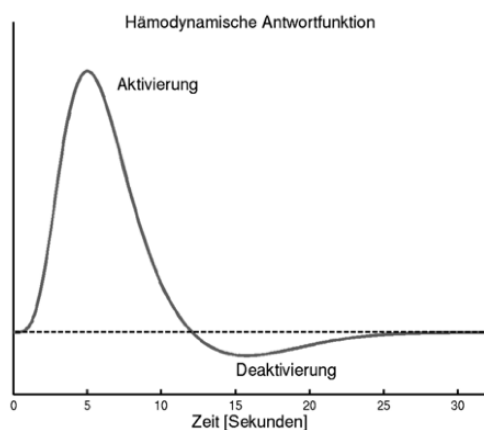


oxygeniertes Hämoglobin ist dagegen paramagnetisch und verlängert die T2\*-Relaxationszeit regional entsprechend konzentrationsabhängig. Dieser Mechanismus ist für die Kontrastentstehung verantwortlich, d.h. Blut fungiert als endogenes Kontrastmittel in der fMRT [91].



**Abbildung 12:** Physiologie des BOLD-Effekts (aus [91])

Die indirekte Messung neuronaler Aktivität über den Blutfluss bringt einige Nachteile mit sich. So tritt der überkompensatorische Anstieg des Oxyhämoglobingehalts erst mit einer Verzögerung von etwa 4-5 Sekunden nach einer neuronalen Aktivierung auf, um daraufhin kurzzeitig sogar unter das Ausgangsniveau wieder abzufallen. Dieser Zusammenhang wird mit der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF, engl. Haemodynamic Response Function) beschrieben (siehe **Abbildung 13**) [91].



**Abbildung 13:** Hämodynamische Antwortfunktion (aus [91])

Logothetis et al. konnten die direkte Korrelation des BOLD-Signals mit dem LFP zeigen. Es wird deutlich, dass das lokale BOLD-Signal neuronale Aktivierungen umschriebener Hirnregionen darstellt [92].

### 1.5.3 Resting-State fMRT

Im Ruhezustand (engl. Resting-State) - also ohne, dass der Teilnehmer eine Aufgabe aktiv durchführt oder einem Stimulus ausgesetzt ist - lassen sich in der fMRT räumlich getrennte, synchrone Aktivierungen als sogenannte Ruhenetzwerke messen.

Untersuchungen in der funktionellen Bildgebung waren lange Zeit darauf ausgelegt, aufgabenspezifische Aktivitätssteigerungen in umschriebenen Hirnregionen zu untersuchen. Das klassische, aufgabenbezogene fMRT-Experiment wird im Block-Design durchgeführt. In diesem Versuchsaufbau erfolgt die Präsentation des Stimulus in Clustern, in denen jeweils ein aktiver Block im Wechsel mit einem inaktiven Block gemessen wird. Alternativ kann auch ein aufgabenbezogenes Design gewählt werden [93]. Diese Sichtweise ist von der Annahme geprägt, das menschliche Gehirn sei vor allem als ein System zu verstehen, welches auf definierte äußerliche Anforderungen reagiert. Mit Entdeckung der Ruheaktivität änderte sich diese Sichtweise. Man kann davon ausgehen, dass das menschliche Gehirn einen Großteil der Ressourcen auf die Ausführung intrinsischer Aufgaben wie der Informationsverarbeitung sowie der Interpretation und Vorhersage von Umwelтанforderungen verwendet [94].

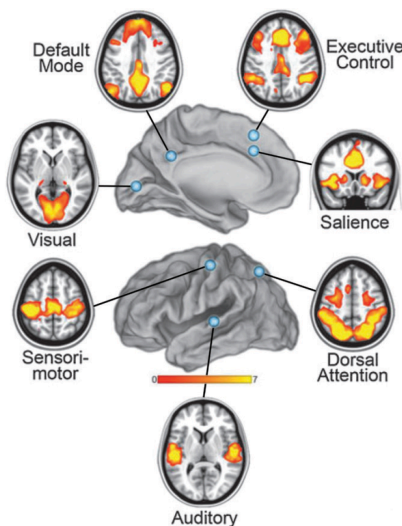
Dass auch im Ruhezustand bedeutsame, energieaufwändige Prozesse ablaufen müssen, wird deutlich, wenn man den geringen Anstieg des Energieverbrauchs des menschlichen Gehirns im Ruhezustand (ca. 20% des Energieverbrauchs des Gesamtorganismus) mit dem Energieverbrauch bei Ausführung bestimmter Aufgaben vergleicht. Der Energieverbrauch steigt dabei um weniger als 5% an [95].

Das BOLD-Signal unterliegt im Ruhezustand spontanen Fluktuationen im ultra-niedrigen Frequenzbereich ( $< 1\text{Hz}$ ), die lange Zeit als Rauschen aus der Analyse entfernt wurden. Biswal und Kollegen konnten 1997 durch seed (engl. Saat)-basierte Korrelationsanalyse innerhalb des sensomotorischen Systems zeigen, dass diese spontanen Fluktuationen im Niedrigfrequenzbereich eine hohe spezifische Korrelation innerhalb dieser funktionell verbundenen Hirnregionen aufweisen. Ihnen gelang damit der erste Nachweis funktioneller Konnektivität im Ruhezustand [96].

In Metaanalysen aus Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-Studien zeigte sich, dass es unter der Ausführung einer bestimmten Aufgabe zu Deaktivierungen umschriebener Hirnregionen im Vergleich zur Ruhebedingung kommt [97]. Diese Deaktivierungen, die auch in fMRT-Untersuchungen bestätigt werden konnten [98], wurden als Default Mode Network (DMN) bezeichnet. Das DMN kann als komplementäres System zu aufgabenbezogenen Aktivierungen

verstanden werden, welches unter Ruhebedingungen aktiviert und während der Durchführung spezifischer Aufgaben deaktiviert wird [99]. Eine direkte Detektion des DMN über eine Änderung des BOLD-Signals ist nicht möglich, da keine Aktivierung über die Grundaktivität hinweg stattfindet und somit auch keine BOLD-Antwort. Seed-basierte Korrelationsanalysen unter Ruhebedingungen ermöglichen es, hochkorrelierte niederfrequente BOLD-Fluktuationen innerhalb des DMN zu detektieren [100]. Das DMN wird mit Stimulus unabhängigen, ich-bezogenen Vorgängen wie Selbstreflexion und Tagträumerei in Verbindung gebracht und wird deswegen manchmal auch als „Selbstreflexionsnetzwerk“ bezeichnet [101].

Fox und Kollegen konnten zeigen, dass sich neben dem DMN im Ruhezustand auch aufgabenbezogene Netzwerke über spontane Fluktuationen des BOLD-Signals als antikorrelierte Netzwerke nachweisen lassen. Diese Netzwerke sind aktiv, wenn aufmerksamkeitsverlangende Aufgaben durchgeführt werden. Das menschliche Gehirn ist also in zwei opponierende Organisationseinheiten unterteilt, die dynamisch zwischen zwei Zuständen wechseln [102]. Abhängig davon in welcher Hirnregion die seed-Region platziert wird, lassen sich unterschiedliche, in ihren Spontanfluktuationen kohärente Ruhenetzwerke extrahieren (siehe **Abbildung 14**) [94, 103].



**Abbildung 14:** Ruhenetzwerke gesunder Probanden (aus [94])

Neben dem DMN und dem motorischen Netzwerk zeigt sich u.a. das DAN [104] und FPN [102]. Dabei ist auffällig, dass diese Netzwerke spontaner BOLD-Fluktuationen im Ruhezustand häufig mit Regionen gleicher Funktionalität bei der Durchführung bestimmter Aufgaben übereinstimmen [105]. Während aufgabenorientierter Handlungen erhöht sich die

Konnektivität des FPN (Fox et al., 2005; Leech et al., 2011). EEG-fMRT-Simultanmessungen zeigen, dass unterschiedliche EEG-Frequenzen mit dem DMN oder anderen funktionellen Netzwerken korrelieren [106]. Neurologische und psychiatrische Erkrankungen führen zu Veränderungen der Spontanfluktuationen im Ruhezustand [107]. Dies konnte für sehr viele psychiatrische und neurologische Erkrankungen, z.B. für Depression [108], Alzheimer-Demenz [109], Schizophrenie [110] und ADHS [111] gezeigt werden.

### 1.5.3.1 Konnektivitätsanalysen

Funktionelle Interaktionen im Ruhezustand können als lineare, zeitliche Korrelation der BOLD-Aktivität verschiedener Hirnregionen beschrieben werden (funktionelle Konnektivität). Zur Analyse der funktionellen Konnektivität haben sich unterschiedliche Ansätze, wie die seed-basierte Analyse oder die unabhängige Komponentenanalyse (engl. Independent Component Analysis, ICA) etabliert. Kohärenten Signalfluktuationen von  $< 0,1$  Hz umschriebener Hirnareale werden als funktionell verbundene, jedoch anatomisch getrennte, kommunizierende Ruhenetzwerke verstanden.

In der seed-basierten Korrelationsanalyse wird die Zeitreihe des BOLD-Signals einer sog. Seed-Region Of Interest (ROI) mit den BOLD-Signal Zeitreihen aller anderen Voxel verglichen. Das Ergebnis ist eine Karte der funktionellen Konnektivität der Seedregion [96]. Diese Analysemethode ist modellbasiert, da die Definition der ROI durch den Experimentator bewusst ausgewählt werden muss. Mit der ICA können dagegen modellfrei synchronisierte Signalfluktuationen des BOLD-Signals aus fMRT-Signal-Zeit-Serien extrahiert werden. Mehrere statistisch unabhängige Signalquellen lassen sich als Komponenten über die ICA aus einem globalen Signal extrahieren. Die extrahierten Komponenten können in ihrer räumlichen Lokalisation als topographische Karten von Voxeln mit hoher intrinsischer Korrelation dargestellt werden [112]. Im Gegensatz zur seed-basierten Analyse ist die ICA eine multivariate Korrelationsanalyse. Jede Komponente umfasst eine bestimmte Anzahl an Hirnregionen mit intrinsisch kohärentem zeitlichem BOLD-Signalverlauf. Neben den Ruhenetzwerken werden auch Störsignalkomponenten wie physiologische Artefakte, als Komponenten identifiziert [113, 114].

#### 1.5.4 Netzwerke der kognitiven Kontrolle

Sowohl in der taskbasierten fMRT, als auch in der Resting-State fMRT lassen sich umschriebene Netzwerke der kognitiven Kontrolle als Untergruppe globaler funktioneller Netzwerke abgrenzen. Dazu gehört das FPN, das cingulo-opercula/insuläre Netzwerk, das DAT oder das Salience-Netzwerk.

Das FPN umfasst den dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), den rostralen präfrontalen Cortex, den posterioren inferioren Lappen, den paracingulären Gyrus und den mittcingulären Gyrus [50]. Dem FPN wird die Kontrollinitiation und die Anpassung der Kontrolle als Reaktion auf Feedback zugeschrieben, wie beispielsweise die Fehlerkorrektur [115]. Sadaghiani et al. konnten zeigen, dass sich die Alpha-Band Phasensynchronität im Resting-State EEG zu großen Teilen dem FPN zuordnen lässt [116]. Dies untermauert die Bedeutung der Alpha-Phase für Aufmerksamkeitsregulation.

Methodische Fortschritte in den vergangenen Jahren auf dem Gebiet der bildgebenden Verfahren ermöglichen es heute, die durch NFB erzielten Veränderungen der neuronalen Aktivität zu objektivieren und die zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen aufzuklären. In der vorgestellten Studie soll neben einer Untersuchung der Wirksamkeit von NFB auf behavioraler Ebene die Modulation der neuronalen Aktivität auf Netzwerkebene multimodal analysiert werden und so zu einem besseren Verständnis der dem NFB zugrundeliegenden Mechanismen bei der Modulation neuronaler Aktivität führen.

#### 1.6 Vorteile der simultanen EEG-fMRT-Messungen

Die Funktionsweise des menschlichen Gehirns kann mit unterschiedlichen Methoden untersucht werden. Die Aufzeichnung des EEG-Signals bietet eine hervorragende zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich; die räumliche Lokalisierung des Signals bleibt aber trotz guter Fortschritte durch moderne Algorithmen zur Quellenlokalisierung deutlich hinter der fMRT zurück. Die räumliche Auflösung in der fMRT liegt üblicherweise im Millimeterbereich; das zeitliche Auflösungsvermögen ist dagegen aufgrund der Latenz der HRF des BOLD-Signals deutlich unter dem des EEG-Signals. Die Kombination beider Methoden ermöglicht die Auswertung der Hirnaktivität mit sowohl hoher zeitlicher, als auch hoher räumlicher Auflösung [117]. Die Evaluation der durch die Neurofeedbackintervention erzielten Veränderungen der Hirnaktivität wird dadurch entscheidend verbessert. Durch die simultane Aufzeichnung

werden Reihenfolgeeffekte, wie sie bei separaten Aufzeichnungen beider Signale auftreten, vermieden; gleichzeitig werden exakt dieselben experimentellen Bedingungen geschaffen [118]. In nichtsimultanen Messungen kommt es unweigerlich zu Variationen der Aufzeichnungsbedingungen. Daher können nur simultan akquirierte Aufzeichnungen garantieren, dass die gemachten Beobachtungen auf dem gleichen neuronalen Phänomen beruhen.

Die größte Herausforderung bei der simultanen EEG-fMRT-Messung sind die bei der EEG-Aufzeichnung im MRT-Gerät durch den Einfluss der starken Magnetfelder entstehenden Artefakte. Bedeutende Fortschritte in der Artefaktbereinigung ermöglichen es jedoch heute, eine recht hohe EEG-Qualität zu erreichen [119]. Weitere Nachteile sind die höheren Kosten durch den Bedarf MRT-kompatibler EEG-Hauben und EEG-Verstärker.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Korrelation des BOLD-Signals mit EEG-Rhythmen im Ruhezustand untersucht. Sowohl die Fluktuationen des BOLD-Signals, als auch EEG-Rhythmen treten im Ruhezustand auf; daraus sollte sich eine Beziehung beider Signale ableiten lassen. Für niedrigfrequentes EEG im Ruhezustand konnte in Voruntersuchungen eine negative Korrelation der EEG-Power mit den spontanen BOLD-Fluktuationen sowohl in frontalen und parietalen, als auch in okzipitalen Regionen nachgewiesen werden [120]. Diese Assoziationen bestätigten sich auch in aufgabenbezogenen simultanen EEG-fMRT-Messungen [121].

## 2 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNGEN

1. Ist durch quellenlokalisiertes EEG-Neurofeedback eine Modulation der Phasensynchronisation frontoparietaler Hirnregionen im Frequenzbereich 8-15 Hz möglich?
2. Zeigen sich durch die Modulation der Phasensynchronisation Auswirkungen auf EEG-Parameter im Ruhe-EEG, sowie auf ERPs?
3. Moduliert das gewählte NFB-Paradigma bei gesunden Probanden die funktionelle Konnektivität der Ruhenetzwerke, insbesondere im DMN und FPN im prä-post Vergleich?
4. Welcher Zusammenhang besteht zwischen neurophysiologischen (EEG-Phasensynchronisation) und bildgebenden (BOLD-Ruheaktivität) Evaluationsmethoden?
5. Wird durch das gewählte NFB-Paradigma eine relevante Modulation auf Verhaltensebene erreicht, objektiviert durch eine Erhöhung der Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und verbesserte Inhibitionskontrolle in einer visuellen Reaktionszeitaufgabe (Go/NoGo-Aufgabe)?
6. Zeigen sich Veränderungen, die über einen Placebo-Effekt hinausgehen, im Vergleich zwischen der Gruppe mit aktivem NFB und der Gruppe mit Sham-NFB?

### 3 MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Probanden

Nach Studiengenehmigung durch die Ethikkommission der LMU München wurden 27 gesunde männliche Rechtshänder im Alter zwischen 18 und 30 Jahren in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Probanden lag bei 24,5 Jahren (Standardabweichung (SD) = 3,24). Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge in der medizinischen Fakultät der LMU München, sowie über den Bekanntenkreis.

Als Einschlusskriterien wurden außerdem definiert:

- keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen
- kein klinisch relevanter Substanzmissbrauch (Alkohol/Nikotin/andere Drogen)

Alle Teilnehmer wurden über den Studienablauf und die MRT-Messungen aufgeklärt und willigten durch Unterschrift in die Teilnahme ein. Es wurde eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100,- € pro Proband für die Studienteilnahme (2 Messtermine) bezahlt. Zur Motivationssteigerung wurde dem Probanden mit dem besten Ergebnis im NFB ein Tablet-Computer als Belohnung versprochen. Als Bewertungskriterium wurde dabei die im prä-post Vergleich individuell erreichte EEG-Phasensynchronisation im Zielfrequenzband des Ruhe-EEGs (8-15 Hz) definiert.

Ein Proband musste wegen Nichterscheinens zum zweiten Messtermin aus der Studienkohorte ausgeschlossen werden.

#### 3.2 Studiendesign

Die Studie wurde in einem Cross-Over Design angelegt. Alle Studienteilnehmer durchliefen jeweils sowohl NFB, als auch Sham-NFB. Es wurde entweder am ersten Messtermin NFB und am zweiten Messtermin die Sham-Bedingung durchgeführt, oder in umgekehrter Reihenfolge. Die Zuordnung zu Studiengruppe und Kontrollgruppe war randomisiert. Die Durchführung der Studie erfolgte einfach verblindet. Die Probanden kannten die Zuteilung zur Studiengruppe nicht, einer der Untersuchungsleiter musste jedoch für die Auswahl des Paradigmas die Zuordnung zur Untersuchungsgruppe kennen. Um Übertragungseffekte (engl. carry-over effects) zu



vermeiden, wurde eine ausreichende Zeit von mindestens zwei Wochen zwischen den beiden Messungen eines Probanden eingehalten (engl. wash-out-phase).

Es ergab sich folgendes Studienprotokoll (siehe **Abbildung 15**):

1) Messungen außerhalb der MRT:

- Ruhe-EEG mit geschlossenen Augen (8 min)
- Ruhe-EEG mit geöffneten Augen (8 min)
- Go/NoGo-Aufgabe unter EEG-Akquisition (5 min)

2) Messungen in der MRT:

- Simultane Ruhe-EEG-fMRT mit geschlossenen Augen (8 min)
- Go/NoGo-Aufgabe mit simultaner EEG-fMRT-Akquisition (10 min)

3) 31 min NFB-Training (8 x 3 min, dazwischen jeweils 1 min Pause)

4) Messungen außerhalb der MRT:

- Ruhe-EEG mit geschlossenen Augen (8 min)
- Ruhe-EEG mit geöffneten Augen (8 min)
- Go/NoGo-Aufgabe unter EEG-Akquisition (5 min)

6) Messungen in der MRT:

- Simultane Ruhe-EEG-fMRT mit geschlossenen Augen (8 min)
- Go/NoGo-Aufgabe mit simultaner EEG-fMRT-Akquisition (10 min)

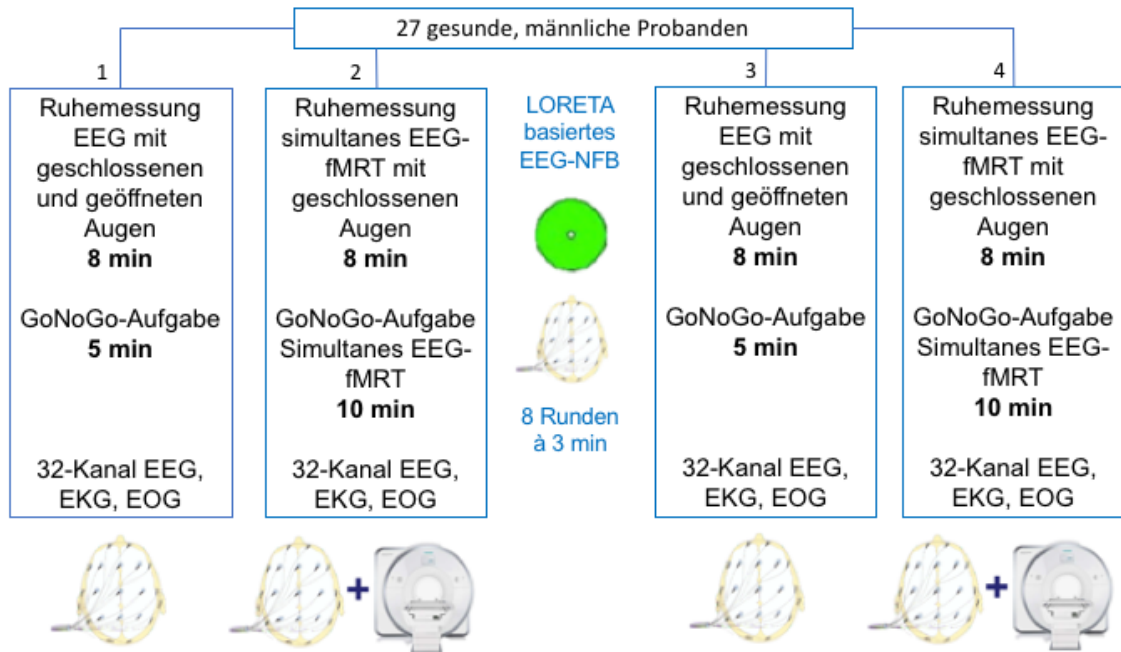
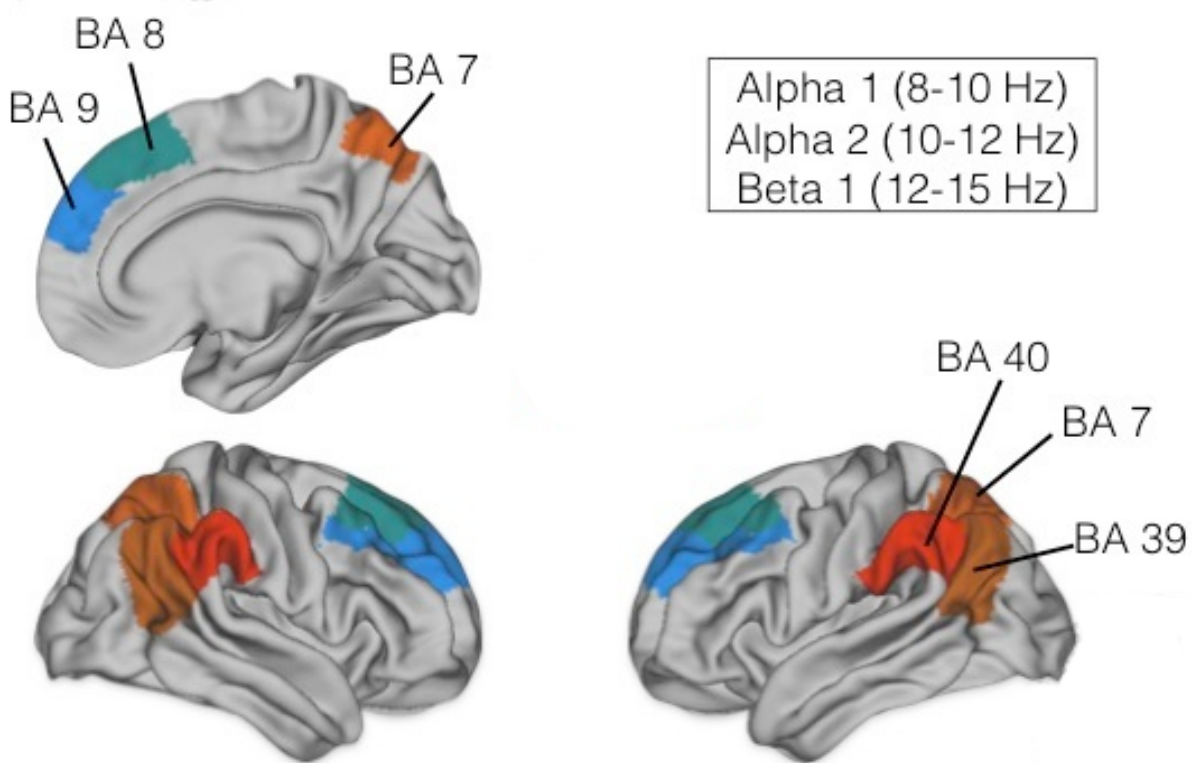


Abbildung 15: Studiendesign

### 3.3 Neurofeedback

Dem Neurofeedbacktraining lag ein Protokoll mit bilateraler, intrahemisphärischer EEG-Phasensynchronisation im Frequenzbereich 8-15 Hz (Alpha-1 (8-10Hz), Alpha-2 (10-12Hz), Beta 1-Bandes (12-15 Hz)) zwischen den Brodmann-Arealen (BA) 8, 9 und 7, 39, 40, also frontalen und parietalen Hirnregionen, zugrunde (siehe **Abbildung 16**).



**Abbildung 16:** Neurofeedbackregionen; BA: Brodmann-Areale

Aufgabe der Probanden war es, die EEG-Phase des trainierten Frequenzbandes in den Zielregionen bilateral in Richtung zunehmender Synchronisierung aktiv zu modulieren. Über ein visuelles Feedbacksignal wurde den Probanden die aktuelle EEG-Phasensynchronisation zurückgemeldet. Das visuelle Feedback erfolgte in Form eines größenveränderlichen, grünen Punktes, der den Probanden auf einem Bildschirm präsentiert wurde (siehe **Abbildung 16**). Die Größe des Punktes wurde in Abhängigkeit von der Phasensynchronisation in Echtzeit aus dem abgeleiteten EEG berechnet. Die Probanden hatten die Anweisung, den Punkt so lange wie möglich auf maximaler Größe zu halten. Zur Motivationssteigerung wurde den Probanden angekündigt, dass der beste Performer neben dem Probanden-Honorar ein Android-Tablet erhalten kann.

Das NFB-Signal wurde über die Neurofeedbacksoftware Neuroguide (Applied Neuroscience, Inc., Largo, FL, USA) generiert. Die Quellenlokalisierung des EEG-Signals in den BA erfolgte über den LORETA-Algorithmus zur Quellenlokalisierung [122]. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten zwischen den ROIs basierte auf den gemittelten Stromquellen der frontalen und parietalen ROI. Neuroguide (Applied Neuroscience, Inc., Largo, FL, USA) errechnet den Korrelationskoeffizienten nach Pearson ( $r$  zwischen  $-1$  und  $+1$ ) der ausgewählten ROIs

zueinander. Das NFB-Training wurde als Echtzeit-z-Wert-Training durchgeführt. Die in Echtzeit ermittelte SD der gemessenen Phasensynchronisation (z-Wert) vom Mittelwert in den Trainingsregionen einer altersentsprechenden, gesunden Vergleichspopulation diente als Grundlage für die Berechnung des visuellen Feedbacks. Die Vergleichswerte stammen aus einer von der amerikanischen Zulassungsbehörde für Lebensmittel und Arzneimittel (engl. Food and Drug Administration (FDA)) zugelassenen normativen EEG-Datenbank. EEG-Aufzeichnungen von über 600 gesunden Personen sind in dieser Datenbank hinterlegt. Vor dem Training wurde die Phasensynchronisation individuell gegenüber der normativen Datenbank ermittelt ( $\sim 1$  z-Wert). Während des NFB führte das Erzielen einer Phasensynchronisation unterhalb einer SD des individuellen z-Wertes für mindestens eine Sekunde zu einer visuellen Belohnung durch Präsentation eines grünen Punktes auf einem Monitor (siehe **Abbildung 17**). Der Schwellenwert wurde dabei so eingestellt, dass die Probanden ca. 30 positive Rückmeldungen pro Minute durch Erscheinen des Punktes erreichen konnten. Diese Maßnahme diente dazu, allen gesunden Probanden unabhängig von ihrer individuellen Ausgangslage eine Erhöhung der Phasensynchronisation zu ermöglichen. 30 Rückmeldungen pro Minute entsprechen einem guten Mittelmaß für die Anzahl an „Belohnungen“, die für operantes Konditionieren als ideal angesehen werden [123]. Die Neurofeedback-Trainingssitzung hatte eine Gesamtdauer von 31 Minuten und wurde in acht Trainingsrunden mit je drei Minuten Feedback unterteilt. Zwischen den einzelnen Runden erfolgte jeweils eine Trainingspause von einer Minute.



**Abbildung 17:** Visuelles Feedback

### 3.4 Sham-Neurofeedback

Die Sham-NFB-Bedingung wurde erzeugt, indem die EEG-Aufzeichnung eines zufällig ausgewählten, zuvor gemessenen Studienteilnehmers in die Neurofeedbacksoftware Neuroguide eingespielt wurde. Es wurde also ein visuelles Signal aus dem aufgezeichneten EEG des zuvor gemessenen Studienteilnehmers generiert, ohne dass NFB in Form einer geschlossenen Feedbackschleife vorlag. Die Probanden wurden dabei in dem Glauben belassen, echtes Neurofeedback-Training zu durchlaufen.

### 3.5 Go/NoGo-Paradigma

Behaviorale Veränderungen der Aufmerksamkeit und Inhibitionskontrolle durch NFB wurden mit der Go/NoGo-Aufgabe erfasst. Die Go/NoGo-Aufgabe wurde sowohl außerhalb, als auch innerhalb der MRT nach dem gleichen Schema durchgeführt. Für das innerhalb des MRT-Geräts gemessene Paradigma wurde ein PC-System außerhalb des MRT-Geräts mit einem Bildschirm innerhalb des MRT-Geräts verbunden. Über diesen Bildschirm wurden dem Probanden Hinweisreize in Form eines Plus (+) oder Minus (-) präsentiert. Die Präsentation innerhalb des MRT-Geräts wurde über eine an die Kopfspule angebrachte Spiegelvorrichtung ermöglicht, mit deren Hilfe ein hinter dem MRT-Gerät stehender, ebenfalls mit dem PC-System verbundener Monitor für die Probanden sichtbar gemacht wurde. Die Probanden wurden angewiesen, ein auf dem Monitor angezeigtes Plus mit einem Tastendruck zu bestätigen, bei der Präsentation eines Minus sollte keine Reaktion erfolgen. Die Reaktion sollte so schnell und korrekt wie möglich erfolgen. Die Präsentation der Hinweisreize erfolgte mit der Software Presentation (Neurobehavioral Systems Inc., Berkeley, CA, USA). Die Hinweisreize wurden in randomisierter Form in Blöcken von je 16 Hinweisreizen, mit 11 Sekunden Pause zwischen den einzelnen Blöcken präsentiert. Die Hinweisreize wurden 1,5 Sekunden lang im Abstand von 3 Sekunden präsentiert. Beide Stimuli hatten verschiedene Auftretenswahrscheinlichkeiten. Das Verhältnis in der Präsentation von positiven zu negativen Hinweisreizen lag bei 80:20. Außerhalb des MRT-Gerätes erfolgte die Registrierung der Reaktionsantwort über die Enter-Taste einer PC-Tastatur, innerhalb des MRT-Gerätes über das MRT-kompatible ResponseGrip Antwortsystem (NordicNeuroLab AS, Bergen, Norwegen). Die Registrierung der Reaktionsantworten erfolgte sowohl in Form von Logdateien, als auch als Marker in der kontinuierlichen EEG-Aufzeichnung.

### 3.6 EEG-Aufzeichnung

Die EEG-Aufzeichnung erfolgte nach dem internationalen 10/20-System [124] über eine 32-Kanal Ableitung (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T7, T8, P7, P8, Fz, Cz, Pz, FC1, FC2, CP1, CP2, FC5, FC6, CP5, CP6, TP9, TP10, pOZ, Referenzelektrode, Masselektrode) und einer EKG-Elektrode links am Rücken des Probanden. Es wurde ein MRT-kompatibles EEG-System verwendet (BRAINCAP MR, BrainProducts, Gilching, Germany; BrainAmp MR ExG). Die EEG-Aufzeichnung erfolgte über die Software BrainVision Recorder (VisionRecorder Version 1.2, BrainProducts, Gilching, Germany). Die Elektrode FCz

wurde als Referenzelektrode verwendet. Die Impedanzen aller Elektroden wurden während der Messung streng unterhalb von 5 k $\Omega$  gehalten. Das EEG-Signal wurde mit einer Abtastrate von 5 kHz und einem Sampling Intervall von 200  $\mu$ S aufgezeichnet.

### **3.7 MRT-Akquisition**

Alle MRT-Messungen erfolgten in einem MAGNETOM Skyra 3 Tesla MRT (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) am Institut für Klinische Radiologie der LMU München. Die Teilnehmer der Studie wurden über die Risiken und Kontraindikationen der MRT-Bildgebung mittels eines standardisierten Fragebogens, sowie mündlich aufgeklärt und willigten durch Unterschrift in die Untersuchung ein. Die Probanden wurden möglichst bequem mit unterstützenden Kissen unter den Knien gelagert. Um Bewegungsartefakte zu minimieren, wurde eine Pearltec CRANIA Haube (Pearltec AG, Zürich, Schweiz) zur Stabilisierung des Kopfes in der Messspule verwendet. Zur Lärmreduktion wurden Kopfhörer und Ohrstöpsel eingesetzt.

#### **3.7.1 Anatomische Bildgebung**

Eine T1 gewichtete 3D Sequenz (engl. Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo (MPRAGE)) wurde zu jedem funktionellen Datensatz als anatomische Referenzaufnahme akquiriert. Die Messung in sagittaler Schichtführung erfolgte in 176 Schichten mit einer Schichtdicke von 0,8 mm, einer TR von 1900 ms, einer TE von 2,2 ms, und einem Flipwinkel (FA, engl. Flip-Angle) von 9°, Sichtfeld (FoV, engl. Field of View) 200 x 200 mm.

#### **3.7.2 Simultane EEG-fMRT-Messungen**

Vor und nach dem Neurofeedbacktraining wurde eine simultane Resting-State EEG-fMRT-Sequenz und eine simultane aufgabenbasierte EEG-fMRT-Sequenz akquiriert.

Die EEG-Aufzeichnung erfolgte in gleicher Anordnung wie außerhalb des MRT-Geräts (siehe Abschnitt: 3.6 EEG-Aufzeichnung). Als Messverstärker wurde der MRT-fähige Amplifier BrainAmp MR ExG (BrainProducts, Gilching, Germany) verwendet. Zur Verbesserung der Datenqualität bei der Korrektur des Gradientenartefaktes erfolgte eine Phasensynchronisierung der EEG- und fMRT-Aufzeichnungen (SyncBox, BrainProducts, Gilching, Germany).

Die Messung der simultanen Resting-State EEG-fMRT erfolgte 8 Minuten lang. Die Probanden wurden angewiesen, während der Messung die Augen geschlossen zu halten und an nichts Bestimmtes zu denken. Die Parameter der akquirierten 2D Echo Planar Imaging (EPI)-Sequenz waren: TR: 2000 ms; TE: 30 ms; FA: 80°; räumliche Auflösung: 3 x 3 x 3 mm<sup>3</sup>, Imaging Matrix: 64 x 64; FoV, 1152 x 1152 mm<sup>2</sup>. Es wurden 250 Messungen aufgenommen.

Über einen Zeitraum von 10 Minuten erfolgte parallel zur Ausführung der Go/NoGo-Reaktionszeitaufgabe durch den Probanden eine aufgabenbezogene simultane EEG-fMRT-Messung. Die Sequenzparameter entsprachen denen der Resting-State-Messungen, es wurden jedoch 300 Messzeitpunkte aufgenommen.

### **3.8 Datenvorverarbeitung und Analyse der EEG-Messungen**

#### **3.8.1 Vorverarbeitung des Ruhe-EEGs**

Die Vorverarbeitung der in Ruhe gemessenen EEG-Daten erfolgte mit der Software BrainVision Analyzer 2 (BrainProducts, Gilching, Germany). Der EKG-Kanal wurde aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Es erfolgte eine Heruntertaktung (engl. downsampling) auf eine Abtastrate von 250 Hz und es wurde ein Bandpassfilter zwischen 0,5 und 70 Hz, Slope 24 dB/oct und ein Kerbfilter (engl. Notch-Filter) bei 50 Hz angewendet. Alle EEG-Kanäle wurden auf die verbundenen Ohrelektroden (LE, engl. Linked Ears) neu referenziert.

Die in der Ruhebedingung aufgezeichneten EEG-Daten wurden vom Brain Vision Analyzer-Format in das europäische Datenformat (EDF, engl. European Data Format) umgewandelt, im Anschluss erfolgte eine template-basierte, halbautomatische Artefaktbereinigung (Augenbewegungen und Muskelbewegungsartefakte) mit der Software Neuroguide (Applied Neuroscience, Inc., Largo, FL, USA).

#### **3.8.2 Artefaktkorrektur simultan gemessener EEG-Daten**

Die simultane EEG-fMRT-Akquisition führt zur Entstehung ausgeprägter Artefakte; es kann jedoch durch ausgefeilte Artefaktkorrektur eine EEG-Qualität erreicht werden, die mit der von außerhalb der MRT aufgenommenen EEG-Daten vergleichbar ist. Hauptverantwortlich für Signalstörungen sind das Gradientenartefakt und das Pulsartefakt [125].

Das Gradientenartefakt entsteht durch das An- und Abschalten der Gradientenfelder während der MRT-Bilderzeugung. Das Signal tritt in einem wiederkehrenden Muster gleichzeitig mit der Akquisition einer Schicht auf. Diese Regelmäßigkeit ist Voraussetzung für eine template-basierte Artefaktbereinigung. Durch Mittelung mehrerer Artefakte wird ein Template erstellt, welches dann durch Subtraktion vom artefaktbehafteten EEG-Signal eine weitgehende Entfernung des Gradientenartefakts ermöglicht [126].

Das Pulsartefakt ist ein synchron mit dem Herzschlag auftretendes Störsignal, welches mit einer Verzögerung von ca. 200 ms nach jeder R-Zacke im EKG gemessen werden kann. Es entsteht durch eine Wechselwirkung von statischem Magnetfeld und kardiovaskulärem System und ist an den einzelnen EEG-Elektroden je nach Lokalisation unterschiedlich stark ausgeprägt [125]. Als Ursprung des Pulsartefaktes werden pulssynchrone Kopfbewegungen, der sog. Hall-Effekt (Ladungstrennung durch den pulsatilen Blutfluss als eklektisch leitende Flüssigkeit in einem statischen Magnetfeld), sowie die Variabilität der Kopfhautdicke in Abhängigkeit von der Blutdruckamplitude angenommen. Dem Hall-Effekt wird dabei der größte Beitrag zugeschrieben [127].

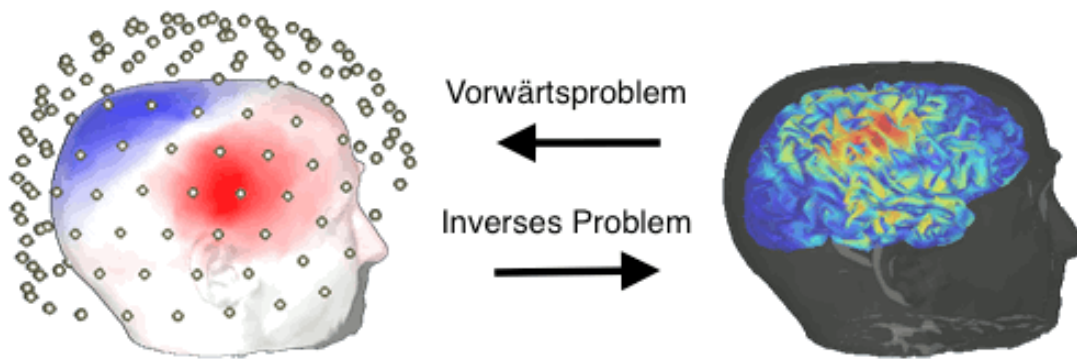
Die simultan zur fMRT-Akquisition aufgezeichneten EEG-Daten wurden im BrainVision Analyzer 2 (BrainProducts, Gilching, Germany) über die integrierte template-basierte MRT-Korrekturmethode „MR Correction Methode mit Template Drift Detection“ vom Gradientenartefakt bereinigt. Die Korrektur des Pulsartefaktes erfolgte durch die integrierte Pulsartefaktkorrektur „CB Correction Methode“. Um die EEG-Aufzeichnungen von noch verbliebenen Artefaktresiduen zu befreien, wurden diese im Anschluss in EEGLAB (UC San Diego, La Jolla CA, USA) exportiert und unter Verwendung hausinterner Matlab-Skripte (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) unter Anwendung einer ICA von verbliebenen Störsignalkomponenten befreit. Gleichzeitig wurden auch Komponenten, die anhand der typischen Topographie und des Signalzeitverlaufes als Augenbewegungsartefakte und Blinzelfartefakte zuzuordnen waren, entfernt. Die weitere Auswertung erfolgte analog zu den außerhalb der MRT gemessenen Daten.

### 3.8.3 Analyse des Ruhe-EEGs

Die Auswertung des Ruhe-EEGs erfolgte mit dem Softwareprogramm Brainstorm [128]. Die EEG-Daten wurden sowohl auf Sensorebene, als auch auf Quellebene der ROIs analysiert. Als



ROIs wurden jeweils bihemisphärisch ein frontales (BA 8 und 9) und ein parietales Cluster (BA 7, 39 und 40) definiert. Für jeden Probanden wurde ein Kopfmodell ausgehend von seiner individuellen Anatomie (T1 MPRAGE) berechnet. Dieses Kopfmodell dient der Lösung des sogenannten Vorwärtsproblems und des inversen Problems (siehe **Abbildung 18**). Das Vorwärtsproblem beschreibt, wie ein eklektischer Strom, der in einer bestimmten Hirnregion fließt, das auf der Kopfhaut abgeleitete EEG-Signal beeinflusst; das inverse Problem beschreibt, wie umgekehrt von den auf der Kopfhaut abgeleiteten Potentialschwankungen auf die elektrische Aktivität bestimmter Hirnregionen geschlossen werden kann [129]. Zur Lösung des inversen Problems wurde die Randlelementmethode (BEM, engl. boundary element method) angewendet und mit der Software OpenMEEG BEM berechnet [130]. Es wurde ein Modell mit 1922 Vertices erstellt. Die Quellenlokalisierung erfolgte mit dem sLORETA-Algorithmus [38].



**Abbildung 18:** Inverses Problem und Vorwärtsproblem, adaptiert nach Brainstorm Tutorials (<https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials>, abgerufen am 29.06.2018)

Die unter Ruhebedingungen aufgenommenen EEG-Daten jedes Teilnehmers für alle Konditionen wurden auf eine Länge von 50 Sekunden (außerhalb der MRT) bzw. 300 Sekunden (innerhalb der MRT) normiert und einer Zeit-Frequenz-Analyse unterzogen. Bei zwei Teilnehmern mussten die simultan in der MRT gemessenen EEG-Daten aufgrund von Bewegungsartefakten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Es wurde die Magnitude der Hilbert-Transformation berechnet. Die Hilbert-Transformation ist ein mathematisches Verfahren zur Zeit-Frequenz-Dekomposition, das einen EEG-Signalverlauf in eine Amplituden- und eine Phasenkomponente zerlegt. Dadurch wird es ermöglicht, frequenzspezifische Informationen über die Amplitude und Phase zu erlangen. Die Magnitude aus der Hilbert-Transformation eines bestimmten Frequenzbandes ist ein Maß für die Aktivität durch Messung der Hüllkurve (engl. Envelope) in diesem Frequenzband [131, 132]. Die Frequenzbänder wurden

folgendermaßen gruppiert: Delta (1-4 Hz), Theta (4-8 Hz), Alpha1 (8-10), Alpha2 (10-12 Hz), Beta1 (12-15 Hz), Beta2 (15-21 Hz), Beta3 (21-30 Hz), Gamma1 (30-50 Hz) und Gamma2 (50-70 Hz).

### **3.8.4 Analyse der frontoparietalen Phasensynchronisation im Ruhe-EEG**

Um die Effekte des NFB auf den Zielparameter, die frontoparietale Phasensynchronisation, zu untersuchen, wurde bei allen Probanden für jede Versuchsbedingung eine Konnektivitätsmatrix der EEG-basierten funktionellen Konnektivität zwischen den im NFB trainierten ROIs (frontales und parietales Cluster) für beide Hemisphären getrennt berechnet. Die Signalverläufe der in Ruhe in der Simultanmessung erhobenen EEGs wurden in die Software LORETA (Version 20080823, [133]) importiert. Unter Angabe der Koordinaten der Messelektroden konnte eine auf dem 10-20-System basierende Koordinatendatei im Montreal Neurological Institute (MNI)-Raum generiert werden. Basierend auf der Anordnung der EEG-Elektroden, erfolgte mittels sLORETA-Algorithmus die Berechnung einer Transformationsmatrix zur Quellenlokalisation [38]. Entsprechend den im NFB trainierten Hirnregionen wurden das frontale (BA 8 und 9) und das parietale Cluster (BA 7, 39 und 40) für jede Hemisphäre im MNI-Raum generiert. Abschließend erfolgte für jeden Probanden und für jede Versuchsbedingung die Berechnung der verzögerten, nichtlinearen Konnektivität (engl. lagged non-linear connectivity) zwischen beiden Clustern, für jede Hemisphäre getrennt. Die verzögerte, nichtlineare Konnektivität entspricht der korrigierten Phasensynchronisation zwischen den Clustern [133]. Die Konnektivitätsberechnungen erfolgten im Frequenzbereich zwischen 8-15 Hz.

### **3.8.5 Vorverarbeitung des aufgabenbasierten EEGs**

Die Vorverarbeitung des aufgabenbasierten EEGs erfolgte in der Software BrainVision Analyzer2 (BrainProducts, Gilching, Germany). Der EKG-Kanal wurde aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Es erfolgte eine Heruntertaktung (engl. downsampling) der Abtastrate von 5 kHz auf 250 Hz; außerdem wurde ein Bandpassfilter zwischen 0,5 und 30 Hz, Slope 24 dB/oct, angewendet. Alle EEG-Kanäle wurden gegen den Mittelwert aller verbliebenen EEG-Elektroden (engl. Average Reference) neu referenziert. Es erfolgte eine manuelle Artefaktbereinigung größerer Artefakte (Muskelbewegungsartefakte und Augenbewegungen). Über eine ICA wurden die verbliebenen Artefaktkomponenten entfernt. Abschließend wurde eine semiautomatische Artefaktbereinigung durchgeführt. Bereiche mit einer Aktivität von  $\pm 70 \mu\text{V}$  in einem

Intervall von +/- 200 ms um das detektierte Artefakt wurden als „schlechtes“ Intervall markiert und dadurch von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Aufgrund unzureichender Datenqualität mussten zwei Probanden von der weiteren Analyse des aufgabenbezogenen EEGs ausgeschlossen werden.

### 3.8.6 Analyse der ereigniskorrelierten Potentiale des Go/NoGo-Paradigmas

Zur Berechnung der ERPs der Bedingungen Go und NoGo erfolgte eine Segmentierung des kontinuierlichen EEGs in 750 ms lange Epochen um den Stimulus. Das Zeitfenster der Epochen wurde zwischen 150 ms vor und 600 ms nach dem Go- oder NoGo-Stimulus gewählt. Es erfolgte eine Baselinekorrektur (Baseline: -150 - 0 ms vor Stimulus). Anschließend wurde das durchschnittliche Signal (engl. Average) der ERP-Epochen pro Proband und Kondition berechnet. Die Detektion des lokalen Maximums (engl. Peak detection) der Amplituden der N2- und P300-Komponente für die statistische Auswertung der Gruppenunterschiede an den Elektroden Fz, Cz und Pz erfolgte semiautomatisch. Für die N2-Komponente wurde der negativste Wert im Zeitintervall zwischen 160 und 260 ms, und für die P300-Komponente der positivste Wert im Zeitintervall zwischen 280 und 450 ms nach dem Stimulus definiert.

Für jede Versuchsbedingung wurde der Gruppendurchschnitt (engl. Grand Average) generiert und über eine semiautomatische Erkennung des lokalen Maximums der Amplituden der N2- und P300-Komponente im Gruppenvergleich für die sogenannten Mittellinienelektroden (Fz, Cz und Pz) dargestellt (siehe **Abbildung 25-Abbildung 28**).

### 3.9 Datenvorverarbeitung und Analyse der MRT-Bildgebung

Die lokal am MRT-Gerät abgespeicherten Datensätze wurden auf das Computersystem der Arbeitsgruppe zur Datenanalyse transferiert. Die Datensätze wurden mit der radiologischen Bildbetrachtungssoftware OsiriX (OsiriX V. 5.8 DICOM Viewer, Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz) durch visuelle Inspektion auf Artefakte untersucht. Es mussten keine Bildgebungsdaten von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Für die weitere Analyse wurden die im Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)-Format erhobenen Bilddateien mit dem Unix-basierten Script `dcm2nii` (<http://people.cas.sc.edu/roden/mricron/dcm2nii.html> (22.12.2017)) in das Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIFTI)-Format (<https://nifti.nih.gov/>) umgewandelt.

### 3.9.1 Vorverarbeitung der anatomischen Daten

Das nicht zum Gehirn gehörige Gewebe in der MRT-Aufnahme des gesamten Kopfes wurde mit dem in FSL (FMRIB Software Library v5.0, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK) integrierten Werkzeug BET (FMRIB Brain Extraction Tool) entfernt [134]. Die hochaufgelösten Anatomien wurden im MNI-Raum [135] neu ausgerichtet. Es folgte die Segmentierung in graue und weiße Substanz, sowie Zerebrospinalflüssigkeit (CSF).

### 3.9.2 Vorverarbeitung der fMRT-Daten

Die Vorverarbeitung der fMRT-Daten erfolgte mit der Software FSL, AFNI (Analyses of Functional Images, <http://afni.nimh.nih.gov/afni>) und hausinternen Scripten. Mit Hilfe von FLIRT (FMRIB Linear Image Registration Tool, FMRIB's Software Library) und FNIRT (FMRIB Nonlinear Image Registration Tool, FMRIB's Software Library) wurde eine lineare und nicht-lineare Registrierung durchgeführt und es wurde ein anatomischer Atlas erzeugt [136]. Es folgte die Berechnung der Volumenanteile an grauer Substanz, weißer Substanz und der CSF, sowie die aller Atlasregionen. Die ersten zehn akquirierten fMRT-Bilder wurden verworfen, um nichtstationäre Effekte zu minimieren. Im Einzelnen kamen folgende Schritte bei der Vorverarbeitung der fMRT-Daten zur Anwendung\*:

1. Korrektur der Schicht-Akquisitionszeit (engl. Slice-Time-Korrektur (3dTshift)) zur Korrektur der akquisitionsabhängigen Zeitdifferenz zwischen den einzelnen Bildschichten.
2. Korrektur einiger Einträge der Kopfzeile (engl. Header) unter Zuhilfenahme von 3drefit und Neuausrichtung mit 3dresample.
3. Bewegungskorrektur mit 3dAutomask und 3dcalc.
4. Lineare und nichtlineare räumliche Registrierung/Normalisierung auf einem Standardtemplate im MNI-Raum unter Zuhilfenahme des T1 Deformationsfeldes.
5. Skalierung auf den Gesamtmittelwert.
6. Detrending (Trendbereinigung der Zeitserien).
7. Berechnung von Bewegungsausreißern.
8. Räumliche Glättung mit einem 6 mm Gauss'schen-Kernel mit zeitlichem Hochpassfilter ( $\sigma = 50$  s).

9. Extrahieren des globalen Signals, des Liquorsignals und des Signals der weißen Substanz mit Hilfe von 3dmaskave und Berechnung einer Beeinträchtigungs- und Bewegungsparametermatrix.
10. Berechnung von Residuen unter Zuhilfenahme von 3dREMLfit.
11. Verringerung der Residuen unter Zuhilfenahme von 3dTstat, 3dcalc und fslmath.
12. Bandpassfilterung mit Hilfe einer 3D-Fouriertransformation mit einem Tiefpassfilter von 0,1 Hz und Hochpassfilter von 0,009 Hz.
13. Räumliche Glättung.
14. Anpassung aller fMRI-Bilder auf das individuelle Deformationstemplate, das zu normalisierten Bildern im MNI-Raum führt.
15. Normalisierung auf die segmentierten Bilder (graue Substanz, weiße Substanz, CSF).
16. Zensierung.
17. Kreuzkorrelation mit 3dfim, z-Wert Normalisierung mit 3dcalc und Normalisierung in den MNI-Raum mit applywrap.

\*Diese Analysepipeline nutzt Teile der Softwarepakete: FSL, AFNI [137], Freesurfer [138], ANTs [139].

### 3.9.3 ICA der Ruhenetzwerke auf Gesamthirnebene

Mit der ICA kann synchronisierte neuronale Aktivität (BOLD-Signal) aus fMRT-Zeitreihen extrahiert und die funktionelle Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnregionen quantifiziert werden. Durch Aufzeichnung der Ruheaktivität mittels fMRT lassen sich stabil und reproduzierbar verschiedene Ruhenetzwerke aus dem BOLD-Signal mittels ICA extrahieren [140, 141]. In einem modellfreien, explorativen Ansatz wurden die in der simultanen EEG-fMRT-Messung akquirierten Bilddaten mit MELODIC (Version 3.14, Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components, FMRIB's Software Library) und laboreigenen Pythonscripts (Python Software Foundation) analysiert [142]. Insgesamt standen 104 strukturelle und funktionelle MRT-Datensätze von 26 Probanden für die Analyse zur Verfügung (vor und nach NFB und Sham-NFB). Die Zerlegung in die einzelnen funktionellen Netzwerke erfolgte automatisiert mit der Dimensionsschätzung, einem in MELODIC implementierten Tool. Nur unabhängige Komponenten mit sehr langsamen Signalverlauf (0,01- 0,1 Hz) wurden als Ruhenetzwerke betrachtet [100, 102, 143, 144]. Signale mit einer höheren Frequenz, wie das durch Atmung erzeugte Störsignal mit einer Frequenz von

0,1-0,5 Hz, oder das kardiovaskuläre Störsignal mit einer Frequenz von 0,6-1,2 Hz, wurden als Artefakte aus der Analyse ausgeschlossen [145, 146]. Es wurde eine Gruppen-ICA aller Datensätze berechnet, der mittlere Schwellenwert war mit einem z-Wert von  $3 < z < 8$  für die dargestellten Gruppenstatistikarten definiert. Alle unabhängigen Komponenten aus der ICA-basierten Gruppenanalyse wurden für jeden Probanden in jeder Kondition individuell mit Hilfe einer dualen Regressionsstatistik [147] berechnet. Die Zuordnung der Resting-State Netzwerke zu den Komponenten der ICA erfolgte anhand der aus der Literatur bekannten Topographie [140, 148, 149]. Es folgte die statistische Berechnung des voxelweisen Vergleichs der funktionellen Konnektivität des FPN und DMN zwischen den Gruppen vor und nach NFB bzw. Sham-NFB und im Baselinevergleich. Dafür wurde eine nichtparametrische Permutationsstatistik in FSL Randomise [150] mittels gepaartem t-Test unkorrigiert ( $p < 0,005$ ), und mit Family-Wise Error rate (FWE)-Korrektur ( $p < 0,05$ ) berechnet. Um die Sensitivität bei der Detektion von Gruppenunterschieden zu erhöhen, wurden die Clusterinformationen mit der Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE)-Methode in der voxelweisen Statistik mitberücksichtigt [151].

#### **3.9.4 Analyse der aufgabenbezogenen fMRT des Go/NoGo-Paradigmas**

Die Vorverarbeitung und Analyse der aufgabenbezogenen fMRT-Daten erfolgte ähnlich der Analyse der Ruhenetze in FSL mit dem integrierten Analysetool FEAT (Version 6.0, FMRI Expert Analysis Tool, FMRIB's Software Library). Nach der Neuausrichtung im MNI-Raum wurde für jedes Bild eine Bewegungskorrektur, die Korrektur der Schicht-Akquisitionszeit, eine örtliche Glättung mit einem 5 mm Gauß-Filter sowie eine Hochpassfilterung von 100 Sekunden angewendet. Es folgte die Koregistrierung der strukturellen und der funktionellen Aufnahmen und die Analyse auf erster Ebene (engl. first level analysis). Es wurde ein allgemeines lineares Modell (ALM) mit den Bedingungen Go und NoGo als Regressoren berechnet. In einer Analyse auf zweiter Ebene (engl. second level analysis) wurden die Gruppenvergleiche (vor und nach NFB bzw. Sham-NFB und im Baselinevergleich) mittels gepaartem t-Test sowohl unkorrigiert ( $p < 0,005$ ), als auch FWE-korrigiert ( $p < 0,05$ ) berechnet.

### 3.10 Korrelation der simultanen Ruhemessungen von fMRT und EEG

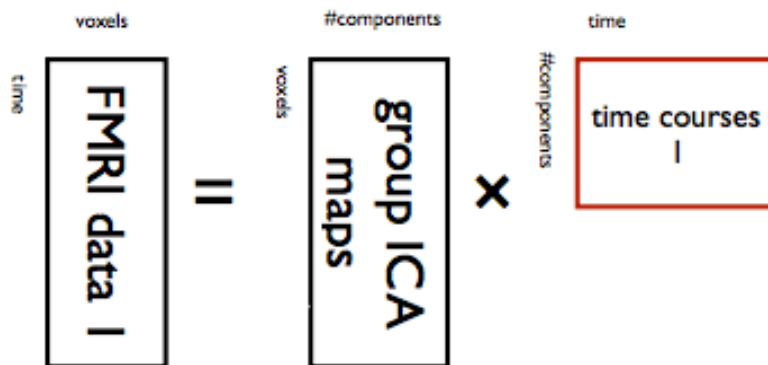
Die Korrelation des zeitlich hochaufgelösten EEG Signals mit dem räumlich hochaufgelösten fMRT-Signal konnte aus der simultanen EEG-fMRT-Ruhemessung in einem sog. „Sliding-Window“-Approach (engl. „Schiebefenstertechnik“) berechnet werden.

Die Vorverarbeitung und Artefaktbereinigung des simultan gemessenen Ruhe-EEGs erfolgte analog wie in den Abschnitten 3.8.1 und 3.8.2 beschrieben mit der Software BrainVision Analyzer 2 (BrainProducts, Gilching, Germany). Abweichend war in der Auswertung des simultan gemessenen Ruhe-EEGs eine Hochpassfilterung von 0,5 Hz und die Rereferenzierung auf den Mittelwert aller EEG-Elektroden (engl. average reference). Anhand der während der Simultanmessung aufgezeichneten Scan-Start-Marker konnte der Zeitverlauf des EEGs für jede Bedingung exakt auf die Länge der fMRT-Messung segmentiert werden. Es ergab sich eine finale EEG-Segmentlänge von 509 Sekunden inklusive Vormessung (engl. Prescan). Im nächsten Schritt wurde das verbleibende EEG in 127 Segmente mit einer Segmentlänge von jeweils 4 Sekunden unterteilt. Die letzte Sekunde wurde verworfen.

Die Quellenlokalisierung und Berechnung der Phasensynchronisation zwischen den im NFB trainierten frontoparietalen Hirnregionen der EEG-Segmente erfolgte mit der Software LORETA (Version 20080823, [133]) analog zu Abschnitt 3.8.3. Es wurden für jeden Probanden und für jede Versuchskondition in den jeweils 127 Segmenten die Phasensynchronisation (verzögerte, nichtlineare Konnektivität (engl. lagged non-linear connectivity)) zwischen beiden Clustern, für jede Hemisphäre getrennt, im Frequenzbereich zwischen 8-15 Hz berechnet. Um eine mit dem fMRT-BOLD-Zeitverlauf deckungsgleiche EEG-Zeitreihe zu erhalten, wurden die ersten 7 Datenpunkte aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Für jeden Probanden und jede Bedingung wurde nach Hemisphären getrennt durch Aneinanderreihung der einzelnen Werte der Phasensynchronisation der zeitliche Verlauf der EEG-Konnektivität über 120 Datenpunkte für die nachfolgende Berechnung der Korrelationsstatistik mit den fMRT-Ergebnissen zusammengefasst.

Die Vorverarbeitung und ICA-basierte Auswertung der in Ruhe gemessenen fMRT erfolgte analog zu in Abschnitt 3.9.3. Die in der dualen Regressionsstatistik der Gruppenanalyse in MELODIC (FMRIB Software Library v5.0, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK) berechneten Zeitserien (siehe **Abbildung 19**) für das rechte und linke FPN jeweils pro Proband und

Kondition wurden als Ausgangsdaten für die Korrelationsstatistik von EEG und fMRT verwendet. Dabei wurden jeweils Segmente von 4 Sekunden Länge als Mittelwert zweier Segmente mit einer Länge von 2 Sekunden (TR = 2 Sekunden) errechnet.



**Abbildung 19:** Duale Regressionsstatistik in FSL MELODIC (aus FSL Practical 2017, copyright © 2000-2017, FMRIB Analysis Group & MGH, Boston)

Um der Verzögerung des BOLD Signals durch die hämodynamische Antwortfunktion (siehe **Abbildung 13:** Hämodynamische Antwortfunktion) Rechnung zu tragen, wurden die beiden Zeitreihen um 4 Sekunden gegeneinander verschoben, um das Maximum der BOLD-Aktivität mit der neurophysiologischen Aktivität zu synchronisieren (Peak der BOLD Aktivität nach ca. 4-6 Sekunden [152, 153]).

### 3.11 Statistische Analyse

Das Signifikanzniveau war mit  $\alpha = 0,05$  definiert. Ergebnisse mit kleineren p-Werten wurden als signifikant, p-Werte unter 0,01 als Trend bezeichnet. Extreme Ausreißer  $> 1,5$  SD wurden ausgeschlossen.

Die Berechnung statistischer Unterschiede zwischen der NFB und der Sham-NFB-Gruppe erfolgte, wenn nicht anders angegeben in IBM SPSS (Statistics, Version 20.0 für MAC OS. Armonk, NY: IBM Corp.) in einer gemischten Varianzanalyse mit Messwiederholung (MANOVA) mit zwei Inner-Subjekt-Faktoren (Intervention und Messzeitpunkt) und dem Zwischen-Subjekt-Faktor Reihenfolge, um Reihenfolgeeffekte auszuschließen. Bei einem



zweistufigen Inner-Subjekt-Faktor ist Sphärizität immer gegeben; andernfalls wurde mit dem Mauchly-Test auf Sphärizität getestet und im Falle eines signifikanten Ergebnisses nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Wenn nicht anders erwähnt, war die Normalverteilungsbedingung erfüllt (Shapiro-Wilk:  $p > 0,05$ ).

Die Analyse der ERPs (Amplituden und Latenzen der P300 und N2) erfolgte mittels mANOVA mit Intervention (post-prä NFB/Sham-NFB) und Elektrodenposition (Fz, Cz, Pz) als Inner-Subjekt-Faktoren, sowie Messreihenfolge als Zwischen-Subjekt-Faktor.

Die statistische Auswertung der Magnituden aus der Frequenz-Zeit-Analyse des Ruhe-EEGs erfolgte in der Brainstorm-Software [128] mit einem zweiseitigen, gepaarten t-Test für verbundene Stichproben. Es wurden jeweils die Gruppen NFB und Sham-NFB in prä-post Vergleich, sowie ein Baselinevergleich berechnet. Für alle Ergebnisse erfolgte eine Bonferroni-Korrektur.

Die statistische Auswertung der Resting-State und der aufgabenbezogenen fMRT erfolgte in FSL (siehe Abschnitt: 3.9.3 und 3.9.4).

Die Korrelationsanalyse der fMRT-BOLD-Zeitverläufen und EEG-Phasensynchronisation wurde als Pearson-Korrelation berechnet. Die statistische Auswertung der Korrelation der Zeitserien erfolgte nach z-Wert Transformation in der Statistiksoftware R (R Core Team (2017). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org>).

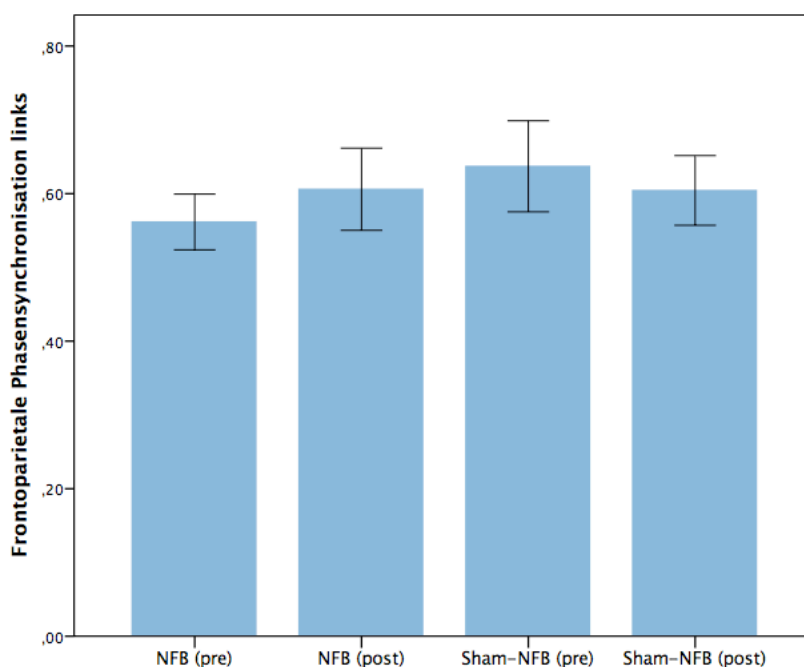
## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Ergebnisse der EEG-Analysen

#### 4.1.1 Frontoparietale Phasensynchronisation im Ruhe-EEG nach NFB

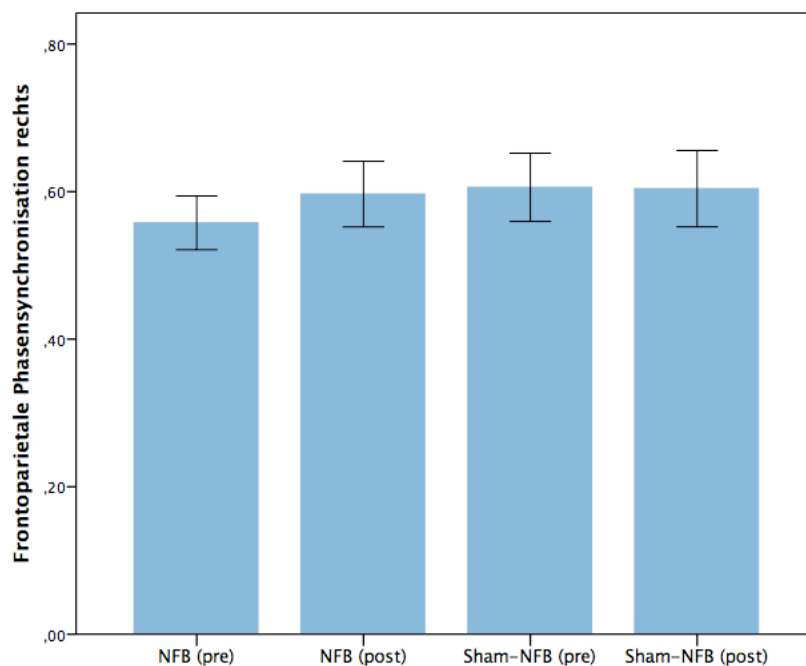
Der während des NFB modulierte Zielparameter, die bilaterale frontoparietale Phasensynchronisation (8-15 Hz), quellenlokalisiert mit dem LORETA-Algorithmus, wurde unter Ruhebedingungen für beide Hemisphären getrennt analysiert.

In der mANOVA ergaben sich in allen Analysen keine signifikanten 3-fach Interaktionen der Faktoren Intervention, Messzeitpunkt und Messreihenfolge, sodass nicht von einem Reihenfolgeeffekt auszugehen ist. Für die linke Hemisphäre wurde aus dem Ruhe-EEG ein Mittelwert der frontoparietalen Phasensynchronisation von 0,55 (SD 0,09) vor und 0,60 (SD 0,12) nach NFB Training sowie 0,64 (SD 0,15) vor und 0,59 (SD 0,10) nach Sham-NFB ermittelt (siehe **Abbildung 20**). Ein Teilnehmer musste aufgrund von Extremwerten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Es zeigte sich in der mANOVA ein signifikanter Haupteffekt für die Intervention ( $F(1,23) = 3,91, p = 0,005$ ). Für die Messzeitpunkte ergab sich kein signifikanter Haupteffekt ( $F(1,23) = 0,12, p = 0,720$ ). Die Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Intervention war signifikant ( $F(1,23) = 4,85, p = 0,038$ ).



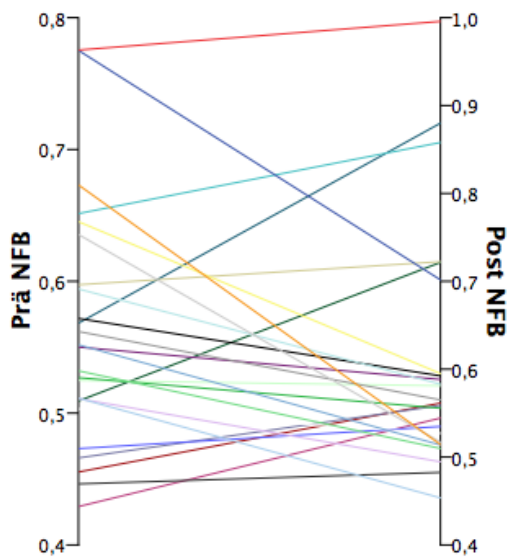
**Abbildung 20:** Darstellung der Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall der frontoparietalen Phasensynchronisation linkshemisphärisch in der EEG-Ruhemessung vor und nach NFB/Sham-NFB

Für die rechte Hemisphäre wurde aus dem Ruhe-EEG ein Mittelwert der frontoparietalen Phasensynchronisation von 0,56 (SD 0,09) vor und 0,60 (SD 0,11) nach NFB sowie 0,61 (SD 0,10) vor und 0,60 (SD 0,12) nach Sham-NFB ermittelt (siehe **Abbildung 21**). Ein Proband wurde aufgrund von Extremwerten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Es zeigte sich in der mANOVA ein Haupteffekt für die Intervention auf Trendniveau ( $F(1,23) = 3,65, p = 0,069$ ), für die Messzeitpunkte ergab sich kein signifikanter Haupteffekt ( $F(1,23) = 1,17, p = 0,280$ ). Die Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkt war nicht signifikant ( $F(1,23) = 1,96, p = 0,170$ ).



**Abbildung 21:** Darstellung der Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall der frontoparietalen Phasensynchronisation rechtshemisphärisch in der EEG-Ruhemessung vor und nach NFB/Sham-NFB

In **Abbildung 22** sind exemplarisch für die linke Hemisphäre die individuellen prä-post Veränderungen durch das NFB-Training dargestellt. Es wird ein intraindividuell sehr heterogenes Ansprechen auf das Training der frontoparietalen Phasensynchronisation deutlich.



**Abbildung 22:** Darstellung der intraindividuellen Veränderung der frontoparietalen Phasensynchronisation links im prä-post Vergleich vor (Prä) und nach (Post) NFB

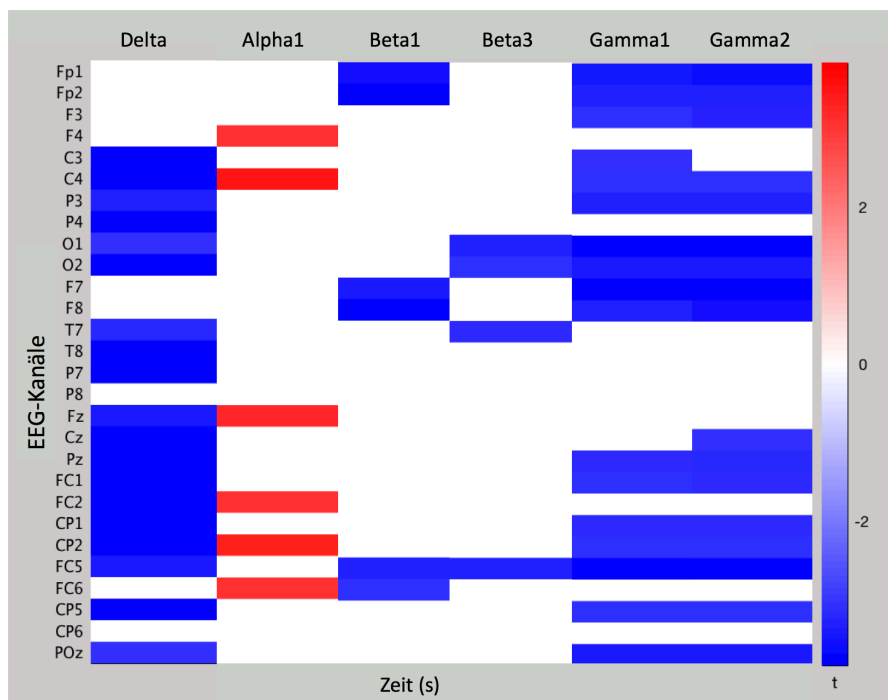
#### 4.1.2 Zeit-Frequenz-Signalanalyse des Ruhe-EEGs auf Sensorebene

Es ergaben für die Kondition mit **geschlossenen Augen** keine signifikanten Unterschiede in der Baselinemessung des Ruhe-EEGs zwischen den Gruppen NFB und Sham-NFB.

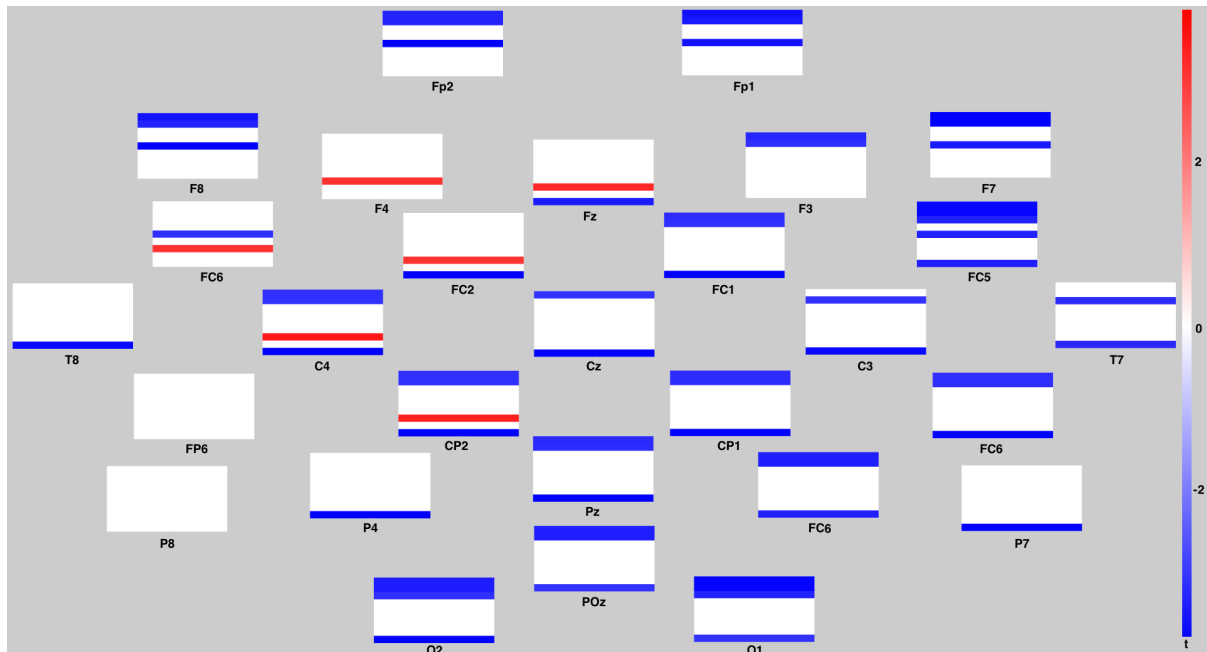
In der NFB-Gruppe konnte eine linksseitig und zentrooccipital (Elektrodenpositionen: C3, C4, P3, P4, O1, O2, T7, T8, P7, Fz, Cz, Pz, FC1, FC2, CP1, CP2, FC5, CP5, POz) betonte signifikante Verringerung der Magnitude im  $\delta$ -Frequenzband (1-4 Hz) im prä-post Vergleich nachgewiesen werden. Im  $\alpha$ 1-Frequenzband (8-10 Hz) zeigte sich eine signifikante topographisch umschriebene rechts frontozentrale (Elektrodenpositionen: F4, C4, Fz, FC2, CP2, FC6) Erhöhung der Magnitude im Vergleich zwischen den Zeitpunkten vor und nach NFB. In den höherfrequenten Oszillationen zeigten sich im  $\beta$ 1-Band (12-15 Hz) frontotemporal beidseits (Elektrodenpositionen: Fp1, Fp2, Fz, F8, FC5, FC6) und  $\beta$ 3-Band (21-30 Hz) an den Elektroden O1, O2, T7 sowie FC5 eine signifikante Verringerung der Magnitude. Für die Oszillationen des  $\gamma$ -Bandes ergaben sich signifikante Verringerungen der Magnitude im  $\gamma$ 1- (30-50 Hz) und  $\gamma$ 2-Band (50-70 Hz) linksbetont zentrooccipital (Elektrodenpositionen  $\gamma$ 1: Fp1, Fp2, F3, C3, C4, P3, O1, O2, F7, F8, Pz, FC1, CP1, CP2, FC5, CP5, POz; Elektrodenpositionen  $\gamma$ 2: wie  $\gamma$ 1 ohne

C3, zusätzlich Cz) (siehe **Abbildung 23** und **Abbildung 24**). In den übrigen Frequenzbändern  $\theta$  (4-8 Hz),  $\alpha_2$  (10-12 Hz) und  $\beta_1$  (12-15 Hz) zeigten sich im prä-post Vergleich keine signifikanten Unterschiede.

In der Sham-Gruppe ergaben sich im prä-post Vergleich auf Sensorebene signifikante Verringerungen der Magnituden im  $\beta_1$ -Frequenzband (12-15 Hz) parietal beidseits (Elektrodenpositionen: P3, P4, P7, CP6); darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.



**Abbildung 23:** Veränderungen der Magnitude der Hilbert-Transformation des Ruhe-EEGs, in der Kondition mit geschlossenen Augen, gemittelt über die Zeit auf Sensorebene im Vergleich zwischen prä- und post-NFB, Bonf. korr.  $p < 0,05$ ; Blau: Verringerung der Magnitude; Rot: Erhöhung der Magnitude (nur signifikante Veränderungen dargestellt)



**Abbildung 24:** Topographie der signifikanten Veränderungen der Magnituden der Hilbert-Transformation im Ruhe-EEG bei geschlossenen Augen, gemittelt über die Zeit auf Sensorebene im Vergleich zwischen prä- und post-NFB, Bonf. korrr.  $p < 0,05$ ; Blau: Verringerung der Magnitude; Rot: Erhöhung der Magnitude (Anordnung der Frequenzbänder von unten nach oben:  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ,  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ ; Elektrodenpositionen in radiologischer Konvention)

Für die Kondition mit **geöffneten Augen** wurde in der NFB-Gruppe auf Sensorebene eine signifikante Erhöhung der Magnitude im  $\alpha 1$ -Frequenzband für die Elektroden F4, F7, P7, Cz und FC1 aufgezeigt. In den übrigen Frequenzbändern sowie im Sham-NFB ergaben sich keine signifikanten Magnitudenveränderungen.

Es zeigten sich in den simultan in der fMRT gemessenen Ruhe-EEGs auf Sensorebene zum Zeitpunkt Baseline in der Frequenz-Zeit-Analyse keine signifikanten Unterschiede der Magnituden zwischen der NFB-Gruppe und der Sham-Kontrollgruppe. Im prä-post Vergleich ergab sich auf Sensorebene in beiden Gruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Magnituden.

#### 4.1.3 Zeit-Frequenz-Signalanalyse des Ruhe-EEGs auf Quellebene

In der quellenlokalisierten Auswertung zeigte sich für die im NFB trainierten frontoparietalen BA 7, 39, 8, 9, 40 in der Baselinemessung kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen NFB und Sham-NFB.

Im prä-post Vergleich in der Bedingung mit **geschlossenen Augen** konnte eine signifikante Verringerung der Magnitude des  $\delta$ -Bandes in der NFB-Gruppe nachgewiesen werden. Die Sham-NFB Gruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede im prä-post Vergleich.

In der Kondition mit **geöffneten Augen** konnte eine signifikante Erhöhung der Magnitude im  $\alpha$ 1-Band im prä-post Vergleich nachgewiesen werden. In der Sham-NFB Gruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im prä-post Vergleich.

In den simultan gemessenen Ruhe-EEGs wurden auf Quellebene für die Gruppen NFB bzw. Sham-NFB, keine signifikanten Unterschiede in der Frequenz-Zeit-Analyse für die Magnituden detektiert, weder im Vergleich der Baselinemessungen zwischen den Gruppen, noch im prä-post Vergleich innerhalb der Gruppen.

#### 4.1.4 N2- und P300-Amplituden im Go/NoGo-Paradigma

Latenz- und Amplitudenunterschiede der EPRs während der Ausführung der Go/NoGo-Aufgabe wurden für die N2- und die P300-Komponente in der Go- und der NoGo-Bedingung berechnet. In der mANOVA ergaben sich keine signifikanten Interaktionen zwischen Intervention, Elektrodenposition und Reihenfolge ( $p < 0,05$ ), daher kann ein Reihenfolgeeffekt ausgeschlossen werden.

Für die Messungen außerhalb der MRT ergab sich in der **Go-Bedingung** für die Amplitude der N2-Komponente kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,22) = 1,34$ ,  $p = 0,263$ ) oder den Faktor Elektrodenposition ( $F(2,44) = 0,83$ ,  $p = 0,441$ ). Die Interaktion Intervention x Elektrodenposition war nicht signifikant ( $F(2,44) = 0,23$ ,  $p = 0,804$ ).

Für die P300-Komponente konnte in der Go-Bedingung kein signifikanter Unterschied für den Faktor Intervention ( $F(1,22) = 0,11$ ,  $p = 0,747$ ) oder den Faktor Elektrodenposition ( $F(2,44) = 0,006$ ,  $p = 0,98$ ) nachgewiesen werden. Die Interaktion Intervention x Elektrodenposition war nicht signifikant ( $F(2,44) = 1,30$ ,  $p = 0,278$ ). Ein Proband musste wegen unzureichender EEG-Qualität, ein anderer wegen Extremwerten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Exemplarisch ist das ERP der Go-Kondition im Grand Average an der Elektrode Cz dargestellt (siehe **Abbildung 25**).

In der **NoGo-Bedingung** ergab sich für die Amplitude der N2-Komponente kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,21) = 0,84$ ,  $p = 0,373$ ) oder für den Faktor

Elektrodenposition ( $F(2,42) = 0,97, p = 0,394$ ). Die Interaktion Intervention x Elektrodenposition war ebenfalls nicht signifikant ( $F(2,42) = 1,83, p = 0,166$ ). Für die P300-Komponente ergab sich kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,21) = 1,12, p = 0,300$ ) oder für den Faktor Elektrodenposition ( $F(2,42) = 0,02, p = 0,932$ ). Die Interaktion Intervention x Elektrodenposition war ebenfalls nicht signifikant ( $F(2,42) = 1,31, p = 0,279$ ). Ein Proband musste wegen Extremwerten, zwei Probanden wegen unzureichender EEG-Qualität aus der Analyse ausgeschlossen werden. Exemplarisch ist das ERP der NoGo-Kondition im Grand Average an der Elektrode Cz dargestellt (siehe **Abbildung 26**).

#### 4.1.5 N2- und P300-Latenzen im Go/NoGo-Paradigma

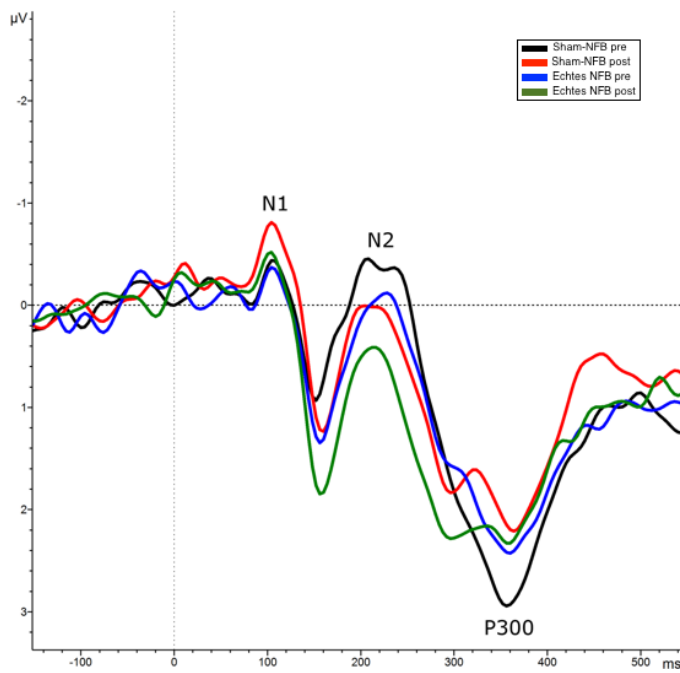
In der **Go-Bedingung** ergab sich für die Latenzen der N2-Komponente kein signifikanter Haupteffekt für die Faktoren Intervention ( $F(1,21) = 0,01, p = 0,974$ ) oder die Elektrodenposition ( $F(2,42) = 0,63, p = 0,535$ ). Die Interaktion Kondition x Elektrodenposition war nicht signifikant ( $F(2,42) = 0,14, p = 0,874$ ). Zwei Probanden wurden wegen Extremwerten ausgeschlossen.

In der Go-Bedingung der P300-Komponente konnte ein knapp signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,19) = 4,43, p = 0,049$ ), jedoch kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Elektrodenposition ( $F(2,38) = 0,39, p = 0,673$ ) ermittelt werden. Die Interaktion Intervention x Elektrodenposition war nicht signifikant ( $F(2,38) = 0,035, p = 0,987$ ). Drei Probanden wurden wegen Extremwerten ausgeschlossen (siehe **Abbildung 25**).

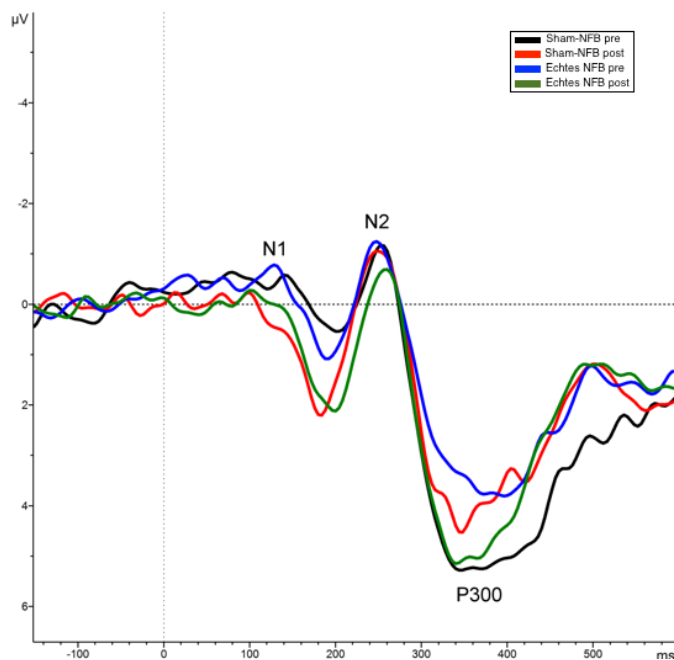
In der **NoGo-Bedingung** ergab sich für die Latenzen der N2-Komponente kein signifikanter Haupteffekt den Faktor Intervention ( $F(1,22) = 1,51, p = 0,235$ ) oder den Faktor Elektrodenposition ( $F(2,44) = 0,12, p = 0,874$ ). Die Interaktion Intervention x Elektrodenposition war auf Trendniveau signifikant ( $F(2,44) = 2,96, p = 0,062$ ). Für die P300-Komponente wurde kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,22) = 0,35, p = 0,556$ ) oder den Faktor Elektrodenposition ( $F(2,44) = 0,56, p = 0,58$ ) nachgewiesen. Es wurde keine signifikante Interaktion zwischen Intervention x Elektrodenposition ( $F(2,44) = 0,04, p = 0,958$ ) errechnet (siehe **Abbildung 26**).

Detaillierte Tabellen mit den Werten der Latenzen und Amplituden der N2- und der P300-Komponente finden sich im Anhang (P300-Komponente: **Tabelle 6** und **Tabelle 7**; N2-Poten-Komponente: **Tabelle 8** und **Tabelle 9**).





**Abbildung 25:** Grand Average der Go-Bedingung an Cz; Blau: pre NFB; Grün: post NFB; Schwarz: pre Sham-NFB; Rot: post Sham-NFB (Y-Achse: Amplitude: [ $\mu\text{V}$ ]; X-Achse: Zeit in [ms])



**Abbildung 26:** Grand Average der NoGo-Bedingung an Cz; Blau: pre NFB; Grün: post NFB; Schwarz: pre Sham-NFB; Rot: post Sham-NFB (Y-Achse: Amplitude: [ $\mu\text{V}$ ]; X-Achse: Zeit in [ms])

#### 4.1.6 N2- und P300-Amplituden im Go/NoGo-Paradigma in der simultanen EEG-fMRT-Messung

Es mussten 8 Probanden aufgrund unzureichender EEG-Qualität von der Analyse ausgeschlossen werden. In der mANOVA zeigte sich in der **Go-Bedingung** in der N2-Komponente kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,16) = 0,02$ ,  $p = 0,864$ ) und den Faktor Messzeitpunkte ( $F(2,32) = 0,13$ ,  $p = 0,883$ ). Es zeigte sich eine Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkten auf Trendniveau ( $F(2,32) = 2,68$ ,  $p = 0,084$ ).

Für die P300-Komponente zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,16) = 0,75$ ,  $p = 0,403$ ) und den Faktor Messzeitpunkte ( $F(2,32) = 2,25$ ,  $p = 0,126$ ). Die Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkten war nicht signifikant ( $F(2,32) = 0,75$ ,  $p = 0,476$ ). Exemplarisch ist das ERP der Go-Kondition im Grand Average an der Elektrode Pz dargestellt (siehe **Abbildung 27**).

Für die **NoGo-Bedingung** zeigte sich in der N2-Komponente kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,16) = 0,37$ ,  $p = 0,541$ ) und den Faktor Messzeitpunkte ( $F(2,32) = 1,65$ ,  $p = 0,206$ ). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkten ( $F(2,32) = 0,44$ ,  $p = 0,658$ ). Für die P300-Komponente zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,16) = 0,30$ ,  $p = 0,599$ ) und den Faktor Messzeitpunkte ( $F(2,32) = 2,32$ ,  $p = 0,114$ ). Die Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkten war nicht signifikant ( $F(2,32) = 0,30$ ,  $p = 0,748$ ). Exemplarisch ist das ERP der NoGo-Kondition im Grand Average an der Elektrode Pz dargestellt (siehe **Abbildung 28**).

#### 4.1.7 N2- und P300-Latenzen im Go/NoGo-Paradigma in der simultanen EEG-fMRT-Messung

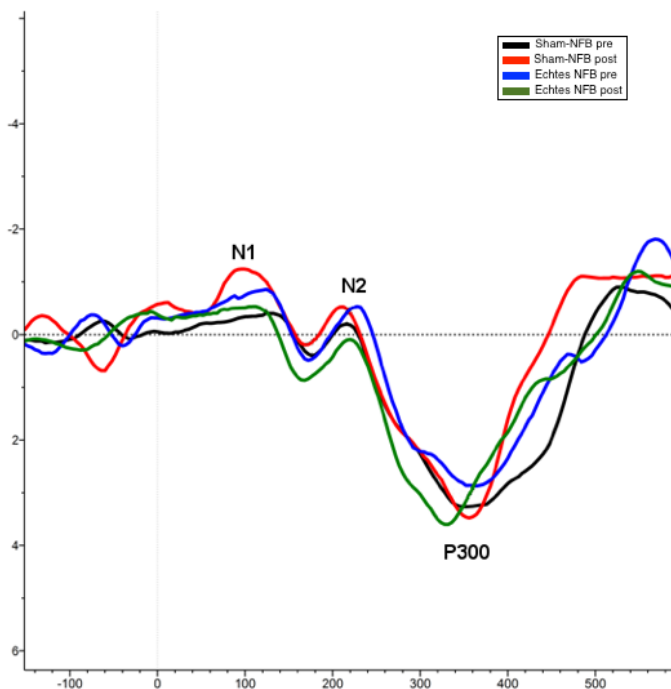
In der **Go-Bedingung** zeigte sich für die N2-Komponente kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,15) = 0,01$ ,  $p = 0,982$ ) und den Faktor Messzeitpunkte ( $F(2,30) = 0,77$ ,  $p = 0,474$ ). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkten ( $F(2,30) = 0,90$ ,  $p = 0,423$ ). Ein Proband wurde aufgrund von Extremwerten ausgeschlossen.

In der Go-Bedingung zeigte sich für die P300-Komponente kein signifikanter Haupteffekt für Intervention ( $F(1,16) = 0,18$ ,  $p = 0,683$ ) und Messzeitpunkte ( $F(2,32) = 0,29$ ,  $p = 0,755$ ). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen dem Faktor Intervention und dem Faktor

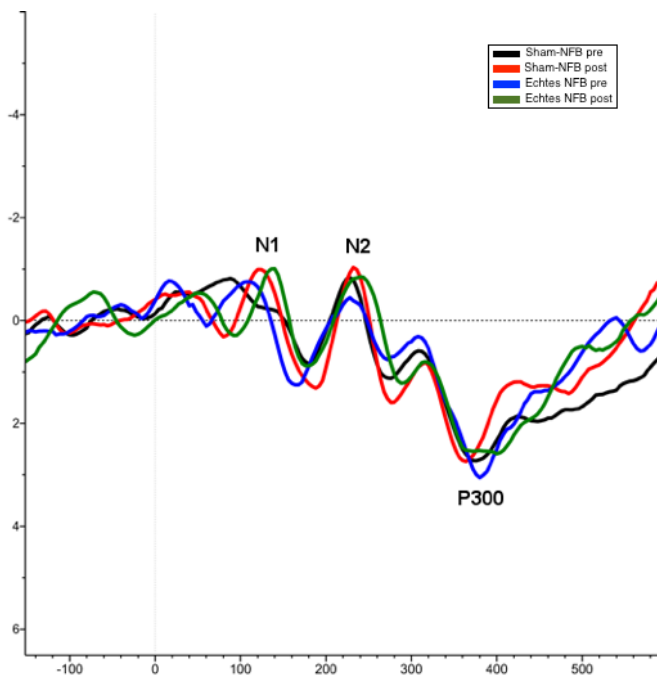
Messzeitpunkten ( $F(2,32) = 1,91, p = 0,167$ ). Exemplarisch ist das ERP der Go-Kondition im Grand Average an der Elektrode Pz dargestellt (siehe **Abbildung 27**).

Für die **NoGo-Bedingung** zeigte sich in der N2-Komponente kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,15) = 0,06, p = 0,817$ ) und den Faktor Messzeitpunkte ( $F(2,30) = 2,34, p = 0,118$ ). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkten ( $F(2,30) = 0,42, p = 0,653$ ). Es musste ein Proband aufgrund von Extremwerten ausgeschlossen werden. Für die P300-Komponente zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,16) = 0,01, p = 0,970$ ) und den Faktor Messzeitpunkte ( $F(2,32) = 0,07, p = 0,934$ ). Die Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkten war nicht signifikant ( $F(2,32) = 1,25, p = 0,309$ ) (siehe **Abbildung 28**).

Detaillierte Tabellen mit den Werten der Latenzen und Amplituden der N2- und des P300-Komponente der Simultanmessung finden sich im Anhang (P300-Komponente: **Tabelle 12** und **Tabelle 13**; N2-Komponente: **Tabelle 12** und **Tabelle 13**).



**Abbildung 27:** Grand Average der Go-Bedingung in der Simultanmessung an Pz; Blau: pre NFB; Grün: post NFB; Schwarz: pre Sham-NFB; Rot: post Sham-NFB (Y-Achse: Amplitude: [ $\mu\text{V}$ ]; X-Achse: Zeit in [ms])

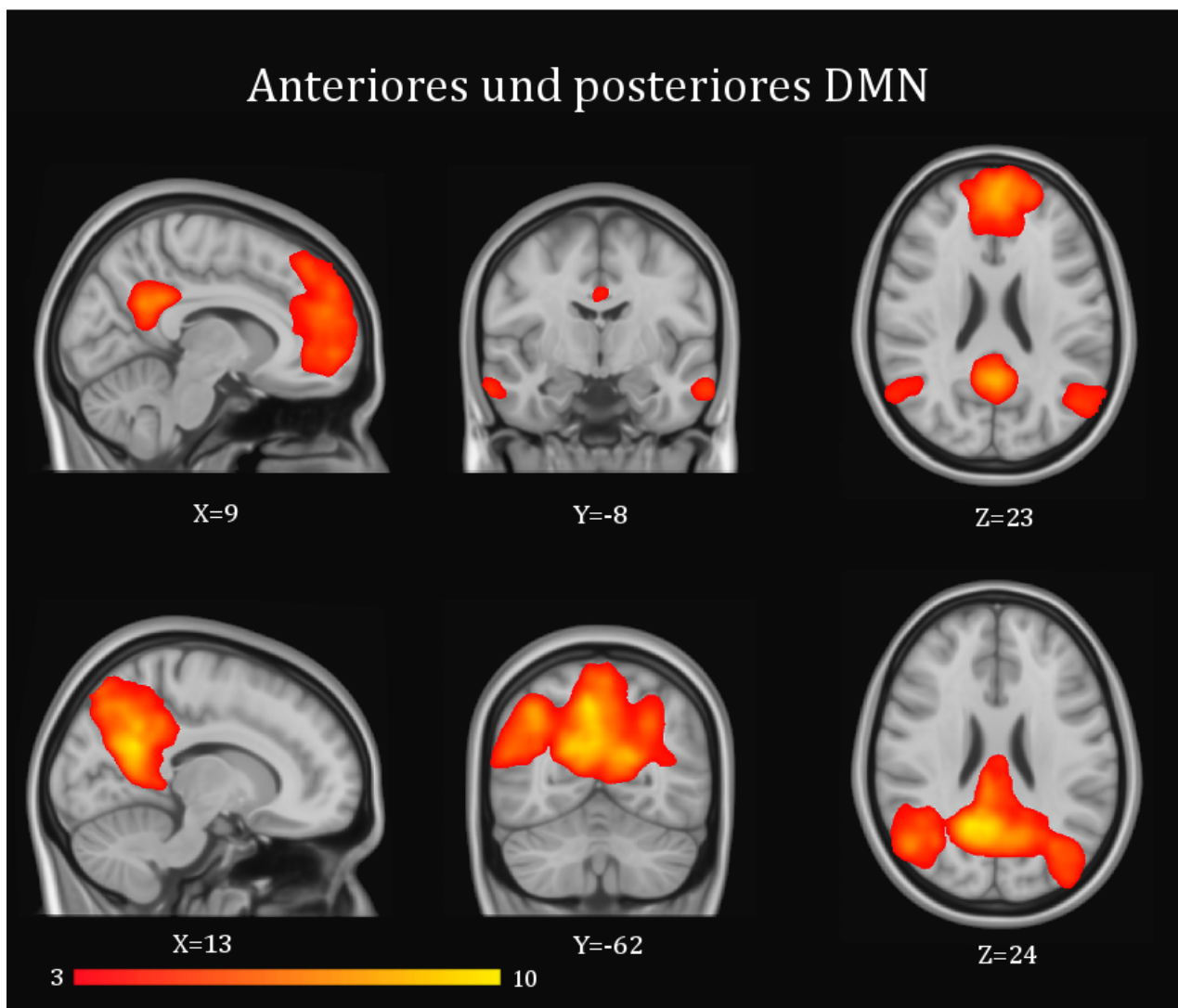


**Abbildung 28:** Grand Average der NoGo-Bedingung in der Simultanmessung an Pz; Blau: pre NFB; Grün: post NFB; Schwarz: pre Sham-NFB; Rot: post Sham-NFB (Y-Achse: Amplitude: [ $\mu\text{V}$ ]; X-Achse: Zeit in [ $\text{ms}$ ])

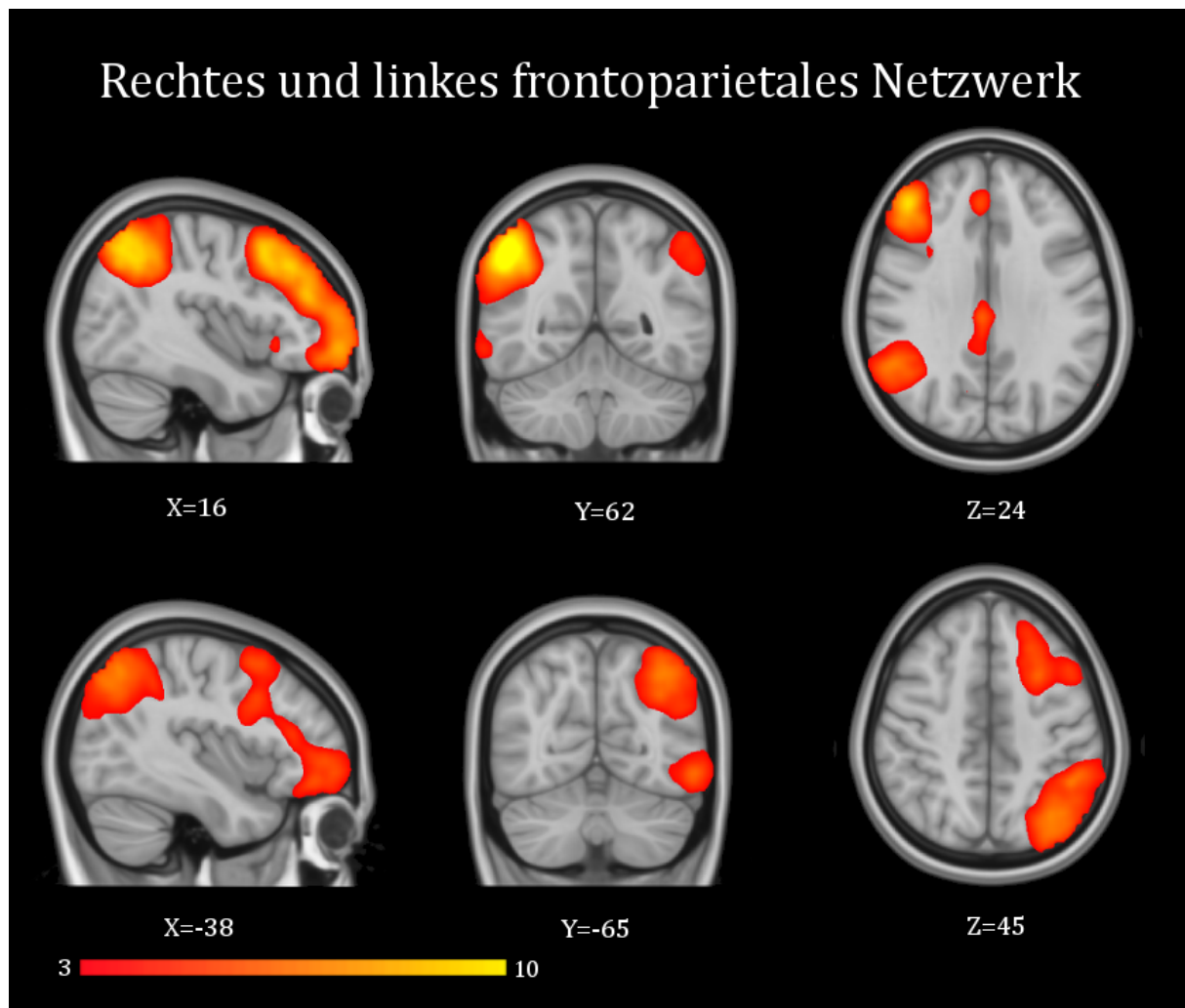
## 4.2 Ergebnisse der fMRT-Analysen

### 4.2.1 Nachweis des Default Mode Netzwerks und des frontoparietalen Netzwerks

In der Analyse der Ruhe-fMRT aller 26 gesunden Probanden vor und nach NFB bzw. Sham-NFB konnten durch die ICA Dekomposition mit dem FSL-Tool MELODIC (FMRIB Software Library v5.0, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK) 20 Komponenten identifiziert und im Einklang mit der Literatur [141, 154] definierte, intrinsische Konnektivitätsnetzwerke (ICN, engl. Intrinsic Connectivity Network) nachgewiesen werden; darunter das DMN, das in unserer Analyse in ein anteriores und posteriores Netzwerk aufgeteilt war, sowie das rechte und das linke FPN (siehe **Abbildung 29** und **Abbildung 30**).



**Abbildung 29:** Aktivierungen des anterioren (oben) und posterioren (unten) DMN aus der Gesamtgruppen-ICA ( $z=3$ ) mit Koordinaten im MNI-Raum



**Abbildung 30:** Aktivierungen des rechten (oben) und linken (unten) FPN aus der Gesamtgruppen-ICA ( $z=3$ ) mit Koordinaten im MNI-Raum

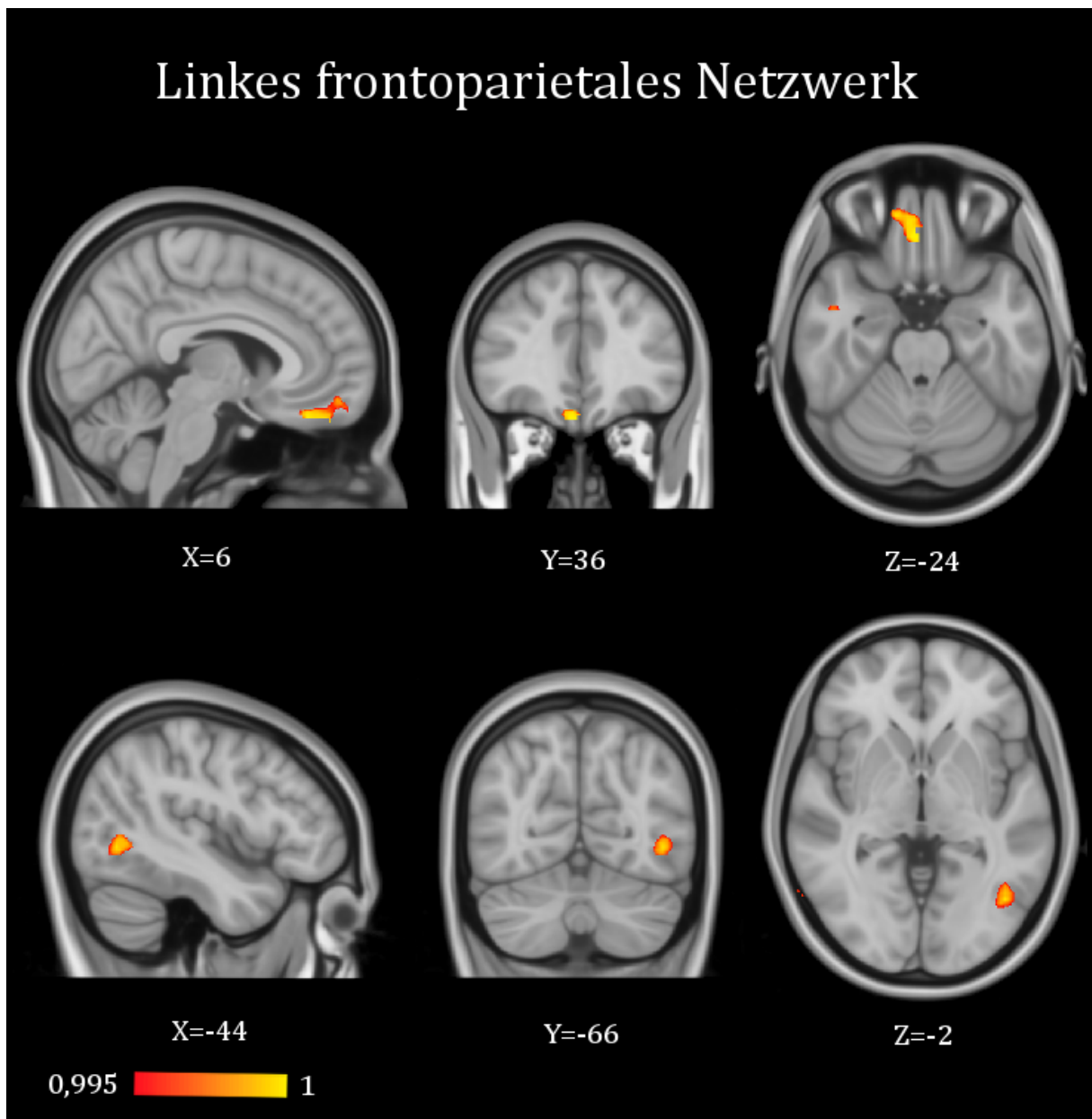
#### 4.2.2 Funktionelle Konnektivität der Resting-State Netzwerke nach NFB und sham-NFB

Nach NFB zeigt sich im linken FPN eine signifikante Abnahme der Aktivierungen im Bereich des rechten mittleren und oberen frontalen Gyrus, sowie im anterioren Cingulum (BA 10 und 11),  $p < 0,001$ . Gleichzeitig kommt es im linken mittleren temporalen Gyrus (BA 37) zu einer signifikanten Mehraktivierung,  $p < 0,001$  (**Tabelle 1**, sowie **Abbildung 31**). Im rechten FPN kommt es im Bereich der linken Insel (BA 13) und im Bereich des mittleren und oberen frontalen Gyrus (BA 6) zu einer reduzierten Aktivierung nach NFB,  $p < 0,001$  (siehe **Tabelle 1**, sowie **Abbildung 32**).

**Tabelle 1:** Unterschiede in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB im linken und rechten FPN; \*p < 0,001; \*\*p < 0,01; BA = Brodmann Areal

Regionen (Talairach Atlas)	BA	Koordinaten (MNI-Raum)			Voxelanzahl	Kontrast
		x	y	z		
<b>FPN links</b>						
R mi/sup FGy und ant Cing*	10/11	6	36	-24	290	real pre > real post
L mi temp Gyrus*	37	-44	-66	-2	108	real post > real pre
<b>FPN rechts</b>						
L Insel*	13	-42	-8	22	214	real pre > real post
L mi/sup FGy*	6	-20	0	60	133	real pre > real post
R PCC, R und L GyCi*	23/31	8	-28	32	116	real post > sham post
R mi temp Gyrus**	20/21	64	-36	-16	42	sham post > real post
L PreCG, subg und mi FGy**	6	-36	2	40	29	sham post > real post
R postcentraler Gyrus**	1/2/3	36	-28	72	29	sham post > real post

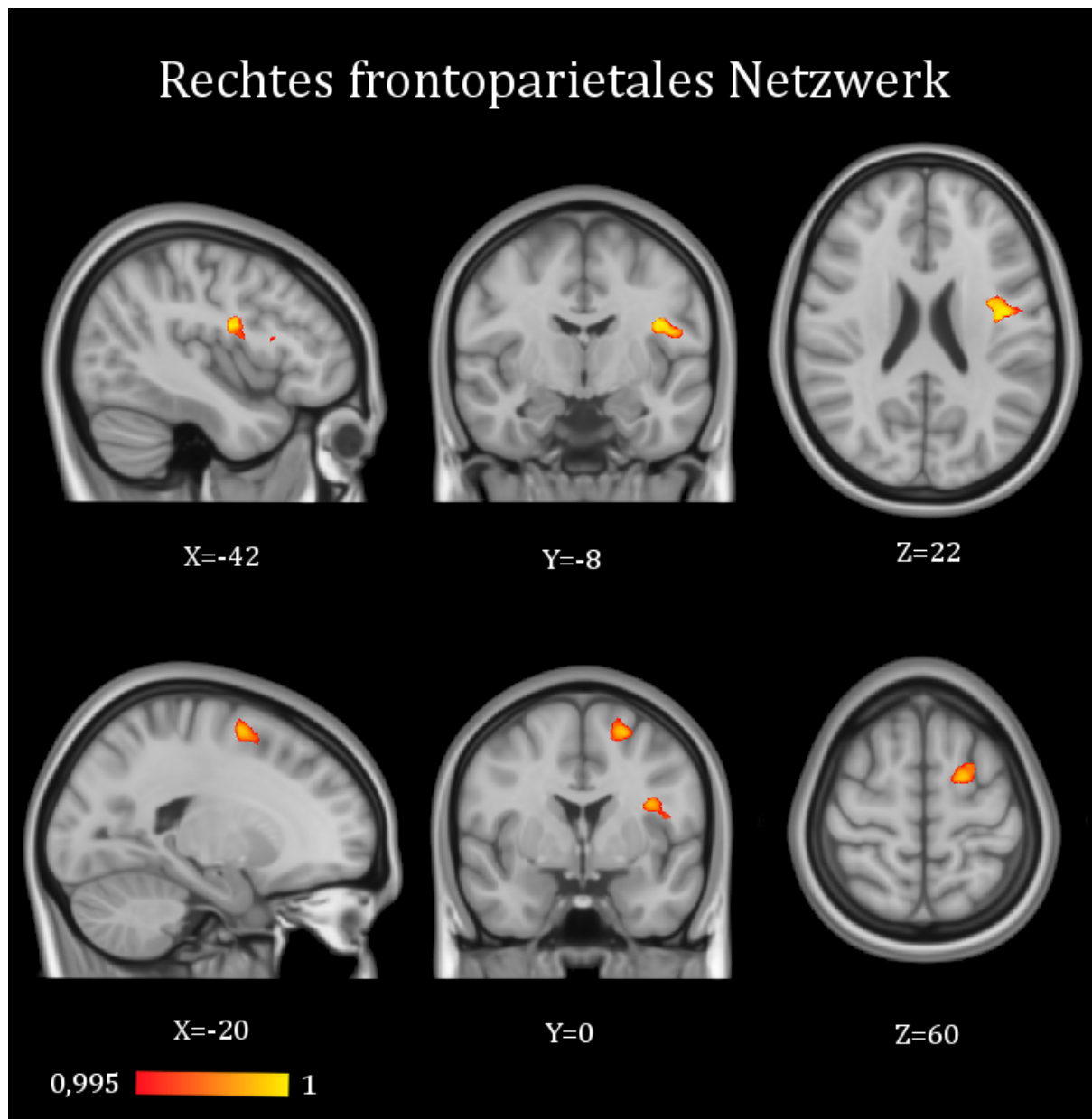
FPN: frontoparietales Netzwerk; R: rechts; L: links; sup: superiores; mi: mittleres; inf: inferiores, ant: anteriores; post: posteriores; temp: temporal; subg: subgyral; FGy: Frontaler Gyrus; Cing: Cingulum; PCC: Posteriores Cingulum; GyCi: Gyrus Cinguli; PreCG: Präzentraler Gyrus



**Abbildung 31:** Veränderungen der Konnektivität innerhalb des linken FPN durch NFB ( $p = 0,005$ ).

Oben: Kontrast pre > post NFB; unten: Kontrast post > pre NFB





**Abbildung 32:** Veränderungen der Konnektivität innerhalb des rechten FPN durch NFB ( $p = 0,005$ ). Kontrast pre > post NFB

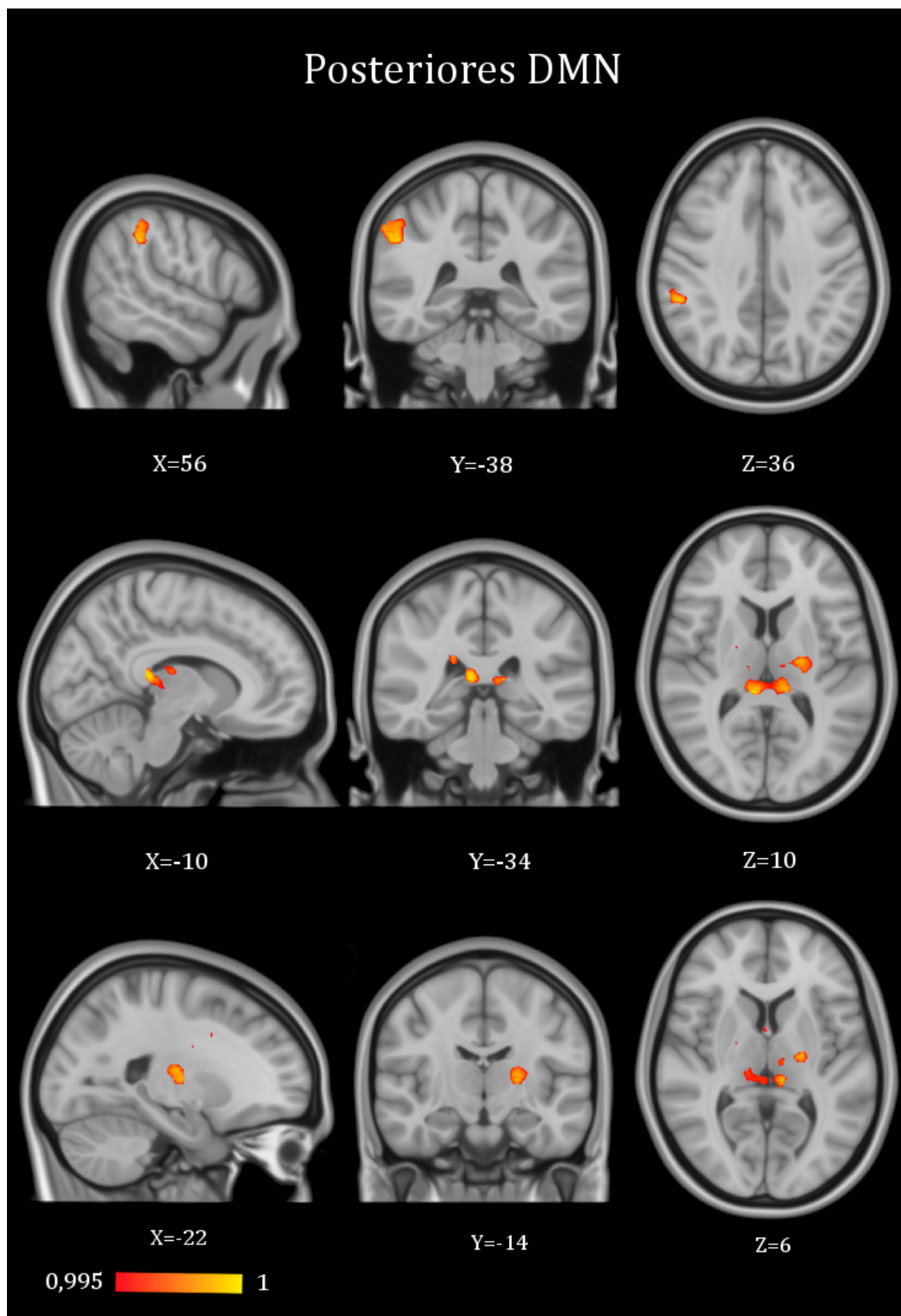
Für das anteriore DMN ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Aktivierung, weder im Vergleich der Zeitpunkte vor und nach NFB, noch im Vergleich der Zeitpunkte vor und nach Sham-NFB.

Für das posteriore DMN zeigte sich nach NFB im rechten inferioren Lobus und im rechten supramarginalen Gyrus (BA 40) eine signifikante verstärkte Aktivierung, im Thalamus beidseits, sowie im linken Claustrum eine Verminderung der Aktivität nach NFB, jeweils  $p < 0,001$  (siehe **Tabelle 2** sowie **Abbildung 33**).

**Tabelle 2:** Unterschiede in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB für das posteriore DMN; \* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$ ; BA = Brodmann Areal

Regionen (Talairach Atlas)	BA	Koordinaten (MNI-Raum)			Voxelanzahl	Kontrast
		x	y	z		
<b>Posteriores DMN</b>						
R PL inf Lobus und R SMGy*	40	56	-38	36	241	real post > real pre
R Thalamus*	-	-10	-34	10	293	real pre > real post
L Cla und L Thalamus*	-	-22	-14	6	140	real pre > real post

DMN: Default Mode Network; R: rechts; L: links; inf: inferiorer; PL: Parietallappen; SMGy: supra-marginaler Gyrus; Cla: Claustrum.



**Abbildung 33:** Veränderungen der Konnektivität innerhalb des posterioren DMN ( $p = 0,005$ ). Oben: Kontrast real post > pre NFB, Mitte/unten: Kontrast real pre > real post NFB

### 4.2.3 Vergleich der funktionellen Konnektivität im frontoparietalen Netzwerk und Default Mode Netzwerk zwischen NFB und Sham-NFB

Um die durch NFB, bzw. Sham-NFB induzierten Veränderungen zu quantifizieren, wurde jeweils eine Baseline-Korrektur durchgeführt (Aktivierung nach Intervention – Aktivierung vor Intervention) und anschließend der Kontrast aus den Differenzbildern zwischen NFB und Sham-NFB (Kontrast 1), bzw. Sham-NFB und NFB (Kontrast 2) für das linke und rechte FPN (siehe **Tabelle 3**; **Abbildung 34**, **Abbildung 35** und **Abbildung 36**), sowie das anteriore und posteriore DMN (siehe **Tabelle 4**; **Abbildung 37**) berechnet. Es wurden nur Cluster mit einer Größe von über 20 Voxel berichtet.

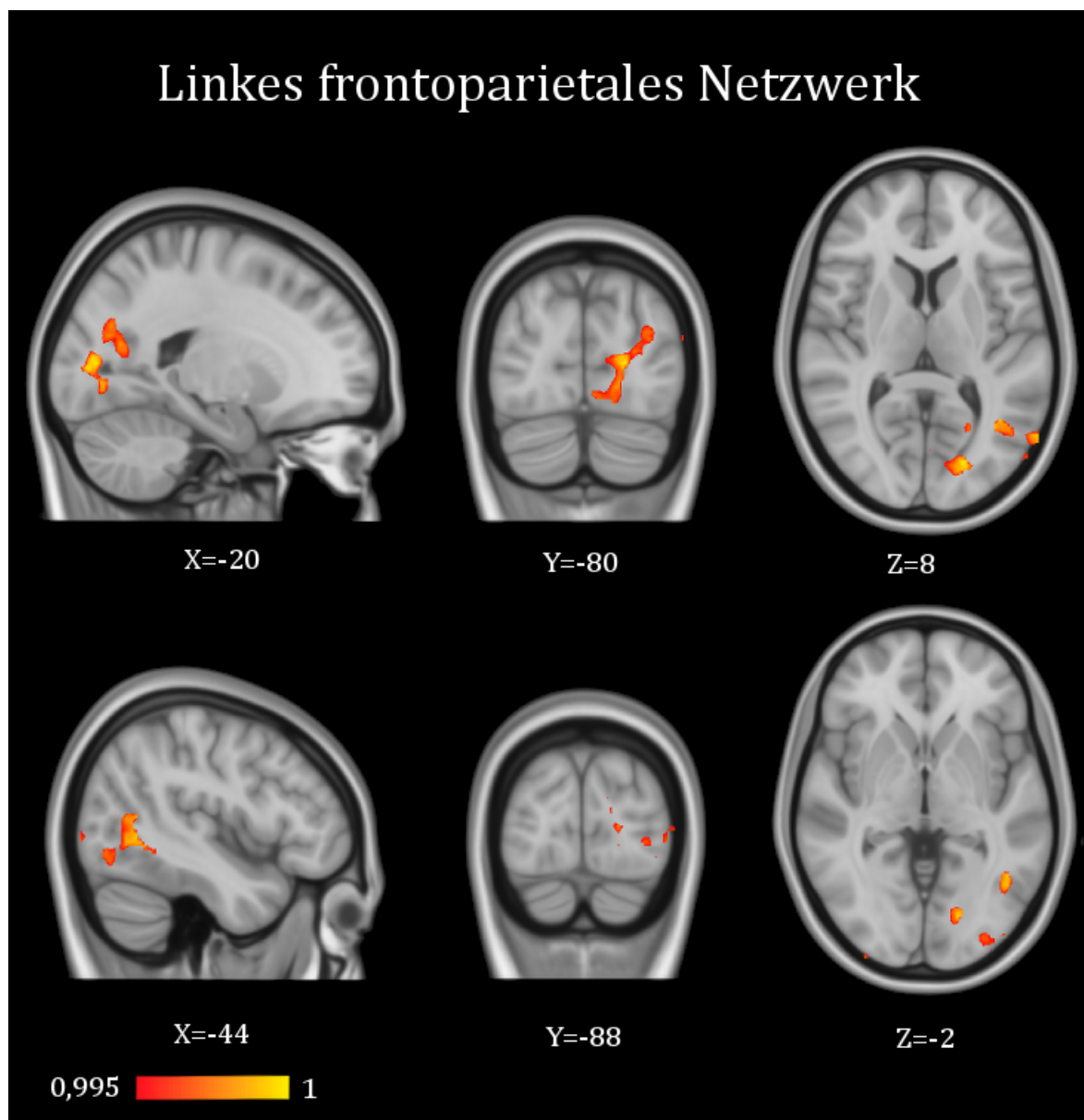
**Tabelle 3:** Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das linke und rechte FPN; \* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$ ; BA = Brodmann Areal

Regionen (Talairach Atlas)	BA	Koordinaten (MNI-Raum)			Voxelanzahl	Kontrast
		x	y	z		
<b>FPN links</b>						
L TL, PL, OL, LL*	17-19,21,31,37,39	-20	-80	8	1318	Kontrast 1
L inf und mi OL**	18, 19	-44	-88	-2	57	Kontrast 1
<b>FPN rechts</b>						
R und L GyCi, L post Cing*	23, 31	8	-24	32	124	Kontrast 1
L mi und inf FGy, L PreCG*	9, 44-46	-38	30	18	580	Kontrast 2
L FGy, PPGy, PaL subgyral, FPaGy, PPGy und SPaL*	1-5, 40	-14	-32	68	245	Kontrast 2
R FL, mi FGy*	9	50	32	20	119	Kontrast 2

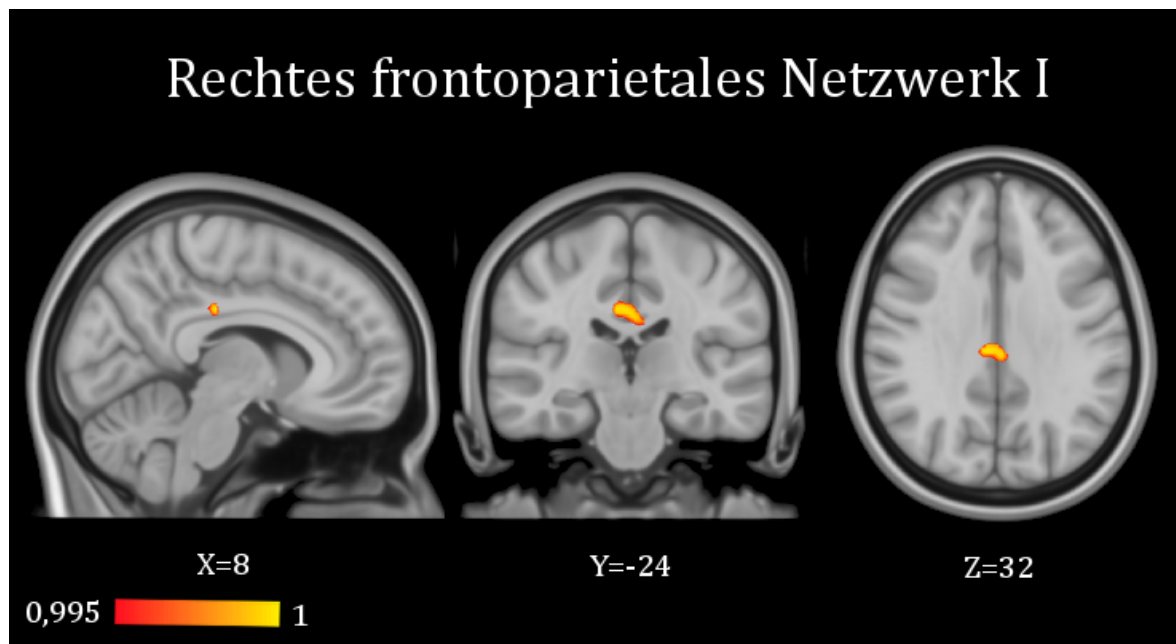
FPN: Frontoparietales Netzwerk; R: rechts; L: links; mi: mittlerer; inf: inferior; ant: anterior; post: posteriores; FL: Frontallappen; TL: Temporallappen; PL: Posteriorer Lappen; OL: Occipitallappen; LL: Limbischer Lappen; GyCi: Gyrus Cinguli; Cing: Cingulum; FGy: Frontaler Gyrus; PreCG: Präzentraler Gyrus; PGy: Parietaler Gyrus; PPGy: Parietaler Postzentraler Gyrus; PaL: Parietallappen; FPaGy: Frontaler Paracentraler Gyrus; SPaL: Superiorer Parietaler Lappen.

Kontrast 1: real post-pre > sham post-pre

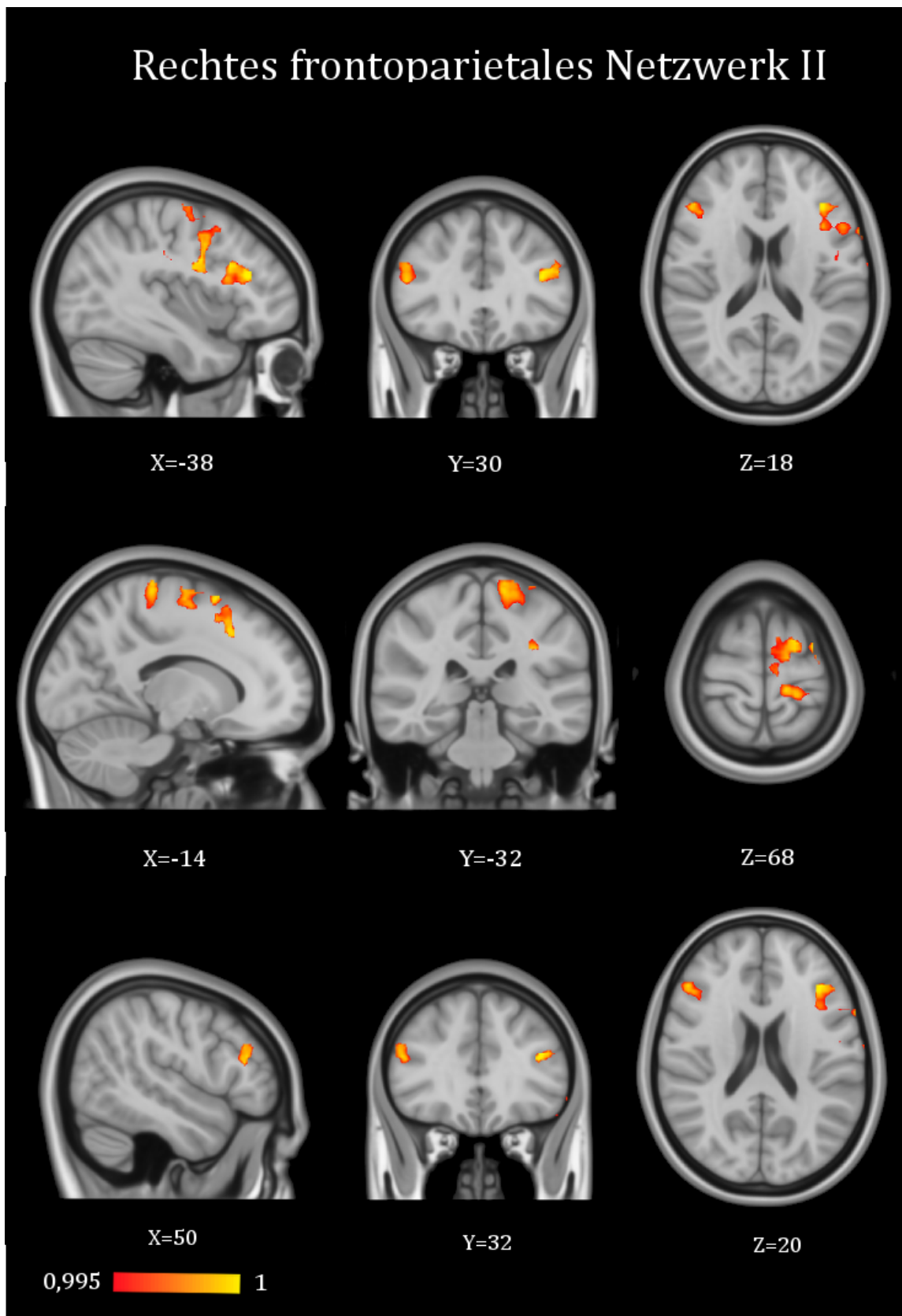
Kontrast 2: sham post-pre > real post-pre



**Abbildung 34:** Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das linke FPN ( $p = 0,005$ ), Kontrast 1



**Abbildung 35:** Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das rechte FPN ( $p = 0,005$ ), Kontrast 1



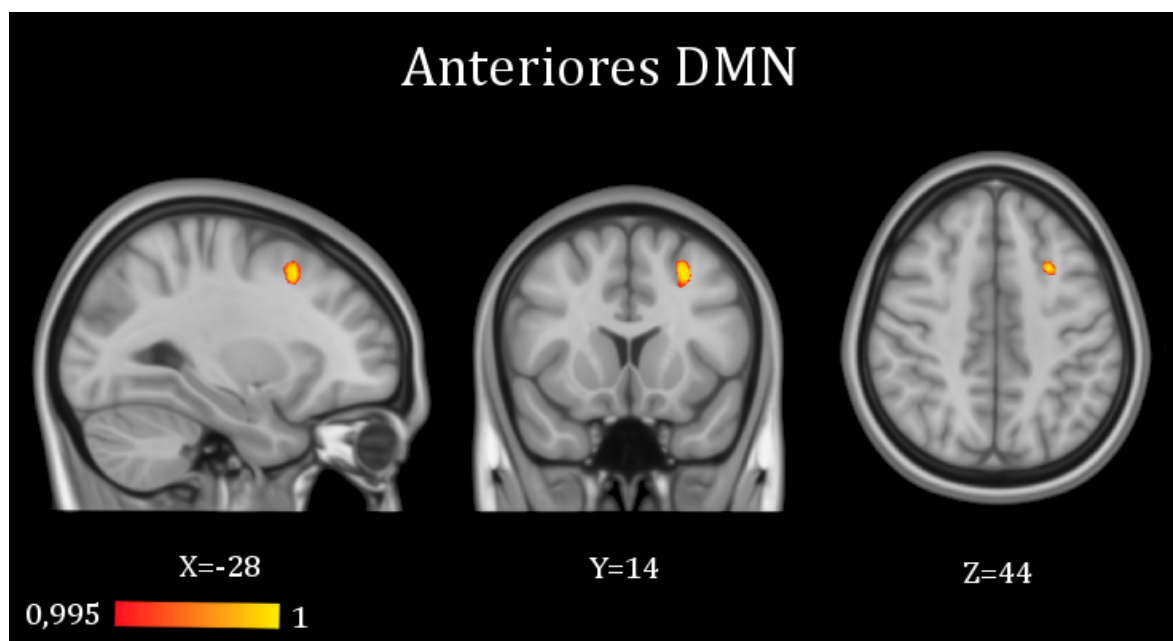
**Abbildung 36:** Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das rechte FPN ( $p = 0,005$ ), Kontrast 2

**Tabelle 4:** Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das anteriore DMN; \* $p < 0,001$ ; BA = Brodmann Areal

Regionen (Talairach Atlas)	BA	Koordinaten (MNI-Raum)			Voxelanzahl	Kontrast
		x	y	z		
<b>Anteriores DMN</b>						
L mi und sup FGy*	6	-28	14	44	173	Kontrast 2

DMN: Default Mode Network; L: linker; mi: mittlerer; sup: superiorer; GyF: Gyrus Frontalis.

Kontrast 2: sham post-pre > real post-pre



**Abbildung 37:** Delta in der Aktivierung (TFCE-Cluster) vor und nach NFB/Sham-NFB für das anteriore DMN ( $P = 0,005$ ), Kontrast 2

#### 4.2.4 Ergebnisse der aufgabenbasierten fMRT

Es zeigten sich keine signifikanten Effekte nach Korrektur für multiples Testen. Unkorrigiert sind Ergebnisse mit einer Clustergröße > 30 Voxel und einen  $p < 0,005$  in **Tabelle 14** im Anhang dargestellt. Es zeigen sich jedoch keine größeren Cluster, die im Zusammenhang mit unserer Ausgangshypothese eine Modulation der aufgabenbezogenen BOLD-Aktivität durch NFB/Sham-NFB vermuten lassen.

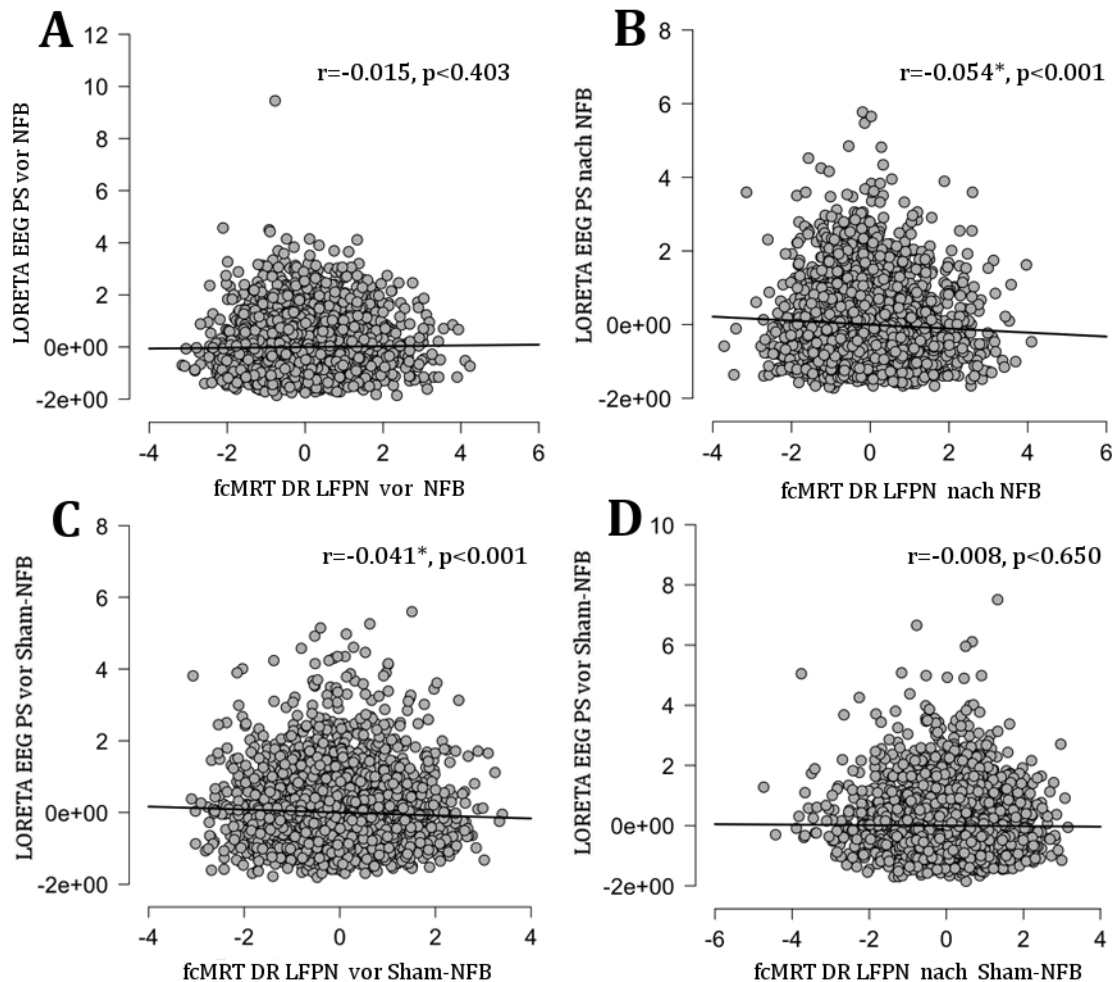


### 4.3 Korrelation zwischen fMRT-BOLD-Zeitverläufen und EEG-Phasensynchronisation

Es wurde für das linke FPN eine Pearson-Korrelation der EEG Phasensynchronisation (8-15 Hz) mit den BOLD-Zeitserien der Resting-State fMRT-Messung (Duale Regressionsstatistik) von  $r = 0,015$  ( $p < 0,403$ ) vor NFB und  $r = 0,054$  ( $p < 0,001$ ) nach NFB errechnet. In der Sham-Kontrolle ergab sich eine Pearson-Korrelation von  $r = -0,041$  ( $p < 0,05$ ) vor und  $r = -0,008$  ( $p < 0,650$ ) nach Sham-NFB (siehe **Tabelle 5** und **Abbildung 38**). Für das rechte FPN ergaben sich für alle Bedingungen weder vor, noch nach NFB signifikante Pearson-Korrelationen.

**Tabelle 5:** Korrelation EEG und fMRT vor und nach NFB/Sham-NFB linkes FPN

Kondition	Pearson Korrelation ( $r$ )	Signifikanz ( $p$ )
Pre NFB	0,015	0,403
Post NFB	-0,054	0,001
Pre Sham-NFB	-0,041	0,050
Post Sham-NFB	-0,008	0,650



**Abbildung 38:** Korrelation der Phasensynchronisation links im LORETA-EEG mit den Resting-State-fMRT-BOLD-Zeitserien des linken FPN vor und nach NFB/Sham-NFB. PS: Phasensynchronisation; DR: Duale Regressionsstatistik; LFPN: Linkes frontoparietales Netzwerk

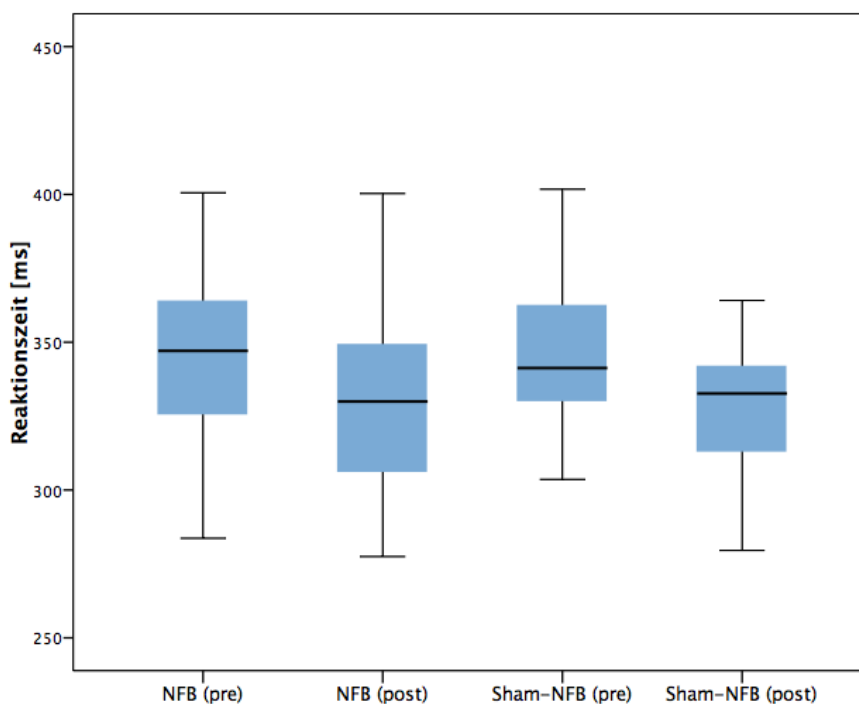
#### 4.4 Behaviorale Veränderungen im Go/NoGo-Paradigma

Es ergaben sich in allen Analysen der Reaktionszeit und der Fehlerrate bei der Durchführung der Go/NoGo-Aufgabe in der mANOVA keine signifikanten 3-fach Interaktionen der Faktoren Intervention, Messzeitpunkt und Messreihenfolge, sodass nicht von einem Reihenfolgeeffekt auszugehen ist.

##### 4.4.1 Vergleich der Reaktionszeiten in der Go-Kondition

Es ergab sich für die außerhalb der MRT gemessene Go/NoGo-Aufgabe eine mittlere Reaktionszeit für die Go-Bedingung von 348 ms (SD 37,8) vor und 333 ms (SD 32,9) nach NFB und

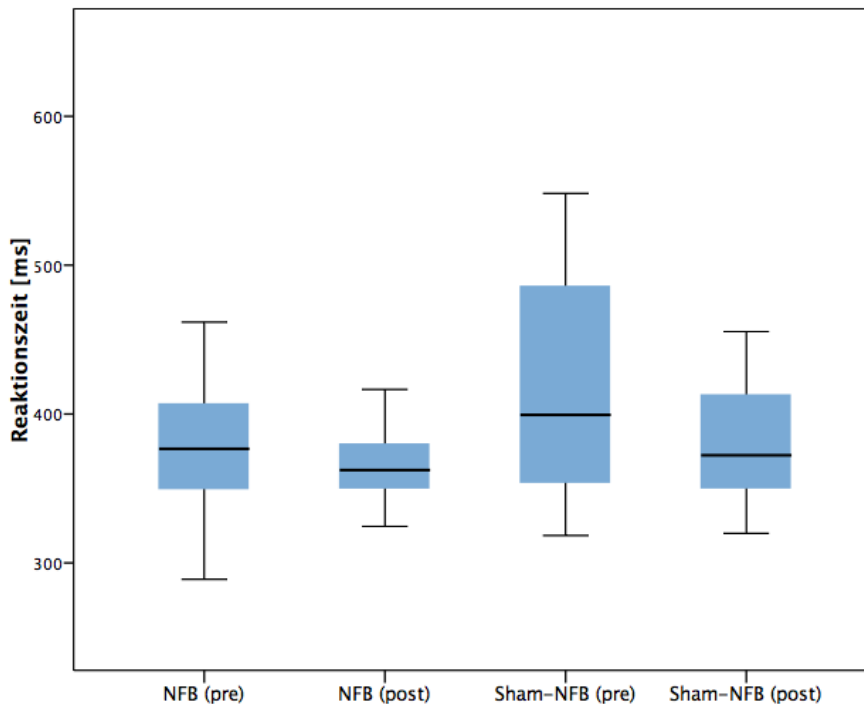
eine mittlere Reaktionszeit von 349 ms (SD 29,9) vor und 332 ms (SD 25,0) nach Sham-NFB. Ein Teilnehmer wurde aufgrund unzureichender Datenqualität, vier Teilnehmer aufgrund von Ausreißern aus der Datenauswertung ausgeschlossen. In der mANOVA zeigte sich im prä-post Vergleich der Messzeitpunkte ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Messzeitpunkt ( $F(1,20) = 12,30, p = 0,002$ ). Es konnte kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Intervention ( $F(1,20) = 0,01, p = 0,953$ ) und keine signifikante Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkt ( $F(1,20) = 0,04, p = 0,852$ ) nachgewiesen werden (siehe **Abbildung 39**).



**Abbildung 39:** Boxplots der Reaktionszeiten der Gruppen NFB und Sham-NFB zu den Zeitpunkten vor (pre) und nach (post) NFB/Sham-NFB in der Go-Bedingung außerhalb der MRT (ms = Millisekunden)

Für die innerhalb der MRT gemessene Go/NoGo-Aufgabe ergab sich eine mittlere Reaktionszeit für die Go-Bedingung von 389 ms (SD 63,6) vor und 371 ms (SD 47,3) nach NFB und eine mittlere Reaktionszeit von 413 ms (SD 74,0) vor und 385 ms (SD 56,9) nach Sham-NFB. Zwei Teilnehmer wurden aufgrund von Extremwerten aus der Analyse ausgeschlossen. Aus Gründen der Konsistenz wurde die Statistik trotz Nichterfüllung der Normalverteilungsannahme nach Ln-Transformation mittels mANOVA berechnet. Es hat sich gezeigt, dass Berechnungen der mANOVA relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme sind [155]. In der mANOVA zeigte sich im prä-post Vergleich ein signifikanter Haupteffekt

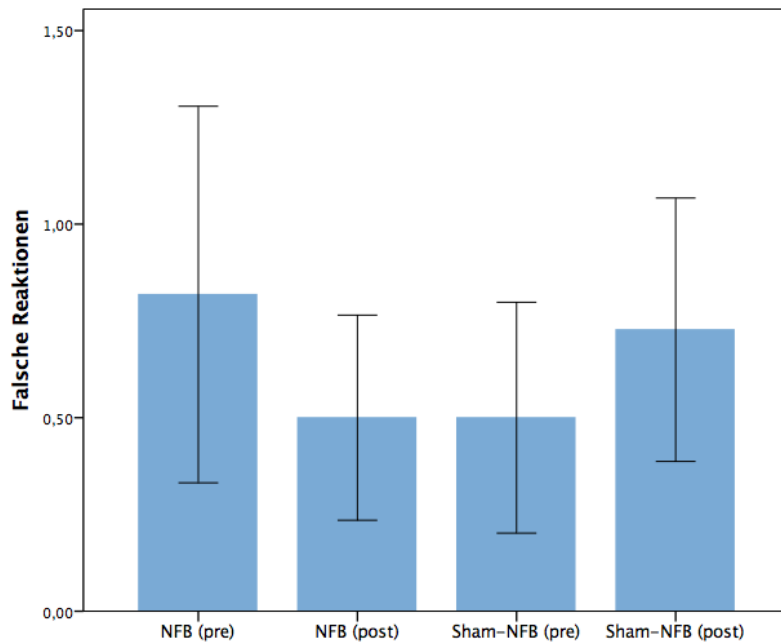
für die Messzeitpunkte ( $F(1,22) = 10,64$ ,  $p = 0,004$ ). Für die Intervention ( $F(1,22) = 2,30$ ,  $p = 0,134$ ) und die Interaktion von Intervention und Messzeitpunkt ( $F(1,22) = 0,31$ ,  $p = 0,585$ ) ergaben sich keine signifikanten Effekte (siehe **Abbildung 40**).



**Abbildung 40:** Boxplots der Reaktionszeiten der Gruppen NFB und Sham-NFB zu den Zeitpunkten vor (pre) und nach (post) NFB/Sham-NFB in der Go-Bedingung innerhalb der MRT (ms = Millisekunden)

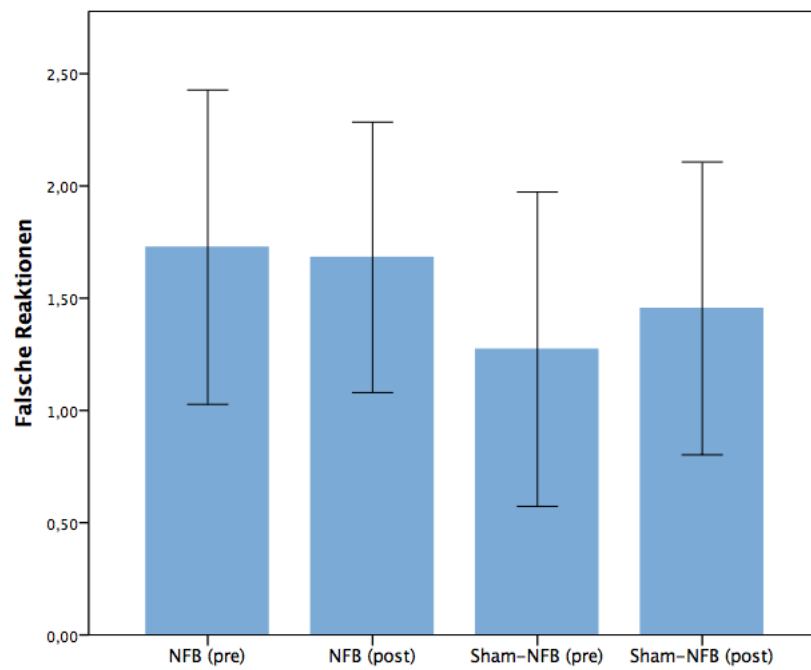
#### 4.4.2 Vergleich der Fehlerrate in der NoGo-Kondition

Für die außerhalb des MRT-Scanners gemessene NoGo-Kondition wurde eine mittlere Fehlerrate von 0,82 (SD 1,02) vor und 0,50 (SD 0,60) nach dem NFB Training und eine mittlere Fehlerrate von 0,50 (SD 0,66) vor und 0,73 (SD 0,77) nach Sham-NFB ermittelt. Vier Teilnehmer wurden aufgrund von Extremwerten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Aus Gründen der Konsistenz wurde die Statistik bei Nichterfüllung der Normalverteilungsannahme nach Ln-Transformation mittels mANOVA berechnet. In der mANOVA ergaben sich keine signifikanten Haupteffekte für Intervention ( $F(1,20) = 0,001$ ,  $p = 0,98$ ) und Messzeitpunkt ( $F(1,20) = 0,066$ ,  $P = 0,80$ ). Auch die Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkt war nicht signifikant ( $F(1,20) = 2,23$ ,  $p = 0,15$ ) (siehe **Abbildung 41**).



**Abbildung 41:** Falsche Reaktionen im Vergleich zwischen den Bedingungen vor und nach NFB/Sham-NFB außerhalb der MRT

Für die innerhalb der MRT gemessene NoGo-Kondition wurde eine mittlere Fehlerrate von 1,73 (SD 1,58) vor und 1,68 (SD 1,36) nach dem NFB Training und eine mittlere Fehlerrate von 1,27 (SD 1,58) vor und 1,45 (SD 1,47) nach Sham-NFB ermittelt. Vier Probanden wurden aufgrund von Extremwerten aus der Analyse ausgeschlossen. Aus Gründen der Konsistenz wurde die Statistik trotz Nichterfüllung der Normalverteilungsannahme nach Ln-Transformation mittels mANOVA berechnet. In der mANOVA ergab sich kein signifikanter Haupteffekt für die Intervention ( $F(1,20) = 1,008$ ,  $p = 0,33$ ) oder für die Messzeitpunkte ( $F(1,20) = 0,08$ ,  $p = 0,77$ ). Auch die Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkt war nicht signifikant ( $F(1,20) = 0,27$ ,  $p = 0,60$ ) (siehe **Abbildung 42**).



**Abbildung 42:** Falsche Reaktionen im Vergleich zwischen den Bedingungen vor und nach NFB/Sham-NFB innerhalb der MRT

## 5 DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die explorative Untersuchung einer einmaligen NFB-Trainingssitzung und deren Auswirkungen auf die Hirnaktivität und die Aufmerksamkeitsleistung/kognitive Performance bei gesunden Probanden. Die Studie wurde randomisiert und verblindet in einem Cross-over-Design durchgeführt. Im Fokus der Studie stand die simultane Untersuchung von Veränderungen der funktionellen Konnektivität der Ruhenetzwerke und der Ruheaktivität im EEG. Darüber hinaus wurden Veränderungen der Aufmerksamkeitsleistung/kognitiven Performance in einer Go/NoGo-Aufgabe (Reaktionsgeschwindigkeit und Fehlerrate) ermittelt und aufgabenbezogene neurophysiologische Veränderungen mittels evozierter Potentiale in EEG und BOLD-Aktivität simultan erfasst. Zeitlich korrelierte Fluktuationen zwischen räumlich getrennten Hirnarealen können auf multiplen Beobachtungsebenen als dynamisches Organisationsprinzip des menschlichen Gehirns verstanden werden [103, 156, 157]. Die Bedeutung des Ruhezustands für die Prädiktion von Verhaltensvariablen wie kognitiven Funktionen, Bewusstsein und Handlungsplanung, sowie die Konsequenz von Störungen dieser Netzwerke bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen wurde in den vergangenen Jahren zunehmend deutlich [158, 159] und daher ins Zentrum der vorliegenden Untersuchung gestellt.

### 5.1 Auswirkungen von NFB auf EEG-Parameter im Ruhezustand

#### 5.1.1 Modulation der frontoparietalen Phasensynchronisation

Als primärer Zielparameter des NFB war eine bilaterale Erhöhung der Phasensynchronisation zwischen frontoparietalen Hirnarealen (BA 8, 9 und 7, 39, 40) vorgesehen. Im Vergleich des Ruhe-EEGs vor und nach NFB bzw. Sham-NFB konnte eine signifikante Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkt sowie ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Intervention in einer mANOVA für die linke Hemisphäre nachgewiesen werden. Für die rechte Hemisphäre konnte ein Haupteffekt der Intervention auf Trendniveau nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch NFB, nicht jedoch durch Sham-NFB, eine Erhöhung der frontoparietalen Phasensynchronisation der linken Hemisphäre auf Gruppenebene möglich war.

Präfrontale, mediale und parietale Hirnregionen formen ein Netzwerk, welches für Prozesse der Aufmerksamkeitsregulation, wie Handlungsplanung und Inhibitionskontrolle eine wichtige

Rolle spielt [160, 161]. Linkshemisphärisch lokalisierten Hirnregionen wird bei höhergeordneten Aspekten der Handlungsplanung in Form von kognitiver Kontrolle und Inhibitionskontrolle eine bedeutende Rolle zugeschrieben [162]. Es konnte gezeigt werden, dass es während der Ausführung einer visuospatialen Aufmerksamkeitsaufgabe zu einer Erhöhung der Phasensynchronisation im oberen Alpha-Band zwischen frontalen, parietalen und visuellen Hirnregionen kommt. Darüber hinaus ist eine erhöhte Phasensynchronisation innerhalb dieses FPN mit einer Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Erkennung von aufmerksamsbezogener Stimuli assoziiert [163] und kann daher als wichtiger Mechanismus bei der Regulation visuospatialer Aufmerksamkeit verstanden werden. Die linksseitig erhöhte frontoparietale Phasensynchronisation nach NFB im Vergleich zum Sham-NFB deutet auf eine direkte Auswirkung der Intervention auf dieses aufmerksamsassozierte funktionelle Netzwerk hin. Es ist daher eine funktionelle Bedeutung der durch NFB erzielten Modulation der Phasensynchronisation anzunehmen. Wie im Folgenden näher erläutert wird, konnten jedoch mit der gewählten Go/NoGo-Aufgabe keine signifikanten behavioralen Veränderungen durch NFB detektiert werden.

Die signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Messzeitpunkt und Intervention in der mA-NOVA, bei signifikantem Haupteffekt des Faktors Intervention deutet auf eine Überlegenheit des NFB bei der Modulation der Phasensynchronisation gegenüber Sham-NFB hin. Es ist nicht abschließend geklärt, ob NFB dem Sham-NFB überlegen ist. In kontrollierten, randomisierten Vorstudien mit Sham-Kontrollgruppe konnte bislang bis auf wenige Ausnahmen keine eindeutige Überlegenheit des NFB gegenüber Sham-NFB nachweisen werden [1]. Allein die aufmerksame Fokussierung auf eine Aufgabe kann zu einer Aktivierung aufmerksamsassoziierter Hirnregionen führen. Auch ist es vorstellbar, dass ohne das Vorliegen einer geschlossenen Feedbackschleife allein die Darstellung eines „Belohnungssignals“ zur Aktivierung des Belohnungssystems führt. In weiterführenden Studien könnte ein solcher Einfluss durch eine zusätzliche Kontrollgruppe, die weder Sham-NFB noch NFB erhält, ausgeschlossen werden. Das Studiendesign mit Sham-Kontrolle ist im Vergleich zu vielen Voruntersuchungen zur Wirksamkeit von NFB ohne Sham-Kontrolle als Stärke der vorliegenden Untersuchung hervorzuheben. Nur der Nachweis eines NFB-Effektes, der einem Placeboeffekt signifikant überlegen ist, kann als evidenzbasierter Wirksamkeitsnachweis von NFB dienen [16].

Wie exemplarisch für das linke FPN dargestellt (siehe **Abbildung 22**), zeigt sich interindividuell eine große Inhomogenität bei der Modulation der frontoparietalen Konnektivität im prä-



post Vergleich. Die einzelnen Versuchspersonen scheinen individuell sehr heterogen auf das NFB-Training zu respondieren. Einige Probanden waren in der Lage, im prä-post-Vergleich nach echtem NFB eine deutliche Erhöhung der Phasensynchronisation frontoparietaler Hirnregionen zu erzielen; andere Probanden erzielten keine wesentliche Änderung oder sogar eine Verringerung der Phasensynchronisation. Inhomogenes Ansprechen auf NFB wurde in vorherigen Studien mehrfach aufgezeigt, es wurden Ansprechraten zwischen 25-50% berichtet [164-167]. Es ist unbekannt, warum einige Probanden besser als andere in der Lage sind, durch NFB bestimmte EEG-Merkmale zu modulieren. In Voruntersuchungen konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Fähigkeit über NFB den sensomotorischen Rhythmus zu modulieren, vor allem von der individuellen Feinmotorik und der Konzentrationsfähigkeit abhängt [168]. Konzentrationsfähigkeit und andere direkt mit dem trainierten Zielparameter assoziierte Fertigkeiten scheinen ein guter Prädiktor des Trainingserfolges zu sein. Bestimmte EEG-Parameter vor der Intervention oder die vorbestehende funktionelle Konnektivität im FPN könnte als physiologischer Prädiktor des Modulationserfolges eine Rolle spielen [169]. Wan et al. konnten beispielsweise zeigen, dass die individuelle Alpha-Amplitude als Prädiktor dafür dienen kann, wie gut ein Proband das eigene EEG-Signal modulieren kann [170]. Auch Motivation und Selbstwirksamkeitsglaube könnten den Trainingserfolg wesentlich beeinflussen. In Vorstudien konnte demonstriert werden, dass der Glaube daran, das eigene EEG-Signal kontrollieren zu können [171], oder positive mentale Strategien [166, 167] den Trainingserfolg vorhersagen können. Insgesamt scheinen die Faktoren, die den Lernerfolg im NFB prädizieren, für verschiedene NFB-Paradigmen unterschiedlich zu sein. In weiterführenden Studien müssen die Faktoren, die das Ansprechen auf NFB-Phasensynchronisationstraining prädizieren, genauer analysiert werden.

Die vorliegende Studie ist die erste, in der die Modulation der Phasensynchronisation durch NFB systematisch untersucht wurde. In einer Voruntersuchung an zwei Probanden konnte von Sacchet et al. gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Phasenkohärenz durch NFB zwischen räumlich getrennten Kortexarealen in der Mehrzahl der Übungsdurchgänge statistisch signifikant möglich ist [80]. Der dieser Studie zugrundeliegende Zielparameter, die Erhöhung der Phasensynchronisation, ist ein der Phasenkohärenz ähnliches Maß. Bei der Phasensynchronisation wird allerdings die Amplitudenkomponente von den Phasenkomponente separiert [42]. Phasensynchronisation wird insgesamt als das für die Phase spezifischere Maß angesehen, da die Amplitudeninformation verworfen wird. Welcher der Parameter sich besser für eine Modulation durch NFB eignet, muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

### 5.1.2 Modulation der Magnitude

Im prä-post Vergleich ergab sich für die NFB-Kondition mit geschlossenen Augen auf Sensor-ebene eine signifikante Erhöhung in der Magnitudenpower des  $\alpha$ 1-Frequenzbandes in einem gut umschriebenen Cluster rechts frontoparietal lokalisierter Elektroden. Gleichzeitig wurde eine Verringerung der Magnitudenpower im niederfrequenten  $\delta$ -Band linksbetont zentral und okzipital und im hochfrequenten  $\gamma$ -Band mit linksbetont frontal und okzipital betonter Topographie nachgewiesen. Quellenlokalisiert war korrespondierend eine signifikante Reduktion der Magnitudenpower im  $\delta$ -Frequenzband für die Kondition mit geschlossenen Augen und für die Kondition mit geöffneten Augen eine Erhöhung der Magnitudenpower im  $\alpha$ 1-Frequenzband für das mittels NFB trainierte FPN nachweisbar. In der Sham-Kontrolle konnte keine signifikante Erhöhung der Magnituden im prä-post Vergleich nachgewiesen werden. Zusammengefasst konnte nach NFB eine eher globale, linksbetonte Verringerung der Magnitudenpower in den hohen und den niedrigen Frequenzbändern bei gleichzeitig lokalisierter Erhöhung der Alphamagnitude frontoparietal rechts beobachtet werden. Eine Erhöhung der Magnitude im Alpha-Band wird in der Literatur häufig mit einer Deaktivierung, also mit regionaler Synchronisation, in Verbindung gebracht; eine verringerte Magnitude hingegen mit einer lokalen Desynchronisation und neuronaler Aktivitätssteigerung [45, 172]. Die Bewältigung von Aufgaben gelingt unter globaler Desynchronisation besser als im synchronisierten Alpha [173, 174]. Erhöhtes Alpha kann jedoch auch als Mechanismus zur aufmerksamkeitsassoziierten Suppression irrelevanter Stimuli und Selektion von Informationen, also als kognitiver Kontrollmechanismus zur Steigerung der Performance bei der Durchführung von Aufgaben, die eine erhöhte Konzentration erfordern, verstanden werden [175]. Die regional umschriebene rechts frontoparietal erhöhte Alpha-Magnitude nach NFB könnte über regionale Synchronisation als selektiver Mechanismus zur Suppression irrelevanter Stimuli verstanden werden. In weiteren Studien sollte durch Ableitung und Analyse des EEGs während des NFB Trainings untersucht werden, wie sich die EEG-Magnitude unter aktiver Synchronisation der EEG-Phase, also während des NFB, verhält.

Typischerweise kommt es während des Tiefschlafs (SWS, engl. slow wave sleep) zu einer erhöhten Delta-Aktivität [176]; daneben kann im Ruhe-EEG eine Erhöhung der Delta-Power bei vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen beobachtet werden. Kinder mit ADHS zeigen häufig eine Erhöhung der Delta-Aktivität bei verringerter Alpha-Power, einhergehend mit Aufmerksamkeitsdefiziten [177, 178]. Ebenso zeigen Schizophrenie-, Alzheimer-

oder Depressionspatienten typischerweise eine Erhöhung im Delta-Frequenzband [179-181]. Die im Ruhe-EEG aufgetretenen Verringerungen der Delta-Magnitude könnten im Sinne einer Verlagerung der Ruhezillationen in Richtung einer Konfiguration bei erhöhter Aufmerksamkeit gedeutet werden. Kognitionswissenschaftliche Untersuchungen konnten eine Assoziation von Delta-Oszillationen und selektiver Aufmerksamkeit, sowie Belohnungsprozessen aufzeigen. Auch die Detektion neu auftretender Stimuli wird mit Delta-Oszillationen assoziiert [182].

Die Rolle von Gammaoszillationen bei der Informationsverarbeitung ist in der Literatur umstritten [183]. Höhere kognitive Funktionen und die Verarbeitung aufmerksamkeitsassoziiierter Stimuli werden häufig mit einer Erhöhung der Magnitude des Gamma-Bandes in Verbindung gebracht [184, 185]. Ähnlich der erhöhten Magnitude im Alpha-Band könnte der Verringerung der Magnitude im Gamma-Band ein inhibitorischer Prozess zur Unterdrückung irrelevanter Stimuli und selektiven Informationsverarbeitung zugrunde liegen [186]. Unter Berücksichtigung des hohen Energieaufwandes, der zur Erzeugung von Oszillationen im Gamma-Frequenzband aufgewendet werden muss [187], könnte die Verringerung der Magnitude der höheren Frequenzbänder als ein Mechanismus zur Verbesserung der Effizienz der Informationsverarbeitung verstanden werden. Die Interpretation der hochfrequenten Oszillationen muss mit Vorsicht erfolgen, da Unterschiede hier häufig trotz aufwändiger Artefaktbereinigung des EEGs durch Artefakte erzeugt werden. Vor allem Muskelbewegungsartefakte und Mikrosakkaden treten häufig in diesem Frequenzbereich auf [188, 189].

In einer Untersuchung eines NFB-Paradigmas zur Erhöhung der Aufmerksamkeit konnten Hildard et al. ähnliche Frequenzbandveränderungen wie in der vorliegenden Studie im EEG während des NFB-Trainings aufzeigen. Eine Verringerung der Power in den hohen und niedrigen Frequenzbändern war von einer Erhöhung der Power in Alpha- und niedrigen Beta-Frequenzen begleitet. Die Modulation führte zu einer Verbesserung in der Durchführung verschiedener Aufmerksamkeitsaufgaben [190].

In der Literatur wird von der sogenannten Phase-Amplituden Koppelung zwischen der Phase langsamer Oszillationen und der Amplitude hochfrequenter Oszillationen im EEG assoziiert mit kognitiven Prozessen berichtet [191]. Eine Erhöhung der frontoparietalen Phasensynchronisation im Frequenzbereich zwischen 8-15 Hz könnte über diese Koppelung zu einer Verringerung der Magnitude in den höheren Frequenzbändern geführt haben. Dies würde mit der Beobachtung übereinstimmen, dass sich eine Verringerung der Magnituden des

hochfrequenten Ruhe-EEGs in Übereinstimmung mit der erhöhten Phasensynchronisation vor allem linkshemisphärisch zeigt.

Als alternatives Erklärungsmodell für die Modulation der Magnituden der verschiedenen Frequenzbänder nach NFB könnte auch die sogenannte homöostatische Neuroplastizität fungieren. Darunter wird eine nicht Hebb'sche Form von Neuroplastizität verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass neuronale Aktivität nach erhöhter Aktivierung in Richtung einer mittleren Aktivierung rückgeführt wird, um Extremwerte zu vermeiden. Dabei kann es zu einem Rebound-Phänomen kommen [192]. Ros et al. 2016 konnten diesen Effekt bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) beobachten, die sich einem lokalen Phasensynchronisationstraining des Alpha-Bandes unterzogen. Dabei war postinterventionell ein Rebound-Effekt mit Erhöhung der Synchronisation im Alpha-Band zu beobachten [193].

## **5.2 Diskussion der Resting-State fMRT Ergebnisse**

### **5.2.1 Modulation der funktionellen Konnektivität im prä-post Vergleich**

Die Analyse der funktionellen Konnektivität des BOLD-Signals im prä-post Vergleich ergab nach NFB für das linke FPN als Koaktivierung im rechten frontalen Gyrus und anterioren Cingulum ein Cluster verringerter Konnektivität, sowie links temporal ein Cluster erhöhter funktioneller Konnektivität. Im rechten FPN zeigte sich als Koaktivierung im Bereich der linken Insel und links frontal jeweils ein Cluster reduzierter funktioneller Konnektivität, sowie ipsilateral im posterioren Cingulum und Gyrus Cinguli ein Cluster erhöhter Konnektivität.

Die im prä-post Vergleich überwiegend kontralateralen Deaktivierungen im Vergleich zur Baseline-Messung lassen sich am ehesten als Ko-Deaktivierung durch das bilaterale NFB interpretieren; dabei zeigt sich jeweils kontralateral zum trainierten Netzwerk in frontalen Hubregionen eine verringerte Konnektivität. In zukünftigen Studien könnte daher das Training der NFB-Phasensynchronisation zusätzlich auch interhemisphärisch durchgeführt werden.

Intrahemisphärisch zeigen sich dagegen Cluster erhöhter Konnektivität in Hirnregionen, die mit Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert sind. Erhöhte Konnektivität innerhalb des FPN bei der Durchführung von aktiven, adaptiven Prozessen der kognitiven Kontrolle und Aufmerksamkeitssteuerung konnte in vielen Vorstudien gezeigt werden [115, 194-196]. Darüber hinaus

konnte eine Erhöhung der funktionalen Konnektivität innerhalb dieses Netzwerkes durch kognitives Training erzielt werden [197]. Für den hinteren bzw. mittleren temporalen Gyrus konnte sowohl in strukturellen, als auch in funktionellen Untersuchungen gezeigt werden, dass er als Hubregion zwischen dem DMN, das beim automatischen Abfragen von Informationen beteiligt ist, und frontalen Hirnregionen, denen eine wichtige Aufgabe bei der Exekutivkontrolle zukommt, vermittelt. Somit bildet diese Region eine zentrale Schaltstelle, welche den Abruf und die Kontrolle semantischer Informationen, verbalen und nichtverbalen Inhalts, zwischen exekutiven, zielgerichteten und automatisierten Systemen der Informationsverarbeitung vermittelt [198, 199]. Eine erhöhte funktionelle Konnektivität dieser Region im linken FPN durch NFB, wie sie in der vorliegenden Untersuchung nachgewiesen wurde, könnte daher im Sinne einer verstärkten Top-down-Aufmerksamkeitsregulation zu einer besseren Integration und Einordnung kontextabhängiger Informationen führen. Die rechtsseitig intrahemisphärisch erhöhte Konnektivität in einem Cluster im posterioren Cingulum und Gyrus Cinguli, einer zentralen Region des DMN, könnte ebenfalls auf eine Modulation der Aufmerksamkeitssteuerung hinweisen. In zahlreichen Vorstudien konnte gezeigt werden, dass dem posterioren Cingulum eine entscheidende Rolle bei der Aufmerksamkeitssteuerung zukommt [158, 200-202].

Im DMN konnte im posterioren Anteil rechts parietal eine erhöhte funktionelle Konnektivität im BA 40 nach NFB nachgewiesen werden. Eine Aktivierung dieser Region ist mit der integrativen Verarbeitung von sensorischen, motorischen und kognitiven Informationen assoziiert und konnte mit Prozessen, wie der Antwortinhibition, in Verbindung gebracht werden [203, 204]. Es wird zwar von einer Antikorrelation zwischen DMN und aufgabenaktivierten Regionen ausgegangen [99]. Für einzelne Komponenten des DMN konnte jedoch eine positive Assoziation zwischen Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand und einem verbessertem Arbeitsgedächtnis aufgezeigt werden [205]. Die Modulation der funktionellen Konnektivität im Thalamus, einer bedeutenden Hubregion zwischen mehreren corticalen funktionellen Netzwerken (u.a. DMN, FPN) mit zentraler Bedeutung für kognitive Funktionen [206-208] könnte ebenfalls auf eine veränderte Verarbeitung und Integration des Informationsflusses nach NFB hindeuten.

In der Sham-Bedingung konnten keine signifikanten Modulationen der funktionellen Konnektivität, weder im FPN, noch im DMN nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse sind unkorrigiert und daher als explorativ zu betrachten und müssen in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen bestätigt werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse der fMRT muss berücksichtigt werden, dass es vor allem im Bereich des orbitofrontalen Cortex methodenbedingt bei der eingesetzten fMRT-EPI Sequenz durch die räumliche Nähe zu den pneumatisierten Sinussen vermehrt zu Suszeptibilitätsartefakten kommt, die auch durch aufwändige Nachverarbeitung der Bilddaten nicht vollständig vermieden werden können [209].

### **5.2.2 Vergleich der funktionellen Konnektivität zwischen NFB und Sham-NFB**

Zur Quantifizierung der Unterschiede in der Aktivierung des Gehirns im Ruhezustand im Vergleich zwischen NFB und Sham-NFB wurden beide Bedingungen baselinekorrigiert statistisch miteinander verglichen. Es konnte im Vergleich zwischen NFB und Sham-NFB unkorrigiert eine signifikante Erhöhung der BOLD-Aktivität im Ruhezustand in zwei Clustern im linken dorsalen FPN nachgewiesen werden (Cluster I: Linker Temporallappen/Parietallappen/Occipitallappen, posteriorer Lappen und limbischer Lappen und Cluster II: Linker inferiorer und mittlerer Occipitallappen). Im rechten FPN konnte eine erhöhte BOLD-Aktivität bilateral im hinteren Gyrus Cinguli nachgewiesen werden. Die Erhöhung der funktionellen Konnektivität zeigte sich betont im posterioren Anteil der linken Hemisphäre mit Schwerpunkt im lateralen Occipitallappen bis in den Temporallappen hinabreichend. Dieses Areal deckt sich mit dem hinteren Anteil des von Laird et al. definierten ICN 7 Netzwerkes [141], das vor allem mit der Top-down Aufmerksamkeitskontrolle in Verbindung gebracht wird [115]. Der temporale Anteil des detektierten Clusters stimmt vor allem mit dem ICN 10 aus Laird et al. 2011 überein und ist topographisch am temporooccipitalen Übergang lokalisiert. Aktivierungen dieser Region finden sich bei Aufgaben, die mit visueller Aufmerksamkeit assoziiert sind, im speziellen bei der Betrachtung und Verarbeitung komplexer visuell-räumlicher Informationen [141]. Vor allem die hinteren Anteile des FPN scheinen im Vergleich beider Bedingungen eine aufmerksamsassozierte Mehraktivierung aufzuweisen und bei der Erstellung einer modalitätsabhängigen Prioritätskarte als Abbild der Umwelt mitzuwirken [210]. Das Cluster erhöhter BOLD-Aktivität im posterioren Anteil des FPN könnte daher ebenfalls auf die Aktivierung dieser von Top-down modulierenden Aufmerksamkeitsprozesse nach NFB hindeuten. Der posteriore parietale Cortex, sowie Regionen um den intraparietalen Sulcus, sind Teil des DAN und werden als essenziell für die Aufmerksamkeitsselektion und Aufmerksamkeitskontrolle angesehen [210]. Beim Krankheitsbild des sog. Balint-Syndroms kommt es beispielsweise durch bilaterale Schädigung des posterioren parietalen Cortex zu extremen Einschränkungen

der räumlich-visuellen Aufmerksamkeit [211]. Auch dem posterioren Gyrus cinguli wird eine wichtige Rolle bei der Regulation des Aufmerksamkeitsfokus zugesprochen. An der Bindungsstelle zwischen FPN und DAT sowie DMN gelegen, erfüllt diese Region eine wichtige Aufgabe in der Koordination dieser drei bedeutenden Netzwerke, die zur effizienten Gestaltung kognitiver Verarbeitung erforderlich ist [201].

Langstreckige Synchronisation (Synchronisation zwischen funktionell assoziierten Hirnregionen) langsamer EEG-Rhythmen wie der Alpha-Phase wurde in einer Vielzahl von Studien als zugrundeliegender Mechanismus von Kognitionsprozessen zur Verarbeitung neuronaler Information, insbesondere bei Top-down modulierten Prozessen, nachgewiesen [49, 212, 213]. Sadaghiani et al. konnten eine selektive und spezifische Relation zwischen EEG Alpha-Band Synchronisation und der Aktivität im FPN aufzeigen, sodass eine intrinsische Assoziation zwischen Alpha-Band Phasensynchronisation und kognitiven Prozessen über dieses Netzwerk vermutet werden kann [116]. Für die Beantwortung der Fragestellung, ob eine Verbesserung der Aufmerksamkeitsleistung durch NFB möglich ist, könnten die Ergebnisse in der Zusammenschau auf eine Erhöhung der Top-down Aufmerksamkeitskontrolle bei der Verarbeitung von visuell-räumlichen Informationen hindeuten. Da dies in der vorliegenden Untersuchung nicht durch eine Modulation der Aufmerksamkeit auf behavioraler Ebene mit signifikanter Verbesserung der Inhibitionskontrolle und visuellen Aufmerksamkeitsleistung untermauert werden kann, bleibt dieser Zusammenhang spekulativer Natur. Die Erhöhung der funktionellen Konnektivität findet sich im Vergleich zwischen NFB und Sham-NFB vor allem in der linken Hemisphäre.

Nach Sham-NFB zeigte sich gegenüber NFB im rechten FPN vor allem links frontal und im Bereich des Gyrus Präzentralis (BA 9, 44-46) als Koaktivierung ein Cluster erhöhter Konnektivität. Es kommt ein weiteres kleineres Cluster um den postzentralen Gyrus links, sowie kontralateral ein kleineres Cluster im Bereich des frontalen Gyrus (BA 9) zur Darstellung. Im DMN zeigte sich im mittleren frontalen Gyrus eine Erhöhung der Aktivität gegenüber der NFB Gruppe.

Der Präfrontale Cortex wird als System kognitiver Kontrolle und konzeptueller Verarbeitung betrachtet [214, 215]. Die Aktivierung der frontalen Regionen kognitiver Kontrolle kann als Versuch gewertet werden, die Diskrepanz zwischen inkongruenten Informationen zu überbrücken. Die visuell durch das Sham-NFB empfangenen Informationen und der erwartete Zustand

stimmen nicht überein und könnten über eine verstärkte Aktivierung von Regionen der kognitiven Kontrolle den Versuch einer Kompensation dieser Unstimmigkeit anzeigen [115]. In Untersuchungen des Placeboeffektes zur Evaluation des Schmerzempfindens unter Placeboanalgesie konnte dem Präfrontalen Cortex in der Funktion als Region der kognitiven Kontrolle eine zentrale Rolle bei der Vermittlung des analgetischen Effekts von Schmerzmitteln in der Placebobehandlung zugewiesen werden [216, 217]. Die einzige Vorstudie, die sich mit der Auswirkung von Placebo NFB auf die BOLD-Aktivität in verschiedenen Hirnregionen beschäftigt, kann in der Sham-Kondition die Aktivierung eines großen Netzwerks assoziiert mit selbstreferenziellen Prozessen nachweisen. Dieses Netzwerk schließt unter anderem den Präfrontalen Cortex sowie den anterioren cingulären Cortex (ACC) ein [218] und deckt sich damit weitgehend mit den in der vorliegenden Studie gefundenen Aktivierungen im Vergleich der Konditionen.

In Übereinstimmung mit Erkenntnissen aus Voruntersuchungen deuten die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung darauf hin, dass es durch aktives NFB zu einer Modulation der funktionellen Konnektivität in der Ruhebedingung kommt. Ros et al. konnten zeigen, dass eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität im sog. Salience Netzwerk mittels EEG-Neurofeedback durch lokale Desynchronisation des alpha-Rhythmus möglich ist. Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurde die Modulation jedoch durch Amplitudentraining (Desynchronisation) erreicht [219]. Veränderungen der funktionellen Konnektivität zeigen sich überwiegend in Hubregionen von Netzwerken der kognitiven Kontrolle (Top-down Aufmerksamkeitssteuerung); dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen der durch NFB modulierten frontoparietalen Phasensynchronisation und der funktionellen Konnektivität dieser Netzwerke hin. Eine größere Anzahl Studien konnte bereits eine Modulation der funktionellen Konnektivität mittels Echtzeit (engl. real time (rtNFB)) aufzeigen [220-222]. Die Modulation von funktioneller Konnektivität mittels EEG-Neurofeedback wurde im Vergleich zur Modulation funktioneller Konnektivität durch rtNFB bisher nur in wenigen explorativen Studien untersucht.

### **5.3 Langfristige Konsolidierung durch Neuroplastizitätseffekte**

Neuroplastizität scheint eine entscheidende Rolle für die langfristige Konsolidierung der durch NFB erzielten Veränderungen zu spielen [223-225]. Mit der vorliegenden Arbeit lässt sich diese Frage nur eingeschränkt beurteilen, da der Beobachtungs- und Trainingszeitraum auf den Messtermin beschränkt war. Die im Vergleich zur Sham-Untersuchung aufgezeigten



Veränderungen der funktionellen Konnektivität im rechten und linken FPN deuten auf eine möglicherweise länger andauernde Modulation der funktionellen Konnektivität durch einmaliges NFB hin, da die postinterventionelle Messung mit zeitlicher Verzögerung nach dem NFB Training erfolgte. Ros et al. konnten zeigen, dass einmaliges NFB durch Suppression des Alpha-Rhythmus zu einer Abnahme der kortikalen Inhibition mehr als 20 min. nach dem Training führt [226]. In einer Untersuchung der Langzeiteffekte von NFB konnte gezeigt werden, dass sich eine Modulation der EEG-Aktivität im Beta-Frequenzband nach 15 Trainingseinheiten bei gesunden Personen noch 3 Jahre nach der Intervention nachweisen lässt [227]. Ob einmaliges NFB für solche Konsolidierungseffekte ausreicht, müssen zukünftig Untersuchungen mit einem längeren Beobachtungszeitraum klären.

#### 5.4 Korrelation EEG – fMRT

Der Zusammenhang zwischen den zeitlich hochaufgelösten an der Kopfoberfläche gemessenen EEG Potentialschwankungen und den langsamen Fluktuationen des BOLD-Signals ist bisher nicht ausreichend verstanden. Die simultane Messung der zeitlichen Veränderungen des EEG-Signals und des BOLD-Kontrastes bietet den Vorteil, eine Methode mit hoher zeitlicher Auflösung und eine Methode mit hoher räumlicher Auflösung zu kombinieren und damit Hirnaktivität multimodal und mehrdimensional zu erfassen.

Die vorliegende Studie ist die erste Studie, die eine Korrelation des neurophysiologischen EEG-Signals mit der BOLD-Zeitserie auf Netzwerkebene vor und nach NFB Intervention mit dem Ziel einer deskriptiven Darstellung des Zusammenhangs betrachtet. Es wurde eine Korrelationsanalyse der BOLD-Zeitserien (aus dualer Regressionsstatistik) des linken FPN mit der Phasensynchronisation in den EEG-Zeitserien des linken FPNs im EEG-Quellenraum mittels der Schiebefenstermethode („sliding-Window“-Approach) durchgeführt. Es ergab sich eine Änderung der Korrelation von einer geringen, nicht signifikanten positiven Pearson-Korrelation vor NFB hin zu einer hochsignifikanten negativen Korrelation nach NFB. Für das Sham-NFB zeigte sich eine negative signifikante Korrelation vor dem Sham-NFB und eine nicht signifikante negative Korrelation nach dem NFB Training. Nach NFB zeigt sich also eine höhere Korrelation der EEG-Phase mit der BOLD-Aktivität im linken FPN. Eine Erhöhung der Phasensynchronisation frontoparietal durch NFB scheint zu einer besseren Übereinstimmung des EEG- und fMRT-Signals geführt zu haben. Die im prä-post Vergleich überwiegende Reduktion im BOLD-Signal frontoparietal mit Erhöhung der Phasensynchronisation deckt sich mit

den Ergebnissen aus der Korrelationsanalyse. Es zeigt sich auch hier eine Lateralisierung der NFB-Trainingseffekte auf die linke Seite.

### 5.5 Auswirkungen von NFB auf das Go/NoGo-Paradigma

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen von NFB auf exekutive Funktionen und Aufmerksamkeitsleistung untersucht. Es konnte bei gesunden Probanden keine signifikante Interaktion zwischen Intervention und Messzeitpunkt gefunden werden, weder innerhalb, noch außerhalb der MRT für die Reaktionszeit oder die Fehlerrate. Daher kann nicht von einer Verbesserung dieser Parameter durch NFB gegenüber Sham-NFB ausgegangen werden. Insgesamt war in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der Reaktionszeiten als Haupteffekt in der mANOVA zu beobachten, die am ehesten durch einen Trainingseffekt zu erklären ist. Für die Fehlerrate wurde kein signifikanter Haupteffekt beobachtet, allerdings zeigte sich sowohl für die Messungen innerhalb, als auch außerhalb der MRT eine Reduktion der Fehlerrate in der NFB-Gruppe. In der Sham-NFB Gruppe war ein Anstieg der Fehlerrate zu beobachten. Die Fehlerrate war in beiden Gruppen sehr gering, was darauf hindeutet, dass das eingesetzte Paradigma für gesunde, junge Patienten sehr leicht zu bewältigen war. Diese Ergebnisse stimmen mit dem fehlenden Nachweis einer Veränderung neurophysiologischer Parameter während der aufgabenbezogenen Untersuchungen überein. In der ereigniskorrelierten EEG-Auswertung zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der ERPs an den Mittellinienelektroden für die Komponenten N2 und P300, sowohl innerhalb, als auch außerhalb der MRT. Auch in der Analyse der aufgabenbezogenen fMRT konnten keine größeren Cluster, die eine Modulation der aufgabenbezogenen BOLD-Aktivität vermuten lassen, nachgewiesen werden.

Der fehlende Nachweis von Verhaltensänderungen kann bedeuten, dass das gewählte NFB-Paradigma möglicherweise keine Auswirkungen auf die Aufmerksamkeitsleistung hatte, es kommen aber auch noch andere Ursachen in Betracht (vgl. Limitationen). Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung konnte in mehreren Vorstudien eine Steigerung der kognitiven Performance und Aufmerksamkeit bei gesunden Teilnehmern nachgewiesen werden [228-231]. Auch mittels MRT-basierten rtNFB konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der kognitiven Performance über ein Training des FPN erzielt werden kann [232]. Keine der vorgenannten Studien basierte allerdings auf einem NFB-Training der Phasensynchronisation.

## 5.6 Klinische Relevanz

Die klinische Relevanz des „klassischen“ NFB in Form von frequenzspezifischem Training bestimmter Frequenzbänder (z.B. theta/beta) konnte für bestimmte psychiatrische Erkrankungen wie ADHS durch die längerfristige Verbesserung krankheitsassoziierter Symptome wie Hyperaktivität und Impulsivität im Vergleich zur Kontrollgruppe in Metaanalysen aufgezeigt werden [233]. Die Modulation der Phasensynchronisation und deren klinischer Relevanz ist dagegen noch weitgehend unverstanden. Für eine Reihe von psychiatrischen Erkrankungen konnten Veränderungen der Phasensynchronisation des EEG-Signals zwischen verschiedenen kortikalen Regionen aufgezeigt werden. Besonders bei Patienten mit ADHS, Depression oder Schizophrenie lassen sich diese Veränderungen nachweisen [81, 82, 234]. Auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit [235] oder neurologischen Erkrankungen wie Parkinson [236] konnten pathologische Alterationen der EEG-Phasensynchronisation nachgewiesen werden. Sollte sich in zukünftigen Untersuchungen bestätigen, dass eine Modulation der EEG-Phasensynchronisation verschiedener kortikaler Regionen mittels NFB möglich ist, könnte die untersuchte Methode als ergänzendes, nichtinvasives Therapieverfahren großes therapeutisches Potential bieten. Besonders davon profitieren könnten Patienten mit Einschränkungen der Aufmerksamkeitsleistung, wie sie häufig bei Patienten mit ADHS, Depressionen oder Schizophrenie, nach Schlaganfall, oder bei Multipler Sklerose beobachtet werden.

## 5.7 Limitationen und Ausblick

Insgesamt kann der vorliegenden Studie, wie vielen der momentan durchgeführten fMRT-Studien, trotz einer Stichprobe von 26 Teilnehmern nur eine relativ geringe statistische Teststärke (engl. underpowered) zugeordnet werden. Insbesondere durch die trotz EEG-Quellenlokalisation relativ ungenaue Ortsauflösung bei der Modulation der frontoparietalen Phasensynchronisation können die zu erwartenden Veränderungen durch das NFB nur bei sehr hohen Effektstärken mit der vorliegenden Anzahl an Teilnehmern zu einem statistisch signifikanten Ergebnis führen [237]. Der extreme finanzielle, technische und personelle Aufwand erlaubt in den meisten Fällen jedoch momentan keine größeren Fallzahlen in einer Einzelstudie.

Eine weitere Limitation neben der relativ geringen Teilnehmerzahl ist, dass das NFB-Training als einmalige Trainingseinheit durchgeführt wurde. Longitudinal angelegte Studien zeigen,

dass sich die Trainingseffekte des NFB bei wiederholter Anwendung verstärken und länger anhalten [227]. In einer longitudinalen Studie konnte beispielsweise gezeigt werden, dass wiederholtes NFB im unteren  $\beta$ -Band (12-15 Hz) zu einer verbesserten Gedächtnisleistung bei älteren, hospitalisierten Frauen führt [238]. Studien im Längsschnitt mit einer großen Anzahl von NFB-Trainingseinheiten wurden vor allem bei ADHS Patienten durchgeführt [239]. Hatte sich die Trainingseffekte in einem über mehrere Wochen andauernden Training konsolidiert, konnte auch nach 6 Monaten das langfristige Fortbestehen der behavioralen Veränderungen nachgewiesen werden [240].

Neben dem Nachweis einer signifikanteren Modulation des Ruhe-EEG und der Resting-State Netzwerke in der fMRT konnten im Wesentlichen keine statistisch signifikanten Verbesserungen bei der Durchführung der Go/NoGo-Aufgabe oder den aufgabenassoziierten neurophysiologischen Parametern beobachtet werden. Gründe für den fehlenden Nachweis der Wirksamkeit auf Verhaltensebene könnte die ggf. nicht ausreichende Effektstärke einer einmaligen Neurofeedbacksitzung sein. Eine unzureichende räumliche Lokalisation der Trainingsregionen könnte trotz EEG-Quellenlokalisierung zu einer unspezifischen Modulation angrenzender Hirnregionen geführt haben. Die geringe Fehlerquote der Teilnehmer in der Go/NoGo-Aufgabe deutet darauf hin, dass das Versuchsparadigma für gesunde, junge Probanden zu einfach gewählt worden sein könnte. Weiterhin ist zu diskutieren, ob Reaktionszeit und Inhibitionskontrolle im relativ einfachen Go/NoGo-Paradigma ein ideales Maß für die Aufmerksamkeitserhöhung darstellen. Eine mögliche Erklärung für das Fehlen eines Korrelates der detektierten Veränderungen auf Verhaltensebene wäre, dass das eingesetzte Testverfahren die Aufmerksamkeitskontrolle über komplexe visuell-räumliche Prozesse als kognitive Leistungsmarker nur unzureichend abdeckte. In einer Untersuchung zur tACS basierender Modulation der EEG-Phasensynchronisation des FPN wurde beispielsweise gezeigt, dass eine verstärkte Synchronisation innerhalb des FPN und damit einhergehende kognitive Verbesserungen erst bei anspruchsvolleren Testverfahren, wie dem 2-back, nicht jedoch bei einfachen Testverfahren, wie dem sog. Choice Reaction Time Test oder 1-back messbar wurden [241]. Dem komplexen Versuchsaufbau und der daraus resultierenden ohnehin langen Untersuchungsdauer geschuldet musste die Anzahl der Go- und NoGo-Stimuli jeweils eher geringgehalten werden. Obwohl sich typische ERP-Signalverläufe ergaben, könnte die geringe Anzahl an NoGo-Stimuli nicht für statistisch signifikante Effektstärken ausgereicht haben.

In der vorliegenden Studie wurde die Modulation der Phasensynchronisation nicht während des NFB-Trainings ausgewertet. Die Analyse von EEG-Magnitudenveränderungen und Synchronisation, sowie der Phasen-Amplituden-Kopplung während des Trainings könnten in zukünftigen Studien wichtige Zusatzinformationen über die Modulation der neurophysiologischen Parameter während des NFB-Trainings generieren.

Ein weiterer Kritikpunkt mag auch sein, dass die Studienkohorte aus gesunden und jungen Probanden bestand, daher ist ggf. eine Performancesteigerung schwieriger zu erreichen; allerdings kommt es auch in einer Kohorte gesunder Probanden aus verschiedensten Gründen zu Abweichungen von der Norm (z.B. Tageszeit, Stimmung, etc.). Weiterhin kann dieser Kritik dadurch begegnet werden, dass das NFB Paradigma adaptiv auf die Werte der frontoparietalen Phasensynchronisation des jeweiligen Probanden angepasst wurde.

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht, dass die Modulation der Phasensynchronisation und funktionellen Konnektivität in bestimmten Hirnregionen durch Neurofeedback möglich ist; dabei lässt sich jedoch keine direkte Auswirkung des gewählten NFB-Paradigmas auf die kognitive Performance und Aufmerksamkeitsleistung der gesunden Probanden erkennen. Welche Relevanz die Modulation neurophysiologischer Parameter für die Beeinflussung der Aufmerksamkeit und weiterer kognitiver Parameter hat, lässt sich nicht abschließend klären und muss in weiteren, longitudinalen Studien in größeren Kohorten untersucht werden. Auch die Spezifität der Modulationen sollte in zukünftigen Studien, z.B. durch verbesserte Algorithmen zur Quellenlokalisation erhöht werden. Nichtsdestotrotz stellt die aufgezeigte Modulation von Hirnaktivität einen Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen von NFB dar.

Das untersuchte NFB-Paradigma kann in der vorliegenden Pilotstudie kein ausreichendes Level an Evidenz für einen klinischen Einsatz erreichen. Dass eine Modulation neuronaler Aktivität über NFB prinzipiell möglich ist, muss als wahrscheinlich gelten, da dies auf multiplen Ebenen sowohl im Tierversuch, als auch beim Menschen bereits gezeigt werden konnte [7, 219]. Auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigte sich diese Annahme. Weitere randomisierte, kontrollierte und doppelverblindete Studien müssen zeigen, inwieweit NFB die Hoffnung auf ein nichtinvasives ergänzendes Therapieverfahren durch feedbackgesteuerte Selbstregulation der eigenen Hirnaktivität erfüllen kann.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

In vorausgegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Modulation der Hirnaktivität mittels EEG-Neurofeedback (NFB) möglich ist. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob gesunde Probanden die frontoparietale Phasensynchronisation im EEG über quellenlokalisiertes NFB erhöhen können. Im Fokus der Untersuchung stand die Evaluation der Fragen, welche Auswirkungen NFB auf die funktionelle Konnektivität und Magnitude in unterschiedlichen Frequenzbändern des EEG, sowie die funktionelle Konnektivität der Ruhenetzwerke in der fMRT hat. Darüber hinaus wurde untersucht, ob es durch NFB auf behavioraler Ebene zu einer Verbesserung der Aufmerksamkeitsleistung kommt. Dazu wurden Veränderungen der Reaktionsgeschwindigkeit und der Fehlerrate (Inhibitionskontrolle) in einer Go/NoGo-Aufgabe untersucht. Ergänzend wurden aufgabenbezogene fMRT und neurophysiologische Parameter in Form ereigniskorrelierter Potentiale (ERPs) im EEG erfasst. In Abgrenzung zu den meisten Voruntersuchungen wurde ein Interventionseffekteffekt im Vergleich zu einer Placebokontrolle (Sham-NFB) geprüft.

27 gesunde männliche Probanden absolvierten in einem Cross-over-Design mit Sham Kontrolle 31 min EEG-Neurofeedback-Training (8 Runden à 3 min, 1 min Pause zwischen den Runden). Das NFB-Paradigma bestand in einem bilateralen frontoparietalen Training der Phasensynchronisation im Frequenzband zwischen 8-15 Hz ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ -Band) quellenlokalisiert mittels sLORETA Algorithmus in den BA 7, 8, 9, 39 und 40. Die Rückmeldung der frontoparietalen Phasensynchronisation an den Probanden erfolgte über ein visuelles Feedbacksignal. Vor und nach NFB/Sham-NFB, sowie während der Durchführung der Go/NoGo-Aufgabe erfolgte eine simultane EEG-fMRT-Aufzeichnung im Ruhezustand. Das NFB/Sham-NFB unmittelbar flankierend erfolgte die Aufzeichnung eines weiteren Ruhe-EEGs und einer Go/NoGo-Aufgabe außerhalb der MRT. Um den Zusammenhang zwischen zeitlich hochaufgelösten dynamischen Potentialschwankungen des Ruhe-EEGs (frontoparietale Phasensynchronisation) und den räumlich hochaufgelösten Veränderungen der fMRT-BOLD-Fluktuationen darzustellen, wurden die simultan gemessenen Signalverläufe beider Modalitäten verglichen. Die Auswertung erfolgte für das frontoparietale Netzwerk in einer Korrelationsanalyse im prä-post Vergleich der Gruppen NFB und Sham-NFB.

In einer gemischten Varianzanalyse mit Messwiederholung konnte eine Überlegenheit der NFB-Intervention gegenüber dem Sham-NFB für den Trainingsparameter, die frontoparietale

Phasensynchronisation des Ruhe-EEGs im Frequenzband zwischen 8-15 Hz, für die linke Hemisphäre aufgezeigt werden. Für die rechte Hemisphäre konnte dieser Zusammenhang nicht signifikant nachgewiesen werden. Im Ruhe-EEG konnte als Hauptergebnis im prä-post Vergleich eine signifikante Erhöhung der Magnitude im  $\alpha 1$ -Frequenzband (8-10 Hz) rechts frontozentral nachgewiesen werden. Gleichzeitig war die Magnitude des hochfrequenten EEGs ( $\gamma$ -1 und  $\gamma$ -2 (30-70 Hz),  $\beta$ -3 (21-30 Hz) und  $\beta$ -1 (12-15 Hz), sowie des niederfrequenten EEGs ( $\delta$  (1-4 Hz)) auf Sensorebene signifikant verringert. Auf EEG-Quellebene zeigte sich für das FPN in der Kondition mit geschlossenen Augen eine signifikante Reduktion im  $\delta$ -Band und mit geöffneten Augen eine signifikante Erhöhung im  $\alpha 1$ -Frequenzband.

In der Analyse der funktionellen Konnektivität der in Ruhe gemessenen fMRT zeigten sich als Hauptergebnis im prä-post Vergleich für das FPN links temporal ein Cluster erhöhter funktioneller Konnektivität, sowie rechts frontal, links frontal, im anterioren Cingulum und der linken Insel Cluster reduzierter funktioneller Konnektivität. Für das DMN konnte rechts parietal ein Cluster erhöhter und im rechten Thalamus ein Cluster reduzierter funktioneller Konnektivität nachgewiesen werden. Nach Sham-NFB wurden keine signifikanten Konnektivitätsveränderungen beobachtet. Im direkten Vergleich zwischen NFB und Sham-Kondition zeigte sich als Hauptergebnis für das FPN ein großes Cluster erhöhter funktioneller Konnektivität in der NFB-Gruppe links fronto-parieto-occipital. In der Sham-NFB Gruppe wurde linksfrontal ein Cluster erhöhter funktioneller Konnektivität nachgewiesen.

Die Analyse der behavioralen Veränderungen zeigte keine signifikante Überlegenheit des NFB im Vergleich zum Sham-NFB, weder in der Reaktionsgeschwindigkeit, noch bei den falschen Reaktionen in der Go/NoGo-Aufgabe. Im Einklang mit diesem Ergebnis konnten auch in der Analyse des aufgabenbezogenen EEGs (ERP-Komponenten) und der aufgabenbezogenen fMRT (BOLD-Aktivität) keine signifikanten Unterschiede zwischen NFB und Sham-NFB aufgezeigt werden.

EEG-Phasensynchronisation und BOLD-Zeitserien waren im linken FPN vor NFB nicht signifikant positiv und nach NFB signifikant negativ korreliert. Vor und nach Sham-NFB blieb die Korrelation beider Parameter negativ.

Die Ergebnisse zeigen, dass mittels NFB eine Erhöhung der Phasensynchronisation im linken FPN erreicht werden kann, nicht jedoch durch Sham-NFB. Die NFB-Intervention führt zu einer Modulation sowohl der Magnitude des EEGs, als auch der Ruhenetze mit Betonung der linken Hemisphäre. Es kommt zu weitläufig verteilten Aktivitätsänderungen, auch über die

---

Trainingsregionen hinaus. Vor allem eine Verringerung der Magnitude des Delta-Bandes kann zusammen mit einer linksseitig und temporal erhöhten funktionellen Konnektivität des FPN in der Resting-State fMRT als Modulation aufmerksamkeitsassoziierter Aktivierungsmuster verstanden werden. Auch im Vergleich zwischen NFB und Sham-NFB wird deutlich, dass es durch NFB vor allem in parietalen Hirnregionen zu einer Erhöhung der funktionellen Konnektivität gekommen ist. Dieser Region wird eine wichtige Kontrollfunktion als Hubregion zwischen Aufmerksamkeitsnetzwerken zugeschrieben. Auf behavioraler Ebene zeigt sich in dieser Untersuchung keine Überlegenheit des NFB gegenüber der Sham-NFB. Longitudinale, Sham-kontrollierte Untersuchungen müssen in Zukunft zeigen, ob sich NFB als additives Therapieverfahren diverser pathologisch bedingter Hirnfunktionsstörungen etablieren kann.



## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Thibault, R.T., M. Lifshitz, and A. Raz, *The self-regulating brain and neurofeedback: Experimental science and clinical promise*. Cortex, 2016. **74**: p. 247-61.
2. Kamiya, J., *The first communications about operant conditioning of the EEG*. J. Neurother., 2011(15): p. 65-73.
3. Beatty, J., et al., *Operant control of occipital theta rhythm affects performance in a radar monitoring task*. Science, 1974. **183**(4127): p. 871-3.
4. Sitaram, R., et al., *Closed-loop brain training: the science of neurofeedback*. Nat Rev Neurosci, 2017. **18**(2): p. 86-100.
5. Fetz, E.E., *Operant conditioning of cortical unit activity*. Science, 1969. **163**(3870): p. 955-8.
6. Rosenfeld, J.P. and B.E. Hetzler, *Operant-controlled evoked responses: discrimination of conditioned and normally occurring components*. Science, 1973. **181**(4101): p. 767-70.
7. Schafer, R.J. and T. Moore, *Selective attention from voluntary control of neurons in prefrontal cortex*. Science, 2011. **332**(6037): p. 1568-71.
8. Clancy, K.B., et al., *Volitional modulation of optically recorded calcium signals during neuroprosthetic learning*. Nat Neurosci, 2014. **17**(6): p. 807-9.
9. Skinner, B.F., *The operational analysis of psychological terms*. Psychological Review, 1945. **52**(5): p. 270-277.
10. Hebb, D.O., *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. 2002: Taylor & Francis Group.
11. Cooke, S.F. and T.V. Bliss, *Plasticity in the human central nervous system*. Brain, 2006. **129**(Pt 7): p. 1659-73.
12. Cooke, S.F. and M.F. Bear, *Stimulus-selective response plasticity in the visual cortex: an assay for the assessment of pathophysiology and treatment of cognitive impairment associated with psychiatric disorders*. Biol Psychiatry, 2012. **71**(6): p. 487-95.
13. Pignatelli, M. and A. Bonci, *Role of Dopamine Neurons in Reward and Aversion: A Synaptic Plasticity Perspective*. Neuron, 2015. **86**(5): p. 1145-57.
14. Schultz, W., P. Dayan, and P.R. Montague, *A neural substrate of prediction and reward*. Science, 1997. **275**(5306): p. 1593-9.
15. Pearce, J.M. and G. Hall, *A model for Pavlovian learning: variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli*. Psychol Rev, 1980. **87**(6): p. 532-52.
16. Thibault, R.T. and A. Raz, *When can neurofeedback join the clinical armamentarium?* Lancet Psychiatry, 2016. **3**(6): p. 497-8.
17. Arns, M., H. Heinrich, and U. Strehl, *Evaluation of neurofeedback in ADHD: the long and winding road*. Biol Psychol, 2014. **95**: p. 108-15.
18. Poil, S.S., et al., *Age dependent electroencephalographic changes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)*. Clin Neurophysiol, 2014. **125**(8): p. 1626-38.
19. Janssen, T.W., et al., *A randomized controlled trial into the effects of neurofeedback, methylphenidate, and physical activity on EEG power spectra in children with ADHD*. J Child Psychol Psychiatry, 2016. **57**(5): p. 633-44.
20. Tan, G., et al., *Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy*. Clin EEG Neurosci, 2009. **40**(3): p. 173-9.
21. Lackner, N., et al., *The Effectiveness of Visual Short-Time Neurofeedback on Brain Activity and Clinical Characteristics in Alcohol Use Disorders: Practical Issues and Results*. Clin EEG Neurosci, 2016. **47**(3): p. 188-95.
22. Hartmann, T., et al., *The effects of neurofeedback on oscillatory processes related to tinnitus*. Brain Topogr, 2014. **27**(1): p. 149-57.
23. Naros, G., et al., *Reinforcement learning of self-regulated sensorimotor beta-oscillations improves motor performance*. Neuroimage, 2016. **134**: p. 142-52.
24. Peeters, F., et al., *Neurofeedback as a treatment for major depressive disorder--a pilot study*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e91837.
25. Gruzeliier, J.H., *EEG-neurofeedback for optimising performance. III: a review of methodological and theoretical considerations*. Neurosci Biobehav Rev, 2014. **44**: p. 159-82.
26. Thibault, R.T., et al., *Neurofeedback, Self-Regulation, and Brain Imaging: Clinical Science and Fad in the Service of Mental Disorders*. (1423-0348 (Electronic)).
27. Thibault, R.T., et al., *Neurofeedback, Self-Regulation, and Brain Imaging: Clinical Science and Fad in the Service of Mental Disorders*. Psychother Psychosom, 2015. **84**(4): p. 193-207.

28. Schabus, M., et al., *Better than sham? A double-blind placebo-controlled neurofeedback study in primary insomnia*. *Brain*, 2017. **140**(4): p. 1041-1052.
29. Schonenberg, M., et al., *Neurofeedback, sham neurofeedback, and cognitive-behavioural group therapy in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a triple-blind, randomised, controlled trial*. *Lancet Psychiatry*, 2017. **4**(9): p. 673-684.
30. Thibault, R.T., M. Lifshitz, and A. Raz, *The climate of neurofeedback: scientific rigour and the perils of ideology*. *Brain*, 2017.
31. Micoulaud-Franchi, J.A. and T. Fovet, *Neurofeedback: time needed for a promising non-pharmacological therapeutic method*. *Lancet Psychiatry*, 2016. **3**(9): p. e16.
32. Ernst Niedermeyer, F.L.d.S., *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Sixth edition ed, ed. D.L.d.S. Schomer, Fernando H. Lopes. 2011: Lippincott Williams & Wilkins.
33. Lopes da Silva, F., *EEG - fMRI: Physiological Basis, Technique, and Applications*, ed. C.M.L. Lemieux. 2010, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
34. Olejniczak, P., *Neurophysiologic basis of EEG*. *J Clin Neurophysiol*, 2006. **23**(3): p. 186-9.
35. Buzsáki, G., C.A. Anastassiou, and C. Koch, *The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes*. *Nat Rev Neurosci*, 2012. **13**(6): p. 407-20.
36. Zschocke, S. and H.K. Kursawe, *Klinische Elektroenzephalographie*. 2012, Berlin [u.a.]: Springer. XIII, 656 S. .
37. Nunez, P.L. and R. Srinivasan, *Electric fields of the brain*. 2006, Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press. XVI, 611 S. .
38. Pascual-Marqui, R.D., *Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details*. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2002. **24 Suppl D**: p. 5-12.
39. Mathalon, D.H. and V.S. Sohal, *Neural Oscillations and Synchrony in Brain Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders: It's About Time*. *JAMA Psychiatry*, 2015. **72**(8): p. 840-4.
40. Buzsáki, G., *Rhythms of the brain*. 2006, New York: Oxford Univ. Press. XIV, 448 S.
41. Roach, B.J. and D.H. Mathalon, *Event-related EEG time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia*. *Schizophr Bull*, 2008. **34**(5): p. 907-26.
42. Lachaux, J.P., et al., *Measuring phase synchrony in brain signals*. *Hum Brain Mapp*, 1999. **8**(4): p. 194-208.
43. Womelsdorf, T., et al., *Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization*. *Science*, 2007. **316**(5831): p. 1609-12.
44. Siegel, M., T.H. Donner, and A.K. Engel, *Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions*. *Nat Rev Neurosci*, 2012. **13**(2): p. 121-34.
45. Haegens, S., et al., *alpha-Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. **108**(48): p. 19377-82.
46. Mathewson, K.E., et al., *Pulsed out of awareness: EEG alpha oscillations represent a pulsed-inhibition of ongoing cortical processing*. *Front Psychol*, 2011. **2**: p. 99.
47. Romei, V., et al., *Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas*. *Cereb Cortex*, 2008. **18**(9): p. 2010-8.
48. Busch, N.A., J. Dubois, and R. VanRullen, *The phase of ongoing EEG oscillations predicts visual perception*. *J Neurosci*, 2009. **29**(24): p. 7869-76.
49. Palva, J.M., et al., *Neuronal synchrony reveals working memory networks and predicts individual memory capacity*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. **107**(16): p. 7580-5.
50. Sadaghiani, S. and A. Kleinschmidt, *Brain Networks and alpha-Oscillations: Structural and Functional Foundations of Cognitive Control*. *Trends Cogn Sci*, 2016. **20**(11): p. 805-817.
51. Spaak, E., F.P. de Lange, and O. Jensen, *Local entrainment of alpha oscillations by visual stimuli causes cyclic modulation of perception*. *J Neurosci*, 2014. **34**(10): p. 3536-44.
52. Romei, V., J. Gross, and G. Thut, *On the role of prestimulus alpha rhythms over occipito-parietal areas in visual input regulation: correlation or causation?* *J Neurosci*, 2010. **30**(25): p. 8692-7.
53. van Schouwenburg, M.R., T.P. Zanto, and A. Gazzaley, *Spatial Attention and the Effects of Frontoparietal Alpha Band Stimulation*. *Front Hum Neurosci*, 2016. **10**: p. 658.
54. Luck, S.J., *An introduction to the event-related potential technique*. 2005, Cambridge, Mass. [u.a.]: MIT Press. XII, 374 S. .
55. Luck, S.J., G.F. Woodman, and E.K. Vogel, *Event-related potential studies of attention*. *Trends Cogn Sci*, 2000. **4**(11): p. 432-440.
56. Herrmann, C.S. and R.T. Knight, *Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2001. **25**(6): p. 465-76.

57. Simson, R., H.G. Vaughan, Jr., and W. Ritter, *The scalp topography of potentials in auditory and visual Go/NoGo tasks*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1977. **43**(6): p. 864-75.
58. Polich, J., *Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b*. *Clin Neurophysiol*, 2007. **118**(10): p. 2128-48.
59. Sutton, S., et al., *Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty*. *Science*, 1965. **150**(3700): p. 1187-8.
60. Polich, J. and T. Bondurant, *P300 sequence effects, probability, and interstimulus interval*. *Physiol Behav*, 1997. **61**(6): p. 843-9.
61. Rogers, R.L., et al., *Visual evoked magnetic fields reveal activity in the superior temporal sulcus*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993. **86**(5): p. 344-7.
62. Goto, Y., M.G. Brigell, and L. Parmeggiani, *Dipole-modeling of the visual evoked P300*. *J Psychosom Res*, 1996. **41**(1): p. 71-9.
63. Huster, R.J., et al., *Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions*. *Int J Psychophysiol*, 2013. **87**(3): p. 217-33.
64. Karch, S., et al., *Influence of trait anxiety on inhibitory control in alcohol-dependent patients: simultaneous acquisition of ERPs and BOLD responses*. *J Psychiatr Res*, 2008. **42**(9): p. 734-45.
65. Randall, W.M. and J.L. Smith, *Conflict and inhibition in the cued-Go/NoGo task*. *Clin Neurophysiol*, 2011. **122**(12): p. 2400-7.
66. Donkers, F.C. and G.J. van Boxtel, *The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition*. *Brain Cogn*, 2004. **56**(2): p. 165-76.
67. Dong, G., et al., *Is N2 associated with successful suppression of behavior responses in impulse control processes?* *Neuroreport*, 2009. **20**(6): p. 537-42.
68. Bokura, H., S. Yamaguchi, and S. Kobayashi, *Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task*. *Clin Neurophysiol*, 2001. **112**(12): p. 2224-32.
69. Kropotov, J.D., et al., *Dissociating action inhibition, conflict monitoring and sensory mismatch into independent components of event related potentials in GO/NOGO task*. *Neuroimage*, 2011. **57**(2): p. 565-75.
70. Falkenstein, M., J. Hoormann, and J. Hohnsbein, *ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition*. *Acta Psychol (Amst)*, 1999. **101**(2-3): p. 267-91.
71. Folstein, J.R., C. Van Petten, and S.A. Rose, *Novelty and conflict in the categorization of complex stimuli*. *Psychophysiology*, 2008. **45**(3): p. 467-79.
72. Huster, R.J., et al., *Multimodal imaging of functional networks and event-related potentials in performance monitoring*. *Neuroimage*, 2011. **56**(3): p. 1588-97.
73. Rommel, A.S., et al., *Association of Preterm Birth With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Like and Wider-Ranging Neurophysiological Impairments of Attention and Inhibition*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017. **56**(1): p. 40-50.
74. Woltering, S., et al., *Neurophysiological differences in inhibitory control between adults with ADHD and their peers*. *Neuropsychologia*, 2013. **51**(10): p. 1888-95.
75. Lopez Zunini, R.A., et al., *P300 amplitude alterations during inhibitory control in persons with Mild Cognitive Impairment*. *Brain Res*, 2016. **1646**: p. 241-8.
76. Papaliagkas, V.T., et al., *Cognitive event-related potentials: longitudinal changes in mild cognitive impairment*. *Clin Neurophysiol*, 2011. **122**(7): p. 1322-6.
77. Grane, V.A., et al., *ERP Correlates of Proactive and Reactive Cognitive Control in Treatment-Naive Adult ADHD*. *PLoS One*, 2016. **11**(7): p. e0159833.
78. De Blasio, F.M. and R.J. Barry, *Prestimulus alpha and beta determinants of ERP responses in the Go/NoGo task*. *Int J Psychophysiol*, 2013. **89**(1): p. 9-17.
79. Othmer, S., *Chapter 1 - Neuromodulation technologies: An attempt at classification A2 - Abarbanel, Thomas H. BudzynskiHelen Kogan BudzynskiJames R. EvansAndrew*, in *Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback (Second Edition)*. 2009, Academic Press: San Diego. p. 1-27.
80. Sacchet, M.D., et al., *Volitional control of neuromagnetic coherence*. *Front Neurosci*, 2012. **6**: p. 189.
81. Barry, R.J., et al., *EEG coherence and symptom profiles of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. *Clin Neurophysiol*, 2011. **122**(7): p. 1327-32.
82. Uhlhaas, P.J. and W. Singer, *Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia*. *Nat Rev Neurosci*, 2010. **11**(2): p. 100-13.
83. Kastner, S. and L.G. Ungerleider, *Mechanisms of visual attention in the human cortex*. *Annu Rev Neurosci*, 2000. **23**: p. 315-41.
84. Buschman, T.J. and E.K. Miller, *Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices*. *Science*, 2007. **315**(5820): p. 1860-2.
85. Phillips, S. and Y. Takeda, *Greater frontal-parietal synchrony at low gamma-band frequencies for inefficient than efficient visual search in human EEG*. *Int J Psychophysiol*, 2009. **73**(3): p. 350-4.

86. Elmaoğlu, M. and A. Çelik, *MRI Handbook: MR Physics, Patient Positioning, and Protocols*. 2011: Springer New York.
87. Lee, N. and T. Hyeon, *Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents*. Chem Soc Rev, 2012. **41**(7): p. 2575-89.
88. Edelman, R.R., *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. 2006: Saunders Elsevier.
89. Weishaupt, D., et al., *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 2009: Springer Berlin Heidelberg.
90. Ogawa, S., et al., *Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields*. Magn Reson Med, 1990. **14**(1): p. 68-78.
91. Schneider, F., *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, in *SpringerLink : Bücher*, G.R. Fink and G.R.F. herausgegeben von Frank Schneider, Editors. 2013, Springer: Berlin Heidelberg. p. Online-Ressource (XX, 827 S. 591 Abb. in Farbe, digital).
92. Logothetis, N.K., et al., *Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal*. Nature, 2001. **412**(6843): p. 150-7.
93. Buxton, R.B., *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques*. 2009: Cambridge University Press.
94. Raichle, M.E., *Two views of brain function*. Trends Cogn Sci, 2010. **14**(4): p. 180-90.
95. Raichle, M.E. and A.Z. Snyder, *A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea*. Neuroimage, 2007. **37**(4): p. 1083-90; discussion 1097-9.
96. Biswal, B., et al., *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI*. Magn Reson Med, 1995. **34**(4): p. 537-41.
97. Shulman, G.L., et al., *Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex*. J Cogn Neurosci, 1997. **9**(5): p. 648-63.
98. Binder, J.R., et al., *Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study*. J Cogn Neurosci, 1999. **11**(1): p. 80-95.
99. Raichle, M.E., et al., *A default mode of brain function*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(2): p. 676-82.
100. Greicius, M.D., et al., *Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(1): p. 253-8.
101. Christoff, K., et al., *Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(21): p. 8719-24.
102. Fox, M.D., et al., *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(27): p. 9673-8.
103. Raichle, M.E., *The restless brain*. Brain Connect, 2011. **1**(1): p. 3-12.
104. Fox, M.D., et al., *Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(26): p. 10046-51.
105. Fox, M.D. and M.E. Raichle, *Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging*. Nat Rev Neurosci, 2007. **8**(9): p. 700-11.
106. Hlinka, J., et al., *Slow EEG pattern predicts reduced intrinsic functional connectivity in the default mode network: an inter-subject analysis*. Neuroimage, 2010. **53**(1): p. 239-46.
107. Mohan, A., et al., *The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review*. Yale J Biol Med, 2016. **89**(1): p. 49-57.
108. Kaiser, R.H., et al., *Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity*. JAMA Psychiatry, 2015. **72**(6): p. 603-11.
109. Li, H.J., et al., *Toward systems neuroscience in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 75 fMRI studies*. Hum Brain Mapp, 2015. **36**(3): p. 1217-32.
110. Sheffield, J.M. and D.M. Barch, *Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia*. Neurosci Biobehav Rev, 2016. **61**: p. 108-20.
111. Posner, J., C. Park, and Z. Wang, *Connecting the dots: a review of resting connectivity MRI studies in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Neuropsychol Rev, 2014. **24**(1): p. 3-15.
112. Beckmann, C.F., *Modelling with independent components*. Neuroimage, 2012. **62**(2): p. 891-901.
113. Calhoun, V.D., J. Liu, and T. Adali, *A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data*. Neuroimage, 2009. **45**(1 Suppl): p. S163-72.
114. Cole, D.M., S.M. Smith, and C.F. Beckmann, *Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data*. Front Syst Neurosci, 2010. **4**: p. 8.
115. Dosenbach, N.U., et al., *Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(26): p. 11073-8.
116. Sadaghiani, S., et al., *alpha-band phase synchrony is related to activity in the fronto-parietal adaptive control network*. J Neurosci, 2012. **32**(41): p. 14305-10.

117. Huster, R.J., et al., *Methods for simultaneous EEG-fMRI: an introductory review*. J Neurosci, 2012. **32**(18): p. 6053-60.
118. Reese, B., U. Habel, and I. Neuner, [*Simultaneous EEG-fMRI measurements: insights in applications and challenges*]. Nervenarzt, 2014. **85**(6): p. 671-9.
119. Debener, S., et al., *Improved quality of auditory event-related potentials recorded simultaneously with 3-T fMRI: removal of the ballistocardiogram artefact*. Neuroimage, 2007. **34**(2): p. 587-97.
120. Laufs, H., et al., *Where the BOLD signal goes when alpha EEG leaves*. Neuroimage, 2006. **31**(4): p. 1408-18.
121. Yuan, H., et al., *Negative covariation between task-related responses in alpha/beta-band activity and BOLD in human sensorimotor cortex: an EEG and fMRI study of motor imagery and movements*. Neuroimage, 2010. **49**(3): p. 2596-606.
122. Pascual-Marqui, R.D., C.M. Michel, and D. Lehmann, *Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain*. Int J Psychophysiol, 1994. **18**(1): p. 49-65.
123. Thatcher, R.W. and J.F. Lubar, *Z Score Neurofeedback: Clinical Applications*. 2014: Elsevier Science.
124. Jasper, H., *Progress and problems in brain research*. J Mt Sinai Hosp N Y, 1958. **25**(3): p. 244-53.
125. Mulert, C. and L. Lemieux, *EEG - fMRI: Physiological Basis, Technique, and Applications*. 2009: Springer Berlin Heidelberg.
126. Allen, P.J., O. Josephs, and R. Turner, *A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI*. Neuroimage, 2000. **12**(2): p. 230-9.
127. Mullinger, K.J., J. Havenhand, and R. Bowtell, *Identifying the sources of the pulse artefact in EEG recordings made inside an MR scanner*. Neuroimage, 2013. **71**: p. 75-83.
128. Tadel, F., et al., *Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis*. Comput Intell Neurosci, 2011. **2011**: p. 879716.
129. Hallez, H., et al., *Review on solving the forward problem in EEG source analysis*. J Neuroeng Rehabil, 2007. **4**: p. 46.
130. Gramfort, A., et al., *OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics*. Biomed Eng Online, 2010. **9**: p. 45.
131. Bruns, A., *Fourier-, Hilbert- and wavelet-based signal analysis: are they really different approaches?* J Neurosci Methods, 2004. **137**(2): p. 321-32.
132. Saad, Z., *Hilbert Transform*, in *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. 2006, John Wiley & Sons, Inc.
133. Pascual-Marqui, R.D., et al., *Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography*. Philos Trans A Math Phys Eng Sci, 2011. **369**(1952): p. 3768-84.
134. Smith, S.M., *Fast robust automated brain extraction*. Hum Brain Mapp, 2002. **17**(3): p. 143-55.
135. Mazziotta, J., et al., *A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM)*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2001. **356**(1412): p. 1293-322.
136. Jenkinson, M., et al., *Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images*. Neuroimage, 2002. **17**(2): p. 825-41.
137. Cox, R.W., *AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages*. Comput Biomed Res, 1996. **29**(3): p. 162-73.
138. Dale, A.M., B. Fischl, and M.I. Sereno, *Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction*. Neuroimage, 1999. **9**(2): p. 179-94.
139. Avants, B.B., et al., *Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain*. Med Image Anal, 2008. **12**(1): p. 26-41.
140. Biswal, B.B., et al., *Toward discovery science of human brain function*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(10): p. 4734-9.
141. Laird, A.R., et al., *Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks*. J Cogn Neurosci, 2011. **23**(12): p. 4022-37.
142. Beckmann, C.F. and S.M. Smith, *Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging*. IEEE Trans Med Imaging, 2004. **23**(2): p. 137-52.
143. Damoiseaux, J.S., et al., *Consistent resting-state networks across healthy subjects*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(37): p. 13848-53.
144. Vincent, J.L., et al., *Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain*. Nature, 2007. **447**(7140): p. 83-6.
145. Cordes, D., et al., *Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(7): p. 1326-33.
146. De Martino, F., et al., *Classification of fMRI independent components using IC-fingerprints and support vector machine classifiers*. Neuroimage, 2007. **34**(1): p. 177-94.
147. Nickerson, L.D., et al., *Using Dual Regression to Investigate Network Shape and Amplitude in Functional Connectivity Analyses*. Front Neurosci, 2017. **11**: p. 115.

148. Filippini, N., et al., *Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(17): p. 7209-14.
149. Zuo, X.N., et al., *The oscillating brain: complex and reliable*. Neuroimage, 2010. **49**(2): p. 1432-45.
150. Winkler, A.M., et al., *Permutation inference for the general linear model*. Neuroimage, 2014. **92**: p. 381-97.
151. Smith, S.M. and T.E. Nichols, *Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference*. Neuroimage, 2009. **44**(1): p. 83-98.
152. Buxton, R.B., et al., *Modeling the hemodynamic response to brain activation*. Neuroimage, 2004. **23 Suppl 1**: p. S220-33.
153. Cohen, M.S., *Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods*. Neuroimage, 1997. **6**(2): p. 93-103.
154. Smith, S.M., et al., *Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(31): p. 13040-5.
155. Lumley, T., et al., *The importance of the normality assumption in large public health data sets*. Annu Rev Public Health, 2002. **23**: p. 151-69.
156. Brookes, M.J., et al., *Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(40): p. 16783-8.
157. Mantini, D., et al., *Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(32): p. 13170-5.
158. Buckner, R.L., J.R. Andrews-Hanna, and D.L. Schacter, *The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1124**: p. 1-38.
159. Schultz, D.H. and M.W. Cole, *Integrated Brain Network Architecture Supports Cognitive Task Performance*. Neuron, 2016. **92**(2): p. 278-279.
160. Kramer, U.M., et al., *The role of the lateral prefrontal cortex in inhibitory motor control*. Cortex, 2013. **49**(3): p. 837-49.
161. Kenner, N.M., et al., *Inhibitory motor control in response stopping and response switching*. J Neurosci, 2010. **30**(25): p. 8512-8.
162. Serrien, D.J. and M.M. Sovijarvi-Spape, *Cognitive control of response inhibition and switching: hemispheric lateralization and hand preference*. Brain Cogn, 2013. **82**(3): p. 283-90.
163. Lobier, M., J.M. Palva, and S. Palva, *High-alpha band synchronization across frontal, parietal and visual cortex mediates behavioral and neuronal effects of visuospatial attention*. Neuroimage, 2018. **165**: p. 222-237.
164. Hsueh, J.J., et al., *Neurofeedback training of EEG alpha rhythm enhances episodic and working memory*. Hum Brain Mapp, 2016. **37**(7): p. 2662-75.
165. Bazanova, O.M., E.M. Mernaya, and M.B. Shtark, *Biofeedback in psychomotor training. Electrophysiological basis*. Neurosci Behav Physiol, 2009. **39**(5): p. 437-47.
166. Zoefel, B., R.J. Huster, and C.S. Herrmann, *Neurofeedback training of the upper alpha frequency band in EEG improves cognitive performance*. Neuroimage, 2011. **54**(2): p. 1427-31.
167. Hanslmayr, S., et al., *Increasing individual upper alpha power by neurofeedback improves cognitive performance in human subjects*. Appl Psychophysiol Biofeedback, 2005. **30**(1): p. 1-10.
168. Hammer, E.M., et al., *Psychological predictors of SMR-BCI performance*. Biol Psychol, 2012. **89**(1): p. 80-6.
169. Zhang, T., et al., *Structural and functional correlates of motor imagery BCI performance: Insights from the patterns of fronto-parietal attention network*. Neuroimage, 2016. **134**: p. 475-485.
170. Wan, F., et al., *Resting alpha activity predicts learning ability in alpha neurofeedback*. Front Hum Neurosci, 2014. **8**: p. 500.
171. Kober, S.E., et al., *Learning to modulate one's own brain activity: the effect of spontaneous mental strategies*. Front Hum Neurosci, 2013. **7**: p. 695.
172. Klimesch, W., P. Sauseng, and S. Hanslmayr, *EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis*. Brain Res Rev, 2007. **53**(1): p. 63-88.
173. Ergenoglu, T., et al., *Alpha rhythm of the EEG modulates visual detection performance in humans*. Brain Res Cogn Brain Res, 2004. **20**(3): p. 376-83.
174. Hanslmayr, S., et al., *Visual discrimination performance is related to decreased alpha amplitude but increased phase locking*. Neurosci Lett, 2005. **375**(1): p. 64-8.
175. Klimesch, W., *alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information*. Trends Cogn Sci, 2012. **16**(12): p. 606-17.
176. Dang-Vu, T.T., et al., *Spontaneous neural activity during human slow wave sleep*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(39): p. 15160-5.
177. Barry, R.J., et al., *Resting-state EEG gamma activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Clin Neurophysiol, 2010. **121**(11): p. 1871-7.

178. Rudo-Hutt, A.S., *Electroencephalography and externalizing behavior: a meta-analysis*. Biol Psychol, 2015. **105**: p. 1-19.
179. Bates, A.T., et al., *Low-frequency EEG oscillations associated with information processing in schizophrenia*. Schizophr Res, 2009. **115**(2-3): p. 222-30.
180. Babiloni, C., et al., *Directionality of EEG synchronization in Alzheimer's disease subjects*. Neurobiol Aging, 2009. **30**(1): p. 93-102.
181. Saletu, B., P. Anderer, and G.M. Saletu-Zyhlarz, *EEG topography and tomography (LORETA) in diagnosis and pharmacotherapy of depression*. Clin EEG Neurosci, 2010. **41**(4): p. 203-10.
182. Knyazev, G.G., *EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes*. Neurosci Biobehav Rev, 2012. **36**(1): p. 677-95.
183. Ray, S. and J.H. Maunsell, *Do gamma oscillations play a role in cerebral cortex?* Trends Cogn Sci, 2015. **19**(2): p. 78-85.
184. Bauer, M., et al., *Tactile spatial attention enhances gamma-band activity in somatosensory cortex and reduces low-frequency activity in parieto-occipital areas*. J Neurosci, 2006. **26**(2): p. 490-501.
185. Ray, S., et al., *High-frequency gamma activity (80-150Hz) is increased in human cortex during selective attention*. Clin Neurophysiol, 2008. **119**(1): p. 116-33.
186. Sedley, W. and M.O. Cunningham, *Do cortical gamma oscillations promote or suppress perception? An under-asked question with an over-assumed answer*. Front Hum Neurosci, 2013. **7**: p. 595.
187. Galow, L.V., et al., *Energy substrates that fuel fast neuronal network oscillations*. Front Neurosci, 2014. **8**: p. 398.
188. Yuval-Greenberg, S., et al., *Transient induced gamma-band response in EEG as a manifestation of miniature saccades*. Neuron, 2008. **58**(3): p. 429-41.
189. Whitham, E.M., et al., *Scalp electrical recording during paralysis: quantitative evidence that EEG frequencies above 20 Hz are contaminated by EMG*. Clin Neurophysiol, 2007. **118**(8): p. 1877-88.
190. Hillard, B., et al., *Neurofeedback training aimed to improve focused attention and alertness in children with ADHD: a study of relative power of EEG rhythms using custom-made software application*. Clin EEG Neurosci, 2013. **44**(3): p. 193-202.
191. Cohen, M.X., *Assessing transient cross-frequency coupling in EEG data*. J Neurosci Methods, 2008. **168**(2): p. 494-9.
192. Ros, T., et al., *Tuning pathological brain oscillations with neurofeedback: a systems neuroscience framework*. Front Hum Neurosci, 2014. **8**: p. 1008.
193. Ros, T., et al., *Neurofeedback Tunes Scale-Free Dynamics in Spontaneous Brain Activity*. Cereb Cortex, 2017. **27**(10): p. 4911-4922.
194. D'Esposito, M., et al., *The neural basis of the central executive system of working memory*. Nature, 1995. **378**(6554): p. 279-81.
195. Volle, E., et al., *The functional architecture of the left posterior and lateral prefrontal cortex in humans*. Cereb Cortex, 2008. **18**(10): p. 2460-9.
196. Martin-Signes, M., P.M. Paz-Alonso, and A.B. Chica, *Connectivity of Frontoparietal Regions Reveals Executive Attention and Consciousness Interactions*. Cereb Cortex, 2018.
197. Lewis, C.M., et al., *Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(41): p. 17558-63.
198. Davey, J., et al., *Exploring the role of the posterior middle temporal gyrus in semantic cognition: Integration of anterior temporal lobe with executive processes*. Neuroimage, 2016. **137**: p. 165-177.
199. Wei, T., et al., *Predicting conceptual processing capacity from spontaneous neuronal activity of the left middle temporal gyrus*. J Neurosci, 2012. **32**(2): p. 481-9.
200. Hahn, B., T.J. Ross, and E.A. Stein, *Cingulate activation increases dynamically with response speed under stimulus unpredictability*. Cereb Cortex, 2007. **17**(7): p. 1664-71.
201. Leech, R. and D.J. Sharp, *The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease*. Brain, 2014. **137**(Pt 1): p. 12-32.
202. Leech, R., R. Braga, and D.J. Sharp, *Echoes of the brain within the posterior cingulate cortex*. J Neurosci, 2012. **32**(1): p. 215-22.
203. Barber, A.D., et al., *Effects of working memory demand on neural mechanisms of motor response selection and control*. J Cogn Neurosci, 2013. **25**(8): p. 1235-48.
204. Reed, C.L., S. Shoham, and E. Halgren, *Neural substrates of tactile object recognition: an fMRI study*. Hum Brain Mapp, 2004. **21**(4): p. 236-46.
205. Hampson, M., et al., *Brain connectivity related to working memory performance*. J Neurosci, 2006. **26**(51): p. 13338-43.
206. Liska, A., et al., *Functional connectivity hubs of the mouse brain*. Neuroimage, 2015. **115**: p. 281-91.
207. Power, J.D., et al., *Functional network organization of the human brain*. Neuron, 2011. **72**(4): p. 665-78.

208. Hwang, K., et al., *The Human Thalamus Is an Integrative Hub for Functional Brain Networks*. J Neurosci, 2017. **37**(23): p. 5594-5607.
209. Ojemann, J.G., et al., *Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts*. Neuroimage, 1997. **6**(3): p. 156-67.
210. Ptak, R., *The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment*. Neuroscientist, 2012. **18**(5): p. 502-15.
211. Bálint, D.R., *Seelenlähmung des "Schauens", optische Ataxie, räumliche Störung der Aufmerksamkeit*. pp. 51-66. European Neurology, 1909. **25**(1): p. 51-66.
212. Zanto, T.P., et al., *Causal role of the prefrontal cortex in top-down modulation of visual processing and working memory*. Nat Neurosci, 2011. **14**(5): p. 656-61.
213. Doesburg, S.M., et al., *From local inhibition to long-range integration: a functional dissociation of alpha-band synchronization across cortical scales in visuospatial attention*. Brain Res, 2009. **1303**: p. 97-110.
214. Miller, E.K. and J.D. Cohen, *An integrative theory of prefrontal cortex function*. Annu Rev Neurosci, 2001. **24**: p. 167-202.
215. Koechlin, E., *Prefrontal executive function and adaptive behavior in complex environments*. Curr Opin Neurobiol, 2016. **37**: p. 1-6.
216. Lui, F., et al., *Neural bases of conditioned placebo analgesia*. Pain, 2010. **151**(3): p. 816-24.
217. Schenk, L.A., et al., *Suppression of Striatal Prediction Errors by the Prefrontal Cortex in Placebo Hypoalgesia*. J Neurosci, 2017. **37**(40): p. 9715-9723.
218. Ninaus, M., et al., *Neural substrates of cognitive control under the belief of getting neurofeedback training*. Front Hum Neurosci, 2013. **7**: p. 914.
219. Ros, T., et al., *Mind over chatter: plastic up-regulation of the fMRI salience network directly after EEG neurofeedback*. Neuroimage, 2013. **65**: p. 324-35.
220. Rubia, K., et al., *Functional connectivity changes associated with fMRI neurofeedback of right inferior frontal cortex in adolescents with ADHD*. Neuroimage, 2018. **188**: p. 43-58.
221. Orlov, N.D., et al., *Real-time fMRI neurofeedback to down-regulate superior temporal gyrus activity in patients with schizophrenia and auditory hallucinations: a proof-of-concept study*. Transl Psychiatry, 2018. **8**(1): p. 46.
222. Karch, S., et al., *Modulation of Craving Related Brain Responses Using Real-Time fMRI in Patients with Alcohol Use Disorder*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0133034.
223. Fetz, E.E., *Operant conditioning of cortical unit activity*. (0036-8075 (Print)).
224. Jackson, A., J. Mavoori, and E.E. Fetz, *Long-term motor cortex plasticity induced by an electronic neural implant*. Nature, 2006. **444**(7115): p. 56-60.
225. Koralek, A.C., et al., *Corticostriatal plasticity is necessary for learning intentional neuroprosthetic skills*. Nature, 2012. **483**(7389): p. 331-5.
226. Ros, T., et al., *Endogenous control of waking brain rhythms induces neuroplasticity in humans*. Eur J Neurosci, 2010. **31**(4): p. 770-8.
227. Engelbregt, H.J., et al., *Short and long-term effects of sham-controlled prefrontal EEG-neurofeedback training in healthy subjects*. Clin Neurophysiol, 2016. **127**(4): p. 1931-7.
228. Vernon, D., et al., *The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance*. Int J Psychophysiol, 2003. **47**(1): p. 75-85.
229. Egner, T. and J.H. Gruzelier, *Learned self-regulation of EEG frequency components affects attention and event-related brain potentials in humans*. Neuroreport, 2001. **12**(18): p. 4155-9.
230. Gruzelier, J.H., et al., *Beneficial outcome from EEG-neurofeedback on creative music performance, attention and well-being in school children*. Biol Psychol, 2014. **95**: p. 86-95.
231. Egner, T. and J.H. Gruzelier, *EEG biofeedback of low beta band components: frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials*. Clin Neurophysiol, 2004. **115**(1): p. 131-9.
232. deBettencourt, M.T., et al., *Closed-loop training of attention with real-time brain imaging*. Nat Neurosci, 2015. **18**(3): p. 470-5.
233. Van Doren, J., et al., *Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2018.
234. Knott, V., et al., *EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression*. Psychiatry Res, 2001. **106**(2): p. 123-40.
235. Stam, C.J., et al., *Disturbed fluctuations of resting state EEG synchronization in Alzheimer's disease*. Clin Neurophysiol, 2005. **116**(3): p. 708-15.
236. Moazami-Goudarzi, M., et al., *Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients*. Neuroimage, 2008. **41**(3): p. 985-97.
237. Cremers, H.R., T.D. Wager, and T. Yarkoni, *The relation between statistical power and inference in fMRI*. PLoS One, 2017. **12**(11): p. e0184923.



- 
238. Van Eijk, L., et al., *EEG-neurofeedback training and quality of life of institutionalized elderly women (a pilot study)*. Adv Gerontol, 2017. **30**(2): p. 248-254.
239. Meisel, V., et al., *Neurofeedback and standard pharmacological intervention in ADHD: a randomized controlled trial with six-month follow-up*. Biol Psychol, 2013. **94**(1): p. 12-21.
240. Gevensleben, H., et al., *Neurofeedback training in children with ADHD: 6-month follow-up of a randomised controlled trial*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2010. **19**(9): p. 715-24.
241. Violante, I.R., et al., *Externally induced frontoparietal synchronization modulates network dynamics and enhances working memory performance*. Elife, 2017. **6**.

## 8 DANKSAGUNG

Frau Prof. Ertl-Wagner danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Meinen ganz besonderen Dank richte ich an Herrn Dr. Daniel Keeser aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie/Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU, der mir beim Verständnis und Erlernen vieler Methoden verhalf, mir wichtige sachliche Hinweise gab und mich vollumfänglich unterstützt hat. Er stand mir jederzeit bei allen Fragen mit Rat und Tat zur Seite; ohne ihn wäre diese Dissertation nicht realisierbar gewesen.

Weiterhin möchte ich mich bei Brian Stamm für die tatkräftige Unterstützung bei den vielen MRT-Messungen und EEG-Anlagen und bei Boris Papazov für die Mithilfe bei der EEG Artefaktbereinigung bedanken.

Valerie Kirsch und Enrico Schulz gilt mein besonderer Dank für die Ratschläge zur technischen Durchführung und Auswertung simultaner EEG-fMRT-Daten.

Mein Dank gilt auch allen Teilnehmern an dieser Studie, die durch ihre motivierte und geduldige Teilnahme zum Erfolg der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt auch meiner Freundin Aleksandra, die während der Entstehungsphase immer für mich da gewesen ist und mich jederzeit moralisch unterstützt hat.

Auch bei meiner Mutter möchte ich mich besonders bedanken; ohne ihre Unterstützung in jeglicher Hinsicht wären weder mein Studium, noch diese Dissertation möglich gewesen.

Ferner gilt mein Dank auch Prof. Reiser, Prof. Ricke, Sophia Stöcklein, Marco Paolini, Paul Reidler, Jana Wörsching und Sonja Maurer.

## 9 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Rauchmann, Boris-Stephan

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Die Auswirkung des quellenlokalisierten phasenkodierten EEG-Neurofeedbacks auf die Hirnaktivität - eine placebokontrollierte EEG-fMRT-Pilotstudie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 15.11.2019

Ort, Datum

Boris-Stephan Rauchmann

Unterschrift

## 10 ANHANG

### 10.1 Ergebnisse aus den ERP-Analysen der Go/NoGo-Aufgabe

#### 10.1.1 Latenzen und Amplituden der P300-Komponente

**Tabelle 6:** Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Latenzen der P300-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz.

Kondition	Zeitpunkt	Fz		Cz		Pz	
		<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>
Go (echtes NFB)	Pre	375,04	44,57	351,36	35,73	331,68	29,30
	Post	383,20	33,45	355,52	43,50	331,68	29,98
Go (Sham-NFB)	Pre	369,76	33,02	357,76	31,48	336,80	39,45
	Post	371,36	29,30	354,72	39,70	331,20	38,83
NoGo (echtes NFB)	Pre	377,83	40,36	361,66	40,36	356,66	47,22
	Post	370,83	37,55	355,16	37,07	355,83	48,22
NoGo (Sham-NFB)	Pre	380,83	35,93	374,83	44,80	365,50	48,47
	Post	361,83	33,92	362,00	43,13	362,66	45,20

**Tabelle 7:** Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Amplituden der P300-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz

Kondition	Zeitpunkt	Fz		Cz		Pz	
		<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>
Go (echtes NFB)	Pre	0,74	2,74	3,14	2,17	5,02	2,55
	Post	0,27	3,02	3,47	2,88	5,02	2,29
Go (Sham-NFB)	Pre	0,96	2,17	3,75	2,40	4,60	2,78
	Post	1,11	2,25	3,10	2,35	4,33	2,26
NoGo (echtes NFB)	Pre	3,68	2,38	5,96	3,31	5,90	2,43
	Post	4,31	4,27	6,30	3,40	5,64	2,94
NoGo (Sham-NFB)	Pre	6,09	4,00	6,93	3,93	5,30	3,92
	Post	5,25	4,17	6,61	3,97	5,48	2,90

### 10.1.2 Latenzen und Amplituden der N2-Komponente

**Tabelle 8:** Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Latenzen der N2-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz

Kondition	Zeitpunkt	Fz		Cz		Pz	
		<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>
Go (echtes NFB)	Pre	224,64	25,79	215,68	23,97	199,20	25,38
	Post	222,08	28,88	209,76	24,42	194,56	27,57
Go (Sham-NFB)	Pre	224,48	24,20	215,68	21,48	194,40	27,03
	Post	217,12	24,86	208,64	23,51	196,64	24,76
NoGo (echtes NFB)	Pre	226,50	29,10	228,83	23,74	196,50	16,98
	Post	224,00	31,56	219,50	28,97	202,00	17,81
NoGo (Sham-NFB)	Pre	223,00	32,99	203,50	30,26	198,33	14,44
	Post	228,66	27,53	211,83	30,81	199,00	15,21

**Tabelle 9:** Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Amplituden der N2-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz, n=25

Kondition	Zeitpunkt	Fz		Cz		Pz	
		<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>
Go (echtes NFB)	Pre	-1,62	2,65	-0,75	2,19	-0,34	1,90
	Post	-2,15	3,70	-0,45	1,91	-0,33	1,52
Go (Sham-NFB)	Pre	-2,421	3,14	-1,50	1,66	-0,91	2,01
	Post	-1,81	2,61	-0,78	1,81	-0,12	2,24
NoGo (echtes NFB)	Pre	-1,82	3,87	-1,03	2,37	-1,25	3,10
	Post	-2,31	3,35	-1,29	2,79	-1,29	2,66
NoGo (Sham-NFB)	Pre	-2,22	4,76	-1,54	3,08	-2,84	2,91
	Post	-2,42	4,45	-1,01	2,45	-1,50	2,88

### 10.1.3 Latenzen und Amplituden in der Simultanmessung der P300-Komponente

**Tabelle 10:** Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Latenzen der P300-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz in der Simultanmessung

Kondition	Zeitpunkt	Fz		Cz		Pz	
		<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>
Go (echtes NFB)	Pre	374,22	54,21	385,78	44,95	362,67	39,05
	Post	371,11	47,68	362,44	29,59	351,78	32,74
Go (Sham-NFB)	Pre	375,78	51,40	368,67	44,99	369,33	40,95
	Post	372,00	54,85	373,56	40,03	356,22	27,69
NoGo (echtes NFB)	Pre	383,11	46,27	394,45	36,46	379,56	34,49
	Post	372,22	38,96	386,67	37,65	386,44	34,30
NoGo (Sham-NFB)	Pre	393,11	38,48	389,56	42,09	381,56	23,85
	Post	396,22	43,03	386,22	39,22	370,67	23,72

**Tabelle 11:** Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Amplituden der P300-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz in der Simultanmessung

Kondition	Zeitpunkt	Fz		Cz		Pz	
		<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>
Go (echtes NFB)	Pre	1,53	4,55	2,42	2,47	4,46	2,03
	Post	2,10	5,07	2,55	2,81	4,52	1,75
Go (Sham-NFB)	Pre	0,93	3,24	2,40	1,562	4,04	1,88
	Post	1,29	4,52	1,31	2,24	4,23	2,23
NoGo (echtes NFB)	Pre	3,91	4,01	5,56	2,71	3,88	1,81
	Post	4,38	4,01	5,70	2,29	3,77	2,07
NoGo (Sham-NFB)	Pre	3,13	3,32	4,42	2,28	3,79	1,95
	Post	4,65	3,53	4,92	2,62	3,34	1,86

### 10.1.4 Latenzen und Amplituden in der Simultanmessung der N2-Komponente

**Tabelle 12:** Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Latenzen der N2-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz in der Simultanmessung

Kondition	Zeitpunkt	Fz		Cz		Pz	
		<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>
Go (echtes NFB)	Pre	182,89	20,89	186,22	25,27	182,89	30,43
	Post	182,45	31,23	183,33	29,08	179,56	27,61
Go (Sham-NFB)	Pre	178,67	35,30	185,56	32,50	185,11	28,58
	Post	189,11	31,88	174,67	26,57	182,44	31,59
NoGo (echtes NFB)	Pre	185,56	24,16	204,22	30,17	212,67	26,04
	Post	202,90	26,56	205,56	26,11	208,00	27,44
NoGo (Sham-NFB)	Pre	189,56	17,25	192,89	19,53	213,56	22,34
	Post	171,56	25,14	180,00	23,40	195,11	25,43

**Tabelle 13:** Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Amplitude der N2-Komponente an den Elektroden Fz, Cz und Pz in der Simultanmessung

Kondition	Zeitpunkt	Fz		Cz		Pz	
		<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>	<i>M (ms)</i>	<i>SD</i>
Go (echtes NFB)	Pre	2,06	2,88	0,92	1,91	0,99	1,57
	Post	1,59	2,86	1,22	1,92	1,34	1,74
Go (Sham-NFB)	Pre	0,55	2,44	0,53	1,83	0,63	1,02
	Post	1,10	3,00	0,51	1,50	0,32	1,75
NoGo (echtes NFB)	Pre	-1,74	2,07	-1,01	1,92	-0,83	2,27
	Post	0,56	3,80	0,07	1,95	-0,06	3,01
NoGo (Sham-NFB)	Pre	-0,97	4,07	-0,85	2,27	-0,98	2,49
	Post	1,04	2,66	0,86	1,97	1,28	2,50

## 10.2 Ergebnisse der Kontraste der aufgabenbezogenen fMRT

**Tabelle 14:** Darstellung der Unterschiede in der Aktivierung (TFCE-Cluster > 30 Voxel) für NFB und Sham-NFB in den Kontrasten prä-post, prä-prä, und post-post; explorativ mit  $p < 0,005$ ; BA = Brodmann Areal

Regionen (Talairach Atlas)	BA	Koordinaten (MNI-Raum)			Voxelanzahl	Kontrast
		x	y	z		
<b>Go-Kondition</b>						
L FL, mi und sup FGy	8	-20	48	38	61	real post > real pre
R FL, mi FGy	9	52	32	26	56	real pre > real post
R FL, PreCG; R FL, inf/mi FGy/PreCG	6,9	50	10	32	47	real pre > real post
R LiL, GyCi; R FL, mi sup FGy	6,8, 32	10	16	40	35	real pre > real post
R PaL, PostCG; R PaL, sup PaLL/Post CG	5,7	18	-46	68	35	sham pre > sham post
L TL subgyral, mi TGyr	37	-42	-60	4	32	real post > sham post
<b>NoGo-Kondition</b>						
R PaL, inf PaL und re PaL, PostCG	2,40	50	-26	30	32	sham post > sham pre
L PaL, sup PaLL	7	-34	-64	62	36	sham pre > sham post
L FL, superiorer FGy	8,9	-16	52	34	74	real post > sham pre
L TL, subgyral; L LiL, PaHGy, Hip; NuLe	-	-28	-22	-16	53	real post > sham pre
R FL, sup FGy	6	16	28	44	30	real post > sham pre
R Pal, inf PaLL	40	48	-28	30	108	sham post > real pre
L FL, mi GyF	46	-50	42	12	37	sham post > real pre
<b>Go &gt; NoGo</b>						
R/L FL, med FGy; R FL, sup FGy; re LiL, GyCi	6,8,32	8	28	42	150	real pre > real post
R FL, mi FGy /PreCG	8,9	40	12	36	60	real pre > real post
L FL, PreCG/ mi FGy	4,6	-34	-6	48	56	real pre > real post
L mi /sup FL	6	-4	14	64	53	real pre > real post
L FL, PreCG/mi FGy	6,9	-54	-2	28	39	real pre > real post
R PaL, inf PaLL, SMGy	40	48	-28	28	76	real post > sham post
R TL, TGy	37	50	-56	10	33	real post > sham post
L FL, sup FGy	8	-16	52	34	97	sham post > real post



---

R LiL, ant Cing	32	12	40	12	64	sham post > real post
R LiL, GyCi; NCau	-	14	-8	26	41	sham post > real post
L TL, subgyral, Hip; PaHGy	-	-28	-24	-12	36	sham post > real post

---

DMN: Default Mode Network; R: rechts; L: links; sup: superior; mi: mittleres; inf: inferior; FL: Frontallappen; PaL: Parietallappen; TL: Temporallappen; TGy: Temporaler Gyrus; PreCG: Präzentraler Gyrus; GyCi: Gyrus Cinguli; FGy: Gyrus Frontalis; PostCG: Postcentraler Gyrus; LiL: Limbischer Lappen; Cing: Cingulum; PaLL: Parietalläppchen; SMGy: Supramarginaler Gyrus; PaHGy: Parahippocampaler Gyrus; Hip: Hippocampus; NuLe: Nucleus Lentiformis; NCau: Nucleus Caudatus.