

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke

**Beeinflussung von neuronalen Ruhenetzwerken bei Patientinnen mit
posttraumatischer Belastungsstörung durch Stimulation des anterioren
cingulären Cortex mittels Echtzeit-fMRT-Neurofeedback**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Claas Oltrogge

aus Hamburg

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Janusch Peter Blautzik

Mitberichterstatter: PD Dr. Susanne Karch

Mitbetreuung durch den Dr. Marco Paolini
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Anmerkung	5
Zusammenfassung	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	9
2. Hintergrundinformationen	12
2.1. Posttraumatische Belastungsstörung	12
2.1.1. Epidemiologie	13
2.1.2. Symptome	13
2.1.3. Diagnostik.....	14
2.1.4. Vulnerabilität und Resilienz	15
2.1.5. Therapie	17
2.1.6. Komorbiditäten	19
2.2. Techniken der funktionellen Bildgebung	20
2.2.1. Magnetresonanztomographie	20
2.2.2. Funktionelles MRT – Das BOLD-Signal	22
2.2.3. Neurofeedback.....	23
2.3. Intrinsische neuronale Netzwerke und ihre Funktionen im Allgemeinen	25
2.4. Pathologische Veränderungen der Ruhenetzwerke bei PTBS	29
2.4.1. Default-Mode-Network (DMN).....	30
2.4.2. Central Executive Network (CEN).....	31
2.4.3. Salience Network (SN).....	31
2.5. Anatomie und Funktion des ACC	32
2.5.1. Funktionelle Konnektivität des ACC in Hinblick auf PTBS	32
2.5.2. Intrinsische Konnektivität des ACC bei PTBS	33
3. Material und Methoden	35
3.1. Patienten und Probanden	35
3.2. Ethik	36
3.3. Versuchsablauf.....	37
3.4. Fragebögen	38
3.5. MRT-Vorbereitungen	39
3.6. Hardware und Software.....	40
3.7. MRT-Ablauf	41

3.8.	MRT-Sequenzen	43
3.9.	Auswertung der Bilddateien	44
3.9.1.	Präprozessierung.....	44
3.9.2.	Netzwerkauswertung.....	46
3.9.3.	Funktionelle Daten.....	47
4.	Ergebnisse:	48
4.1.	Demographie und Fragebögen	48
4.2.	Ruhenetze: Übersicht.....	49
4.3.	PTBS-Patientinnen: Longitudinale Analyse prä vs. post Neurofeedback.....	53
4.4.	weibliche Kontrolle: Gruppenanalyse	55
5.	Diskussion	56
5.1.	Der Precuneus im auditorischen Netzwerk	56
5.2.	Der Gyrus lingualis im auditorischen Netzwerk.....	60
5.3.	Ergebnisse im autonom-emotionalen Netzwerk	63
5.4.	Das Claustrum im autonom-emotionalen Netzwerk	64
5.5.	Der OFC im autonom-emotionalen Netzwerk	66
6.	Limitationen:	70
	Danksagung	84
	Eidesstattliche Versicherung:	85

Anmerkung

In dieser Dissertation wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Wird demnach von Probanden und Patienten gesprochen, sind weibliche und andere Geschlechtsidentitäten ausdrücklich mitgemeint, sofern keine andere Aussage folgt.

Zusammenfassung

Die Anwendung von Neurofeedback auf Basis funktioneller Echtzeit-Magnetresonanztomographie (rt-fMRT-nf) rückte in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Hirnforschung, insbesondere auch als potentielle nicht-invasive Therapieoption bei psychiatrischen Erkrankungen.

In der Studie wurden Patientinnen, die sexuellen oder gewalttätigen Missbrauch erfahren haben und anschließend eine posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) entwickelten, im Hinblick auf eine Veränderung der intrinsischen Ruhenetzwerkkonnektivität vor und nach einer rt-fMRT-nf-Trainingseinheit untersucht. Die Patientinnen sollten mit eigenen positiven Emotionen den rostralen anterioren cingulären Cortex stimulieren, der bekanntermaßen im Rahmen ihrer Grunderkrankung in seiner Aktivität vermindert ist. Ich stellte dafür eine Patientengruppe einer Kontrollgruppe gegenüber und untersuchte die intrinsische Ruhenetzwerkkonnektivität im longitudinalen Vergleich. In beiden Gruppen lag für jeweils 16 Teilnehmer ein kompletter Datensatz vor.

Eine auf „Unabhängige Komponenten“ -basierende Konnektivitätsanalyse (ICA) zeigte nach dem Neurofeedback-Training einzig bei Patientinnen mit PTBS eine signifikante Konnektivitätszunahme im auditorischen Netzwerk, lokalisiert im Precuneus und im Gyrus lingualis, und eine Konnektivitätsabnahme im autonom-emotionalen Netzwerk, lokalisiert im Claustrum und im lateralen orbito-frontalen Cortex. Bei der Analyse fand sich das „dorsale attention“-Netzwerk nur bei den Probandinnen.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Beeinflussung der Konnektivität der Ruhenetze bei PTBS-Patientinnen möglich ist und bestätigen damit die Resultate bisheriger Studien. Ich interpretierte die spezifischen Ergebnisse dahingehend, dass durch das rt-fMRT-nf die top-down-Regulation gestärkt und der bottom-up-Einfluss geschwächt wird und es zu einer zunehmenden Normalisierung der Konnektivität kommt. Weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv und längerer Beobachtungsdauer sind nötig, um die Ergebnisse zu validieren und die klinischen Auswirkungen sowie die potentielle Therapie-Anwendungsmöglichkeit des rt-fMRT-nf zu erforschen.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: THERAPEUTISCHES VORGEHEN BEI EINER POSTTRAUMATISCHEN BELASTUNGSSTÖRUNG (S3 LEITLINIE - PTBS 2011 - (FLATTEN G., GAST U. ET AL. 2011)).....	18
ABBILDUNG 2: ÜBERSICHT ÜBER DIE VERKNÜPFUNGEN DER VERSCHIEDENEN THERAPIE- UND UNTERSTÜTZUNGSANSÄTZE FÜR PATIENTEN MIT PTBS (S3 LEITLINIE - PTBS 2019 -SCHÄFER, GAST ET AL. (2019)).....	18
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER T1-RELAXATION.....	21
ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG VON T2- UND T2*-RELAXATION:	21
ABBILDUNG 5: ÜBERSICHT ÜBER INTRINSISCHE RUHENETZWERKE. AUS: BEHAVIORAL INTERPRETATIONS OF INTRINSIC CONNECTIVITY NETWORKS (LAIRD, FOX ET AL. 2011).	27
ABBILDUNG 6: BEISPIELE DER PRÄSENTIERTEN EMOTIONALEN GESICHTER NACH EKMAN AND FRIESEN (1976)	41
ABBILDUNG 7: GRAFISCHER AUFBAU DES LOCALIZERS.	42
ABBILDUNG 8: SCHEMATISCHER ABLAUF EINES NEUROFEEDBACKDURCHGANGS	43
ABBILDUNG 9: ÜBERSICHT ÜBER DIE GEFUNDENEN NETZWERKE IN DER ICA-ANALYSE BEI PTBS-PATIENTINNEN.	49
ABBILDUNG 10: ÜBERSICHT ÜBER DIE ICNS DER GESUNDEN KONTROLLGRUPPE IN DER ICA-ANALYSE..	51
ABBILDUNG 11: KONTRASTKARTE DES AUDITORISCHEN NETZWERKES (IC 13) „POST-PRÄ NEUROFEEDBACK“, AUFGESETZT AUF EIN MNI-STANDARD-TEMPLATE (P <0,05 CORR).....	54
ABBILDUNG 12: KONTRASTKARTE „PRE- MINUS POST-SCAN“ DES AUTONOM-EMOTIONALEN NETZWERKES (IC 25), AUFGESETZT AUF EIN MNI-STANDARD-TEMPLATE (P <0,05 CORR).....	54

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ÜBERSICHT DER DEMOGRAPHISCHEN DATEN UND FRAGEBÖGEN IM UNGEPAARTEN T-TEST. SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE IM BILDUNGSNIVEAU UND IM FDS-FRAGEBOGEN.....	48
TABELLE 2: ÜBERSICHT DER RESULTIERENDEN CLUSTER IN DEN NETZWERKEN AUS DER LONGITUDINALEN GRUPPENANALYSE POST MINUS PRÄ NEUROFEEDBACK.	53

Abkürzungsverzeichnis

ACC	- anteriorer cinguläre Cortex
BA	- Brodmann-Areal
BCI	- brain computer interface
BOLD	- blood oxygen level dependent
CEN	- central executiv Network
dACC	- dorsaler anteriorer cingulärer Cortex
DICOM	- Bilddaten-Dateityp
DMN	- Default mode Network
dMPFC	- dorso-medialer präfrontaler Cortex
DSM	- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	- Elektroenzephalogramm
EPI	- echo-planar imaging
fMRT	- funktionelle Magnetresonanztomographie
FPN	- fronto-parietal Network
GLM	- General linear model
IC	- Intrinsic connectivity
ICA	- Intrinsic connectivity analysis
ICD	- International classification of diseases
ICN	- Intrinsic connectivity networks (Ruhenetzwerke)
LAN	- Lokal area network
MNI	- Montreal Neurological Institute
MPFC	- medial präfrontaler Cortex
MRT	- Magnetresonanztomographie
NF	- Neurofeedback
OFC	- Orbito-frontaler Cortex
PCC	- posteriorer cinguläre Cortex
PTBS	- posttraumatische Belastungsstörung
PTSD	- posttraumatic stress disorder (engl. für PTBS)
rACC	- rostraler anteriorer cingulärer Cortex
ROI	- Region of Interest
RSN	Resting-state network (engl. für Ruhenetzwerk)
rt-fMRT	- realtime (Echtzeit) funktionelle Magnetresonanztomographie
rt-fMRT- nf	- realtime funktionelle Magnetresonanztomographie mit Neurofeedback
SN	- Salience Network
SNR	- Signal to Noise Ratio
TEK	- Trauma-exponierte Kontrolle
TR	- repetition time (Pulswiederholzeit)
vmPFC	- ventro-medialer präfrontaler Cortex
Wdh.	- Wiederholung
WHO	- Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

Eine der relevantesten und bekanntesten psychiatrischen Erkrankungen ist die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), die erstmals 1915 von Emil Kraepelin (Kraepelin 1915) beschrieben wurde. Die Patienten erfahren aufgrund von erlebten traumatischen Ereignissen psychische Auswirkungen wie Konzentrationsstörungen, Flashbacks, Vermeidungsverhalten oder Schlafstörungen. Die primäre evidenz-basierte Therapie stellt die traumafokussierte Psychotherapie dar (Schäfer, Gast et al. 2019). In der Forschung werden jedoch auch andere mögliche adjuvante Therapieansätze bei PTBS immer weiter ausdifferenziert, da aufgrund verschiedener bestehender klinischer Symptome eine multimodale Therapie der Patienten oft vorteilhaft erscheint.

Seit Ende des 20. Jahrhunderts rückt die Erforschung des Gehirns und der Hirnaktivität immer stärker in den Fokus. Aufgrund von eingeschränkten technischen Möglichkeiten beruhten die ersten Erkenntnisse zur Funktionsweise des Gehirns auf der reinen Beobachtung. Post-mortem Untersuchungen halfen nach und nach einzelnen Gehirnregionen spezifische Aufgaben zuzuordnen. In diesem Rahmen erfolgte 1909 die zytoarchitektonische Einteilung nach Brodmann (Brodmann 1909), ein anatomischer Atlas des Gehirns, welcher bis heute Gültigkeit besitzt und auch in der modernen Technik seine Anwendung findet. Eine in-vivo-Darstellung der Hirnaktivität gelang erstmals 1924 mithilfe des Elektroenzephalogramms (EEG). Seit der Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT) können heutzutage nicht nur hochaufgelöste anatomische Aufnahmen des gesamten Gehirns durchgeführt werden, sondern auch funktionelle Aufnahmen, welche insbesondere für die Erforschung psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen von Interesse sind.

Dank der Weiterentwicklungen spezieller MRT-Sequenzen und durch immer größer werdende Rechenleistung ist es möglich, die Aktivierung des Gehirns bzw. einzelner Gehirnareale darzustellen, diese virtuell mit anatomischen Atlanten zu überlagern und den Probanden sogar Rückmeldung über ihre eigene Hirnaktivität zu geben. Die Bildakquisition gewöhnlicher anatomischer MRT-Aufnahmen, wie z.B. im Rahmen der klinischen Routine, ist ein eher langsamer Prozess. Allerdings wurde bereits 1977 der theoretische Grundstein (Mansfield 1977) für schnellere Aufnahmen gelegt, welcher uns heute ermöglicht Bewegungen, wie z.B. den Herzschlag, als Videosequenz festzuhalten. Im Jahre 1992 entstanden die ersten Bilder von dem, was man heute als funktionelles

MRT (fMRT) bezeichnet, wobei die Sauerstoffkonzentration im Blut als Marker eingesetzt wird (Pauling 1935, Thulborn, Waterton et al. 1982). Mit der heutigen Rechenkapazität ist es nun möglich mit einer Verzögerung von ungefähr fünf Sekunden den Probanden eine Rückmeldung über die Gehirnaktivierung zu geben. Diese Technik kann im Rahmen eines Biofeedbacks genutzt werden, um neuronale Aktivität willentlich zu beeinflussen – man spricht dann von der sogenannten Echtzeit-funktionellen Magnetresonanztomographie mit Neurofeedback (rt-fMRT-nf). Bei psychiatrischen Erkrankungen wurde diese Methodik bereits vermehrt experimentell eingesetzt (Sitaram, Lee et al. 2011, Ruiz, Lee et al. 2013, Young, Zotev et al. 2014).

Anhand von verschiedenen neurofunktionellen Experimenten und Untersuchungen konnte bereits übereinstimmend nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit PTBS der anteriore cinguläre Cortex (ACC) in seiner Aktivität vermindert ist (Lanius, Williamson et al. 2001, Shin, Wright et al. 2005). Des Weiteren zeigten sich Veränderungen in der Konnektivität zwischen Hirnregionen, wie beispielsweise eine verstärkte Konnektivität in exzitatorischen Netzwerken und eine verminderte Konnektivität in inhibitorischen Netzwerken, welche die klinische Symptomatik miterklären könnten (Patel, Spreng et al. 2012, Rauch, Shin et al. 2014, Tursich, Ros et al. 2015). In diesem Kontext sei erwähnt, dass in der aktuellen Konnektivitätsforschung insgesamt ca. 10 – 20 neuronale Hauptruhenetzwerke unterschieden werden, die in Ruhe aktiv sind und deren Regionen eine synchrone Aktivität aufweisen; meist üben die Ruhenetzwerke auch eine übergeordnete Funktion bzw. einen Funktionskomplex aus (Biswal, Yetkin et al. 1995, Cordes, Haughton et al. 2000, Damoiseaux, Rombouts et al. 2006, Zuo, Kelly et al. 2010, Laird, Fox et al. 2011). Es konnte gezeigt werden, dass sich die Konnektivität einzelner, bei PTBS beteiligter Hirnregionen durch rt-fMRT-nf beeinflussen lässt (Zhang, Liu et al. 2015, Gerin, Fichtenholtz et al. 2016, Misaki, Phillips et al. 2018b). Vereinzelt gingen die funktionellen Veränderungen, die durch ein rt-fMRT-nf-Training hervorgerufen worden waren, auch mit einer Besserung der klinischen Symptomatik der PTBS einher (Gerin, Fichtenholtz et al. 2016).

Die aktuelle Studienlage zu rt-fMRT-nf bei PTBS ist insgesamt noch sehr inhomogen bzgl. des Studiendesigns, der untersuchten Gehirnregionen und der Ruhenetzwerke. So tauchen in einzelnen Studien immer wieder neue Ruhenetzwerke auf, die eine Änderung der Konnektivität zeigen und einen breiten Interpretationsraum offen lassen (Brewin 2011, Aupperle, Melrose et al. 2012, Kennis, Rademaker et al. 2014, Shang, Lui et al.

2014, Gerin, Fichtenholtz et al. 2016, Wang, Liu et al. 2016, Misaki, Phillips et al. 2018b). Die bisherigen Erkenntnisse ließen uns die zu prüfende Hypothese aufstellen, dass es bei Patientinnen mit PTBS durch Neurofeedback-basierte Stimulation des ACC möglich ist, eine Veränderung der Ruhenetzwerkkonnektivität zu erreichen.

Wir wählten dazu einen ähnlichen Ansatz wie Gerin, Fichtenholtz et al. (2016). Neu in dieser Arbeit ist aber, dass die Stimulation des ACC während des rt-fMRT-nf erfolgte und anschließend eine intrinsische Konnektivitätsanalyse (engl.: intrinsic connectivity Analysis = ICA) aller Ruhenetzwerke durchgeführt und diese dann verglichen wurden.

2. Hintergrundinformationen

Zum besseren Verständnis der in dieser Arbeit durchgeführten Studie und deren Ergebnissen werden in den nachfolgenden Abschnitten Informationen bzgl. PTBS, der technischen Durchführung des rt-fMRT-nf und zu Ruhnetzwerken mit ihren Aufgaben gegeben.

2.1. Posttraumatische Belastungsstörung

Die posttraumatische Belastungsstörung (kurz: PTBS / engl.: posttraumatic stress disorder; kurz: PTSD) wurde in Zusammenhang mit Kriegen, Feuern und Zugunglücken von dem deutschen Psychiater Emil Kraepelin bereits vor mehreren Jahrzehnten beschrieben (Kraepelin 1915). In den letzten 15 Jahren hat die Erkrankung jedoch zunehmend an Aufmerksamkeit gewonnen. Die Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organisation, kurz: WHO) hat die posttraumatische Belastungsstörung in ihrer internationalen Klassifikation für Krankheiten der zehnten Auflage (ICD-10) wie folgt definiert:

„Diese entsteht als eine verzögerte oder protrahierte Reaktion auf ein belastendes Ereignis oder eine Situation kürzerer oder längerer Dauer, mit außergewöhnlicher Bedrohung oder katastrophenartigem Ausmaß, die bei fast jedem eine tiefe Verzweiflung hervorrufen würde“ (World-Health-Organisation 1994).

In der 5. Auflage des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (kurz: DSM), herausgegeben von der American Psychiatric Association, wird die Erkrankung hinsichtlich Symptomen, Auslösern oder Therapie detaillierter dargestellt. Zusätzlich werden Kriterien für die Diagnostik angegeben. Die WHO benutzt den DSM als Orientierung bei der Erstellung des ICD hinsichtlich des Kapitels für psychische Erkrankungen.

In Deutschland existiert seit Januar 2011 eine S3-Leitlinie zur PTBS, welche im September 2011 überarbeitet wurde. Eine zweite Version wurde im April 2019 veröffentlicht und besitzt eine Gültigkeit für 5 Jahre.

2.1.1. Epidemiologie

Epidemiologisch hat sich gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit eine PTBS zu entwickeln abhängig von der Art und Stärke des Traumas ist. Die Prävalenz ist der S3-Leitlinie von 2011 danach wie folgt aufgeschlüsselt (Flatten G., Gast U. et al. 2011):

- Ca. 50% Prävalenz nach Vergewaltigung
- Bei anderen Gewaltverbrechen eine Prävalenz von ca. 25%
- Bei Kriegs-, Vertreibungs- und Folteropfern eine Prävalenz von 50%, wobei es hierbei unterschiedliche länderspezifische Daten gibt (Frommberger, Angenendt et al. 2014)
- Ca. 10% bei Verkehrsunfallopfern, sowie bei schweren Erkrankungen, wie z.B. nach einem Herzinfarkt oder einem Malignom

Die Lebenszeitprävalenz an einer PTBS zu erkranken ist länderspezifisch. In Deutschland liegt sie zwischen 1,5% – 2 % (Flatten G., Gast U. et al. 2011).

2.1.2. Symptome

Die Symptome, die bei einer PTBS auftreten, können von Patient zu Patient stark variieren. Dies gilt bezüglich der Art und Häufigkeit des Auftretens, sowie auch der Stärke und Dauer. Teilweise kann es zu einer mehrjährigen verzögerten Reaktion kommen. In diesem Fall wird von einer verzögerten PTBS gesprochen. Eine Chronifizierung der Symptome ist ebenfalls möglich.

Die Symptome sind dabei in verschiedene übergeordnete Gruppen aufgeschlüsselt und dienen auch für die Diagnostik der PTBS. Die Einteilung der Symptome finden sich sowohl in der britischen Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (2005) als auch in der deutschen S3-Leitlinie aus 2011 (Flatten G., Gast U. et al. 2011).

Folgend sind die Symptome aus der deutschen Leitlinie zitiert (Flatten G., Gast U. et al. 2011)

- „sich aufdrängende, belastende Gedanken und Erinnerungen bzw. Erinnerungslücken an das Trauma
 - Intrusionen, Flashbacks, Alpträume, partielle Amnesie“

- „Überregungssymptome
 - Schlafstörungen, Schreckhaftigkeit, vermehrte Reizbarkeit, Affektintoleranz, Konzentrationsstörungen“
- „Vermeidungsverhalten und emotionale Taubheit
 - Vermeidung traumaassoziierter Stimuli, allgemeiner Rückzug, Interessenverlust, innere Teilnahmslosigkeit“
- „im Kindesalter teilweise veränderte Symptomausprägungen
 - z.B. wiederholtes Durchspielen des traumatischen Erlebens, Verhaltensauffälligkeiten, z.T. aggressive Verhaltensmuster“

2.1.3. Diagnostik

Im DSM-5 ist die PTBS unter der Nummer 309.81 codiert und gehört zu den Angststörungen. Die PTBS ist eine klinische Diagnose, die in einem Patientengespräch gestellt wird. Dabei ist natürlich darauf zu achten, dass sich der Untersucher vorsichtig dem Trauma des Patienten nähert. Die Symptome, die der Patient beschreibt, werden dabei acht verschiedenen Kriterien zugeordnet, die durch die American Psychiatric Association im DSM-5 erstellt wurden. Je nach Kriterium ist eine unterschiedliche Anzahl an Symptomen erforderlich um das Kriterium zu erfüllen.

Die American Psychiatric Association unterscheidet bei der Diagnosestellung nochmals spezifisch zwischen Patienten, die jünger bzw. älter sind als sechs Jahre. Bei Patienten die jünger als sechs Jahre sind, wird mehr auf das Verhalten und den Entwicklungsstand geachtet, da sich Kinder oftmals noch nicht so gut verbalisieren können und Störungen sich deswegen eher durch ihr Verhalten ausdrücken.

Kriterien mit Symptombeispielen (American Psychiatric Association 2013):

- A. ein Auslöser (die Person war dem Tod oder einer lebensbedrohlichen Krankheit ausgesetzt)
 - Direkt
 - Indirekt (eine nahestehende Person war dem ausgesetzt)

B. mit dem Trauma assoziierte Symptome

- Intrusionen / Flashback
- Alpträume

C. Vermeidung von Stimuli

- Vermeidung von Orten, Personen, Gesprächen, Situationen oder Objekten

D. negative Veränderung in Kognition und Affekten, die mit dem Trauma assoziiert sind

- partielle Amnesie
- persistierende negative Gedanken über einen selbst
- persistierende, mit dem Trauma assoziierte Emotionen (z.B. Angst, Schuld, Ärger)

E. deutliche Veränderungen in der Erregbarkeit und den Reaktionen

- Hypervigilanz
- Selbstverletzungen
- Schlafstörungen

F. die Dauer der Symptome

G. Beeinträchtigung der Lebensqualität

H. Symptome sind nicht durch Substanzeinfluss oder andere Erkrankungen zu erklären

2.1.4. Vulnerabilität und Resilienz

In der Wissenschaft wird aufgrund der Einschränkungen, die im Alltag bestehen können, versucht Faktoren zu finden, die eine PTBS auslösen (Vulnerabilität) bzw. vor ihr schützen (Resilienz). Ein Faktor für häufigeres Auftreten von PTBS ist das emotionale Leid, welches während einer Traumatisierung erfahren wird (Ozer, Best et al. 2003). Dieses Ergebnis passt dazu, dass in ca. 50% der Fälle eine PTBS bei Personen auftritt, die

entführt, gefangen gehalten, gefoltert oder vergewaltigt wurden. Hingegen aber nur bei 4% von Überlebenden einer Naturkatastrophe (Brody 21. März 2000, Brewin, Andrews et al. 2000, Perkonigg, Kessler et al. 2000).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die „erlernte Hilflosigkeit“, die bei Kindern auftritt, wenn sie wiederholt missbraucht wurden oder unter häuslicher Gewalt litten. Werden sie im Erwachsenenalter erneuter Gewalt ausgesetzt, sind sie anfälliger für die Entwicklung einer PTBS (Mineka and Zinbarg 1996), als Gleichaltrige, die eben dieses nicht erfahren haben.

Ein körperlich physiologisches Korrelat für PTBS fanden Ozer und Weiss. So konnten sie nachweisen, dass Patienten mit einem sensiblen limbischen System, das den Körper mit Stresshormonen versorgt, über eine deutliche Steigerung der Krankheitsanfälligkeit verfügten (Ozer and Weiss 2004). Allerdings gilt das natürlich nicht nur für PTBS bzw. psychiatrische Erkrankungen im Allgemeinen, sondern ebenso für viele somatische Krankheiten.

Da jedoch ca. 50% der Erwachsenen einmal in ihrem Leben einem traumatischen Ereignis ausgesetzt sind, aber hieraus nur ca. 10% der Frauen und 5% der Männer eine PTBS (Ozer and Weiss 2004) entwickeln, müssen auch Resilienzen bestehen.

Für die Bewältigung eines Traumas bzw. einer Stresssituation scheint das sogenannte Kohärenzgefühl nach Antonovsky eine wichtige Rolle zu spielen. Personen in Stresssituationen glauben dabei daran, dass die Situationen erklärbar und vorhersehbar sind. Sie glauben, dass sie die geeigneten Ressourcen besitzen um die Situationen bewältigen zu können und dass sich die Anstrengung lohnt (Antonovsky 1987).

Im Jahre 2004 beschrieben Tedeschi und Calhoun, dass das Erleben eines Ereignisses, welches mit Leid verbunden ist, zu einem sogenannten „posttraumatischen Wachstum“ führen kann. Unter „posttraumatischem Wachstum“ verstehen die Autoren die später zunehmende Wertschätzung ihres eigenen Lebens, mit allen darin vorkommenden Aspekten. Sie verändern ihre Prioritäten und ziehen Kraft aus der leidvollen Erfahrung (Tedeschi and Calhoun 2004). Häufig zu beobachten ist diese Situation bei Krebspatienten, die den Krebs besiegt haben. Sie genießen jeden neuen Tag und intensivieren meistens ihre Beziehungen zu Partnern, Kindern, Verwandten, Freunden, etc.

2.1.5. Therapie

Die Therapie der PTBS bedarf eines multimodalen Behandlungskonzepts, bei dem in erster Linie eine gute therapeutische Beziehung aufgebaut werden soll, solange die Patienten keine akut psychiatrische Versorgung benötigen. Die Therapie kann ambulant in spezialisierten Praxen oder Tageskliniken sowie in stationärer Versorgung erfolgen.

Als erste Maßnahme für die Behandlung steht der Schutz vor weiteren Traumaeinwirkungen im Vordergrund. Desweiteren soll ein mit PTBS erfahrener Psychotherapeut hinzugezogen und ein psychosoziales Helfersystem um die Patienten aufgebaut werden. Für die Patienten ist in dieser Phase die Wissensvermittlung bzgl. der Symptome und des Verlaufes wichtig.

Bevor die eigentliche Therapie beginnt, sollten die Patienten umfangreich diagnostiziert werden. Falls dabei Symptome wie Suizidgefahr oder Suchterkrankungen festgestellt werden, bedarf es einer vorrangigen, mindestens aber einer gleichzeitigen, Behandlung dieser (Forbes, Creamer et al. 2007).

Sind Situation und Umfeld des Patienten stabil, sollte die Anbindung an engmaschige diagnostische und therapeutische Kontrollen erfolgen. Dem Patienten sollten Maßnahmen zur eigenständigen Therapie an die Hand gegeben werden. Dazu zählen zum Beispiel die imaginative Selbstberuhigung, soziale Netzwerke, die Kontrolle intrusiver Phänomene und Distanzierungstechniken. Außerdem sollte der Patient die Einschätzung und den Umgang mit Selbst- bzw. Fremdgefährdungstendenzen erlernen.

Die Pharmakotherapie bei PTBS ist hauptsächlich in der Akutsituation (sprich: vor einer psychotherapeutischen Therapie) bzw. bei der Behandlung der depressiven Symptomatik angesiedelt. PTBS-Patienten haben eine erhöhte Suchtgefahr, worauf bei der Auswahl der Pharmakotherapie geachtet werden muss.

Als letzte Säule der Therapie sind Verfahren wie Kunst-, Gestaltungs- bzw. Ergotherapie zu nennen (Flatten G., Gast U. et al. 2011) (siehe auch Abbildung 1 und Abbildung 2).

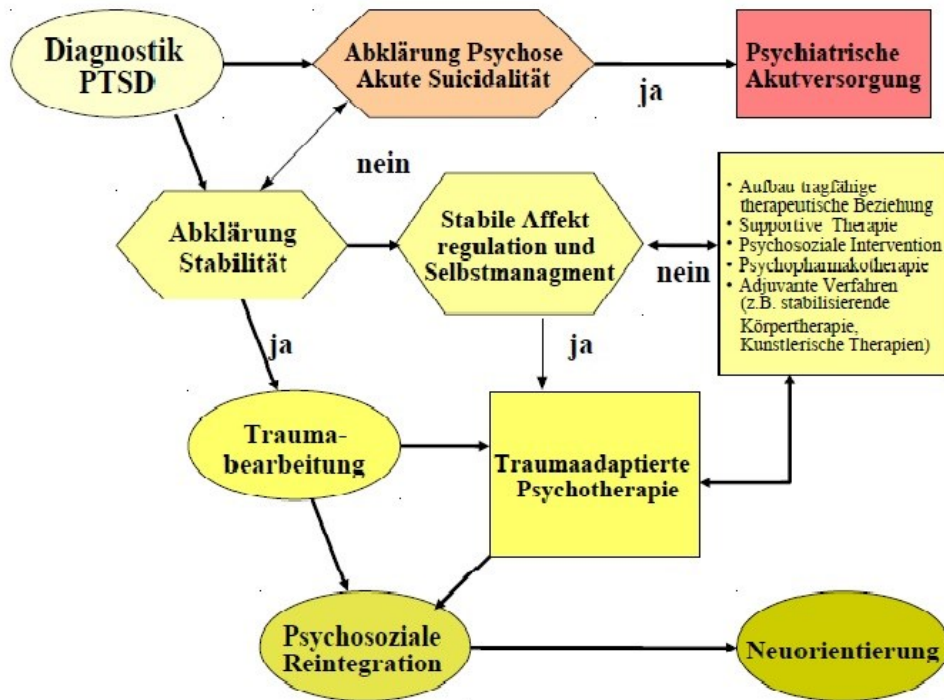


Abbildung 1: Therapeutisches Vorgehen bei einer Posttraumatischen Belastungsstörung (S3 Leitlinie - PTBS 2011 - (Flatten G., Gast U. et al. 2011)).

Als additives Verfahren wird heutzutage vermehrt das Biofeedback als Vorstufe zum Neurofeedback eingesetzt. Eine schnellere Reduktion der Symptome bei PTBS konnte beim Biofeedback mittels Herzratenvariabilität gezeigt werden. Hierbei versuchen die Patienten mittels kontrollierter Atmung die Herzfrequenz und Atmung in Einklang zu bringen (Tan, Dao et al. 2011, Schäfer, Gast et al. 2019).

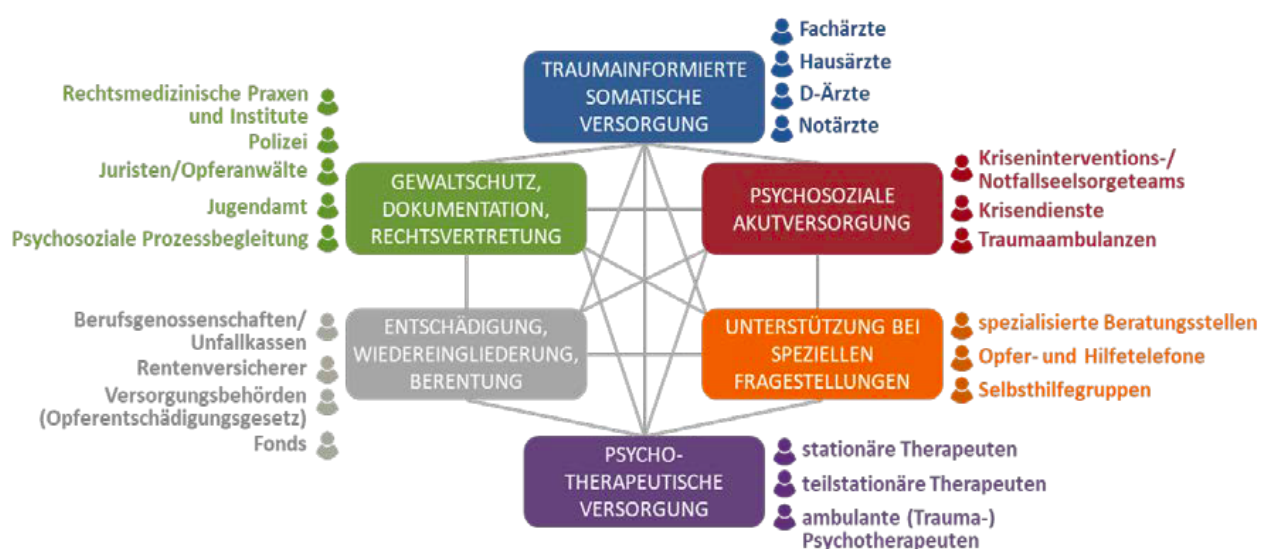


Abbildung 2: Übersicht über die Verknüpfungen der verschiedenen Therapie- und Unterstützungsansätze für Patienten mit PTBS (S3 Leitlinie - PTBS 2019 -Schäfer, Gast et al. (2019)).

Die Therapie von PTBS mittels Neurofeedback ist zum aktuellen Zeitpunkt noch in der Forschung. Therapieansätze mittels EEG-Neurofeedback bzw. rt-fMRT-nf sind aktuell nur im Rahmen von Studien möglich. Diese stellen bei kleinen Versuchskollektiven allerdings vielversprechende Ansätze dar um einen Fortschritt in der Therapie der PTBS zu erzielen.

2.1.6. Komorbiditäten

Zu beachten ist, dass die PTBS eine sehr spezifische Art der Traumabewältigung ist. Neben ihr müssen noch weitere psychiatrische Erkrankungen als Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Diese können aber auch als Komorbiditäten im Rahmen der PTBS auftreten. Dazu zählen unter anderem Depressionen, soziale Phobien, Anpassungsstörung, Persönlichkeitsveränderungen oder Suchtmittelabhängigkeit (National Institute for Health and Care Excellence 2005).

Wenn es sich bei den Erkrankungen um Komorbiditäten handelt, die sekundär nach dem Trauma entstanden sind, wird empfohlen vorrangig die PTBS zu behandeln, da sich Komorbiditäten in diesem Zusammenhang bessern können. Dieses hat sich vor allem bei schweren Depressionen gezeigt (Blanchard, Hickling et al. 2003).

Die PTBS gilt außerdem als Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression bzw. einer Alkoholabhängigkeit. Das Risiko ist dabei um ein zweifaches bzw. dreifaches erhöht (Breslau, Davis et al. 1997).

Neben den psychiatrischen Erkrankungen kann die PTBS aber auch Einfluss auf somatische Erkrankungen haben. Durch eine traumaassoziierte Stressaktivierung besteht die Möglichkeit, dass somatische Erkrankungen entstehen bzw. sich verschlechtern können. Eine belegte Evidenz gibt es vor allem für Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (Kubzansky and Koenen 2009) und immunologische Erkrankungen (Arthritis, Asthma oder im Bereich der Dermatologie) (Qureshi, Pyne et al. 2009).

2.2. Techniken der funktionellen Bildgebung

2.2.1. Magnetresonanztomographie

Dieser Abschnitt dient als kurze Übersicht über die Physik der Magnetresonanztomographie (MRT). Für eine genauere Betrachtung der Physik und der Technik wird auf weiterführende Literatur verwiesen.

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren, welches sich fest in der klinischen Radiologie etabliert hat. Es beruht auf den Spins (der Eigendrehung) der Protonen. Da das Wasserstoffatom ein Teil fast jeder chemischen Verbindung ist, beruhen die Messungen der MRT hauptsächlich auf den Spins des Protons im Wasserstoff (Buxton 2009).

Durch den Spin des Protons wird Elektrizität und ein schwaches Magnetfeld erzeugt. Die Protonen richten sich im Gerät entlang des linearen Magnetfeldes (B_0 = parallel zum Tunnel) aus. Mittels eines Hochfrequenzradioimpulses wird den Protonen Energie zugeführt, welche sie aus dem Magnetfeld auslenkt. Sie präzedieren („kreiseln“) um die Achse des linearen Magnetfeldes, bis sie sich wieder entlang dieses Magnetfeldes aufgerichtet haben (Buxton 2009). Während dieses Vorgangs beeinflussen sie das zweite Magnetfeld, welches durch die Empfängerspule entsteht. Diese Beeinflussung ändert dabei auch den Fluss der Elektrizität und die Spannung der Spule, welche dann gemessen wird.

Bei verschiedenen Feldstärken haben die Protonen eine unterschiedliche Schwingungsfrequenz (Larmorfrequenz). Diese wird für den Hochfrequenzradioimpuls benötigt, da die Protonen nur ausgelenkt werden können, wenn die Frequenz des Radioimpulses mit der Larmorfrequenz übereinstimmt (Buxton 2009). Dieses ist die Grundlage um eine örtliche Auflösung für das MRT-Bild zu bekommen. Bei der Messung wird je nach gemessener Ebene (coronar, sagittal, transversal) ein Gradient hinzugeschaltet. Dieser Gradient ändert die Feldstärke von B_0 um - 0,1 Tesla bis + 0,1 Tesla entlang des Tunnels. Dadurch ändert sich ebenso die Larmorfrequenz. Durch Berechnungen mittels der Fourier-Transformation ist so eine räumliche Zuordnung der Protonen möglich (Buxton 2009) und es entsteht das MRT-Bild.

Den MRT-Sequenzen liegen grundsätzlich drei Relaxationsprozesse zu Grunde:

1. T1-Relaxation: Longitudinale Relaxation bzw. Spin-Gitter-Relaxation (siehe Abbildung 3). Beschreibt das Zurückkippen der Protonen aus der XY-Ebene (z.B. 90°

zum äußeren Magnetfeld B_0) in Richtung des statischen Magnetfeldes ($B_0 = Z$ -Achse). Dabei verliert das Proton Energie, die an die Umgebung abgegeben wird.

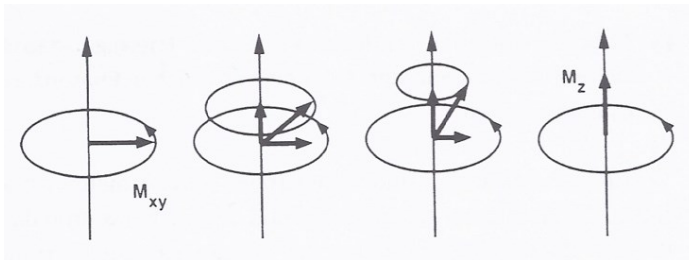


Abbildung 3: Schematische Darstellung der T1-Relaxation
Wiederausrichtung der Protonen nach Impulsgabe in Z-Richtung (Entlang des MRT-Tunnels). Dabei Abgabe der zugeführten Energie an die Umgebung (aus Weishaupt, Köchli et al. (2014)).

2. T2-Relaxation: Transversale Relaxation bzw. Spin-Spin-Relaxation (siehe Abbildung 4). Sie beschreibt den Vorgang, dass Spins in der XY-Ebene, die sich zunächst in der gleichen Phase befinden, anfangen unterschiedlich schnell zu präzedieren und außer Phase geraten. Dabei tauschen die Protonen untereinander Energie aus und der Gesamtvektor der Energie wird stetig kleiner. Dadurch verschwindet schließlich das MRT-Signal. Man spricht dabei von einer Dephasierung der Spins.

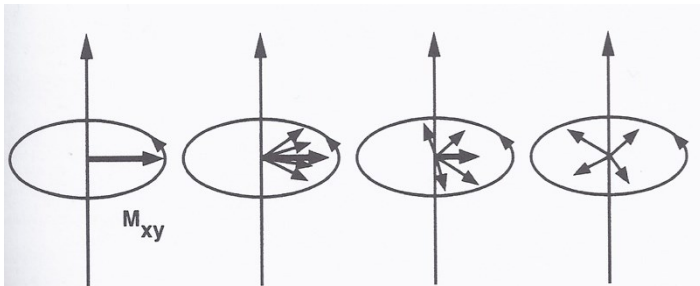


Abbildung 4: Schematische Darstellung von T2- und T2*-Relaxation:
Dephasierung der Protonenspins in der XY-Ebene. Dadurch Auflösung des Summenvektors und damit des messbaren Signals. Dies erfolgt ohne die Abgabe von Energie an die Umgebung (aus Weishaupt, Köchli et al. (2014)).

3. T2*-Relaxation: Auch die T2*-Sequenz beruht auf der transversalen Relaxation, allerdings kommt es zu einer Dephasierung der Spins aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten des äußeren Feldes. Diese entstehen durch den zu untersuchenden Körper sowie durch das Gerät an sich. Der T2*-Effekt kann durch Spinechosequenzen eliminiert werden (Buxton 2009).

2.2.2. Funktionelles MRT – Das BOLD-Signal

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) wird, wie der Name schon sagt, hauptsächlich die Funktion der zu untersuchenden Region untersucht, meist mit einer etwas geringeren räumlichen Auflösung zugunsten der zeitlichen Auflösung.

Grundlage für die fMRT sind die beiden Zustände, in denen das Hämoglobin vorliegt. Als Bestandteil der Erythrozyten bindet es den Sauerstoff und transportiert diesen aus der Lunge an den Ort des Verbrauchs. Durch die Aufnahme von Sauerstoff ändert das Hämoglobin seine Konformität und reduziert dadurch seine Magnetisierbarkeit (Pauling 1935). Dieser Zustand des Hämoglobins wird als diamagnetisch bezeichnet. Im Gegensatz dazu ist ein desoxygeniertes Hämoglobinmolekül paramagnetisch. Es besitzt eine erhöhte Magnetisierbarkeit und sorgt so für stärkere, signalabschwächende Feldinhomogenitäten.

Im Jahre 1982 wurde dieses an Blutproben in vitro im MRT-Scanner gezeigt (Thulborn, Waterton et al. 1982). Das gemessene MRT-Signal wurde daraufhin als BOLD-Effekt bezeichnet („blood oxygenation level dependent“ = BOLD).

Steigt der Sauerstoffbedarf einer Gehirnregion aufgrund zunehmender neuronaler Aktivität, kommt es durch Gefäßweitstellung zu einer vermehrten Durchblutung und dadurch zu einem zunächst überproportionalen Sauerstoffangebot (Vanzetta and Grinvald 1999, Hoge and Pike 2001, Schad 2002). Aufgrund der schnellen Änderung der Aktivierung im Gehirn bedarf es einer anderen Methodik, um eben diese Änderungen zu messen. Die normalen MRT-Protokolle sind dabei nicht schnell genug, so dass ein Großteil der Daten fehlen würde. Der fMRT-Scan wird daher als single-shot multi-echo planar imaging (EPI)-Sequenz durchgeführt. Erstbeschreiber war Sir Peter Mansfield im Jahr 1977 (Mansfield 1977), der auch wenige Jahre später die ersten Bilder mit dieser Methodik veröffentlichte. Dieser Scan unterscheidet sich von herkömmlichen MRT-Untersuchungen dadurch, dass ein Radiofrequenzimpuls (single-shot) reicht um mehrere Schichten innerhalb der Pulswiederholzeit (time of repetition = TR) auszulesen. Erreicht wird dieses durch ein schnelles An- und Abschalten der Gradienten, so dass in diesem Zeitfenster mehrere Echos aufgenommen werden können. Um nun eine signifikante Aktivierung des Gehirns bzw. bestimmter Gehirnregionen zu messen, werden oftmals mehrere EPI Sequenzen, in denen die Hirnaktivität in gleicher Weise

angesprochen wird, in der Analyse zusammengefasst. Dadurch kann eine Summation der einzelnen Signale erreicht werden, was zu einer besseren Messbarkeit der Aktivierung führt.

2.2.3. Neurofeedback

Das Neurofeedback ist eine neuartige Variante des Biofeedbacks, welches zum Beispiel bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen eingesetzt wird. Physiologisch basiert es darauf, den Patienten unbewusste Regulationen des Körpers sichtbar zu machen und dadurch zu beeinflussen. Wie in dem Kapitel „2.2.2 Funktionelles MRT – Das BOLD-Signal“ beschrieben, macht man sich dabei die physiologische Autoregulation der Gehirndurchblutung zu nutzen. Bei gesteigerter Hirnaktivität kommt es in dem Bereich kurzzeitig zu einem überproportionalen Anstieg der Durchblutung, welcher über das BOLD-Signal gemessen werden kann.

Sowohl beim Biofeedback als auch beim Neurofeedback bekommen die Patienten Rückmeldung, auditorisch oder visuell, über die Bearbeitung einer Aufgabe, die ihnen gestellt wurde (z.B.: „Entspannen Sie ihre Nackenmuskulatur“).

Die ersten Neurofeedback-Versuche wurden mit Hilfe des EEG durchgeführt, welches einen positiven Effekt bei Epilepsie-Patienten zeigte (Serman, Macdonald et al. 1974). Allerdings lassen sich mit dem EEG nur breitflächige oberflächliche Regionen als Zielareale bestimmen. Beim Neurofeedback mittels fMRT sind auch tiefe Gehirnstrukturen relativ präzise zur Modulation darstellbar.

Bei dieser Art des Neurofeedbacks kommt eine Erweiterung der oben beschriebenen fMRT zum Einsatz. Man spricht von einem Echtzeit fMRT Neurofeedback (engl. Real-time fMRI neurofeedback = rt-fMRI-nf). Dabei erfolgt eine direkte Analyse der Daten, die der Scanner misst, auf einem externen Computer. Im Falle des Gehirns ist es die Aktivierung einer bestimmten Gehirnregion, die dann wiederum den Patienten im Scanner visuell dargestellt wird. Erste Versuche zu verschiedenen Gehirnregionen wurden dabei am Anfang des 21. Jahrhunderts veröffentlicht. Dabei handelte es sich allen voran um tiefe Gehirnregionen wie Amygdala (Posse, Fitzgerald et al. 2003), ACC (Weiskopf, Veit et al. 2003, deCharms, Maeda et al. 2005), Parahippocampus (Weiskopf, Mathiak et al. 2004),

supplementär-motorischer Cortex (Weiskopf, Mathiak et al. 2004) und somatomotorischer Cortex (Yoo and Jolesz 2002, deCharms, Christoff et al. 2004).

Um den Teilnehmern ein genaues und individuelles Neurofeedback zu ermöglichen wird mit einem sogenannten Localizer begonnen. Bei einem Localizer wird die Gehirnregion stimuliert, die später im Neurofeedback selbst von den Patienten reguliert werden soll. Der Stimulus ist dabei abhängig von der zu untersuchenden Region. In einer der ersten rt-fMRT-nf Grundlagenstudien „Principles of a brain-computer interface (BCI) based on real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI)” (Weiskopf, Mathiak et al. 2004) wurden beispielsweise zwei unterschiedliche Localizer verwendet. Zum einen ein sogenanntes Fingertapping, wobei sich zwei Finger berühren und wieder öffnen. Hier wird insbesondere der somatomotorische Cortex angesprochen. Zum anderen wurden Bilder mit Landschaften oder Gesichtern gezeigt um die tiefen Hirnregionen, wie den Parahippocampus, anzusprechen. Anhand der aufgezeichneten funktionellen Bilder kann die sog. „region of interest“ (ROI) ausgewählt werden. Diese wird später verwendet um den Patienten das Feedback dieser Region darzustellen.

Beim Localizer sowie beim Neurofeedback wird wie bei vielen fMRT-Untersuchungen oftmals ein sogenanntes Block-Design eingesetzt. Das bedeutet, dass die einzelnen aktiven Aufgaben bzw. Stimuli innerhalb von bestimmten Zeiträumen stattfinden und sich mit Phasen der Ruhe bzw. eines neutralen Stimulus abwechseln, um auf diese Weise in der späteren Analyse, durch einen Vergleich, einen Kontrast erzeugen zu können. Die Dauer der Blöcke unterscheidet sich dabei von Studie zu Studie. Meist liegt sie zwischen 30 und 50 Sekunden, um eine gewisse Anzahl von Messungen innerhalb der überproportionalen BOLD-Antwort generieren zu können.

Das Feedback erhalten die Patienten meist visuell. Es wird ihnen auf einem Bildschirm im MRT angezeigt, den sie über einen Spiegel sehen können. Dabei gibt es verschiedene Methoden. Es kann entweder nur die aktuelle Aktivität dargestellt werden in Form eines Balkens oder aber der gesamte zeitliche Verlauf als Grafik.

Trotz der positiven Aspekte des Neurofeedbacks gibt es auch Kritik daran. Am tragendsten ist hier wohl die Tatsache zu nennen, dass man nicht direkt die Aktivität der Nervenzellen misst, sondern das Verfahren nur indirekt über den Blutfluss funktioniert. Das EEG hingegen zeichnet direkt und sofort die elektrische Entladung der Zellen auf (deCharms and Zador 2000). Es gibt jedoch Studien, die eine Korrelation von

Nervenzellaktivierung und Blutfluss nahelegen (Ball, Schreiber et al. 1999, Arthurs, Williams et al. 2000), auch wenn die zeitliche Auflösung beim Neurofeedback hierbei ungenau bleibt. Die Begründung ist darin zu finden, dass es fünf bis sechs Sekunden dauert, bis die Physiologie des Körpers reagiert und die Daten anschließend gemessen und verarbeitet werden (deCharms 2008). Dazu kommen Störgrößen, die das Neurofeedback beeinflussen können. Die beiden wichtigsten sind hierbei Kopfbewegung und Atmung. Die Kopfbewegung kann dazu führen, dass die Patienten nicht mehr das Neurofeedback der ausgewählten ROI erhalten können. Es wird stattdessen ein Bereich des Gehirns gemessen der direkt neben der ROI liegt, aber für die Ausführung der Aufgabe keine Relevanz hat. Es wird versucht diese Problematik mit bestimmten Messtechniken und Softwareberechnungen auszugleichen (Weiskopf, Klose et al. 2005). Genauso hat die Atmung bzw. die Pulsation des Blutflusses einen Einfluss auf das Signal und damit auf die sog. signal to noise ratio (SNR). Hierbei kann es zu einem Verlust der Qualität der Daten kommen. Auch hier greifen die beschriebenen Möglichkeiten zur Minimierung des Problems (Glover, Li et al. 2000).

2.3. Intrinsische neuronale Netzwerke und ihre Funktionen im Allgemeinen

Das menschliche Gehirn macht nur ca. 2% des gesamten Körpergewichts aus, hat allerdings in Ruhe bereits einen Verbrauch von ungefähr 20% der gesamten Energie. Die meiste Energie wird hierbei für die neuronale Aktivität benötigt (Shulman, Rothman et al. 2004, Raichle and Mintun 2006, Fox and Raichle 2007). Dieser hohe Energieverbrauch ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass das Gehirn auch im Ruhezustand eine hohe neuronale Aktivität zeigt, welches über die spontanen BOLD-Fluktuationen gemessen werden kann (s.a. 2.2.2 funktionelles MRT – Das BOLD-Signal); in Relation dazu steigt der Energiebedarf bei einer aktiven Aufgabe nur sehr gering an (<5%) (Raichle and Mintun 2006).

Erstmals wurden diese Fluktuationen von Biswal und Kollegen beschrieben (Biswal, Yetkin et al. 1995). Bei ihrem Experiment konnten sie die BOLD-Aktivität im rechten und linken primär-motorischen Cortex messen, obwohl die Probanden zu dem Zeitpunkt keine aktive Aufgabe ausführten. Dieses Phänomen wurde daraufhin auch in weiteren

Gehirnregionen beobachtet, wie zum Beispiel im visuellen und auditorischen Cortex (Cordes, Haughton et al. 2000) oder im Hippocampus (Rombouts, Stam et al. 2003).

Diese spontanen Fluktuationen bilden bestimmte topographische Muster, die primär als intrinsische Ruhenetzwerke (engl. Resting state network = RSN) bezeichnet werden. Später wurden diese spontanen BOLD-Fluktuationen in Studien allerdings nicht nur bei den Ruhenetzwerken gemessen. Sie wurden ebenso gemessen, während Probanden eine Aufgabe auszuüben hatten. Die Stärke der BOLD-Fluktuationen ist dabei aber auch von der Aufgabe und dem jeweiligen Netzwerk abhängig. Wird für eine Aufgabe der Somatomotorische Cortex beansprucht (z.B. Drücken eines Knopfes), besteht eine positive Korrelation zum BOLD-Signal, denn auch dieses nimmt in dem Bereich dann in der Stärke zu (Fox and Raichle 2007). Deswegen wurde der Begriff um die intrinsischen Konnektivitätsnetzwerke (intrinsic connectivity network = ICN) erweitert (Seeley, Menon et al. 2007, Laird, Fox et al. 2011) und schließt damit alle funktionellen Netzwerke in Ruhe und während einer Aufgabe mit ein. Die ICN stimmen dabei sehr gut mit den Ruhenetzwerken überein.

In der vorliegenden Literatur werden hauptsächlich 10 - 18 verschiedene Ruhenetzwerke unterschieden (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006, Zuo, Kelly et al. 2010, Laird, Fox et al. 2011). Der Unterschied in der Anzahl der berichteten Netzwerke liegt hauptsächlich an Analyse-Differenzen. So können beispielsweise Netzwerke zu einem übergeordneten Netzwerk zusammengefasst oder in kleinere Untereinheiten aufgeteilt werden. Ein Beispiel hierfür ist das fronto-parietale Netzwerk (FPN), welches sich in den Analysen manchmal in ein links-laterales und ein rechts-laterales aufteilt. Auch das oft als zentrale Netzwerk bezeichnete default mode network (DMN) lässt sich manchmal in mehrere Untereinheiten separieren. Den Netzwerken werden bestimmte Aufgaben (z.B. Emotionsverarbeitung, Gedächtnis oder Sprache) zugeordnet. Eine besonders gute Übersicht liefert eine Meta-Analyse von Laird und Kollegen (Laird, Fox et al. 2011). Die Netzwerke aus der entsprechenden Publikation sind in Abbildung 5 dargestellt.

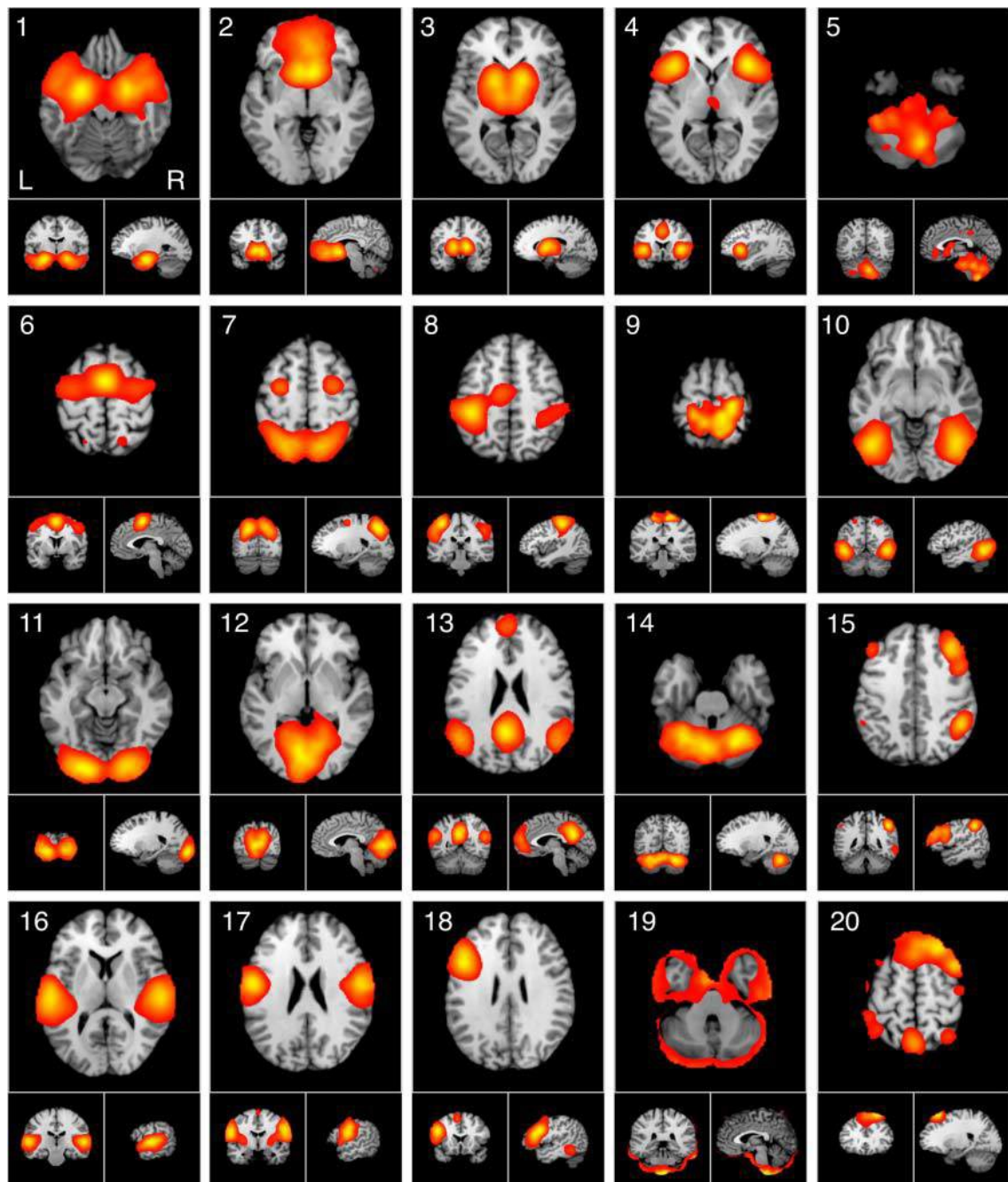


Abbildung 5: Übersicht über intrinsische Ruhenetzwerke. Aus: Behavioral Interpretations of Intrinsic Connectivity Networks (Laird, Fox et al. 2011).

Intrinsic connectivity Network (ICN) 1: Limbische und medial-temporale Regionen, ICN 2: Teile des anterioren cingulären Cortex und der olfaktorische Cortex, ICN 3: bilateral die Basalganglien und der Thalamus, ICN 4: bilateral der vordere Teile der Insel, frontales Operculum, ICN 5: Mittelhirn, ICN 6: Gyrus frontalis superior und medius, ICN 7: Gyrus frontalis medius und Lobus parietalis superior, ICN 8: ventraler Gyrus präcentralis und Gyrus postcentralis, Sulcus centralis, Lobus cerebelli superior und inferior, ICN 9: Lobus parietalis superior, ICN 10: Gyrus temporalis medius und inferior, ICN 11 und 12: lateraler und medialer posteriorer occipitaler Cortex, ICN 13: medialer präfrontaler und posteriorer cingulärer Cortex, ICN 14: Cerebellum, ICN 15: rechts laterale fronto-parietale Regionen, ICN 16: Gyrus temporalis transversum, ICN 17: dorsaler Gyrus präcentralis und Gyrus postcentralis, Sulcus centralis, Lobus cerebelli superior und inferior, ICN 18: links laterale fronto-parietale Region. Die in der Abbildung als 19 und 20 dargestellten Komponenten stellen keine ICNs da sondern sind durch das Analyse-Verfahren bedingte Artefakte.

Diese intrinsischen Netzwerke können gemäß den Autoren grob in vier Gruppen eingeteilt werden: Die erste Gruppe umfasst die Netzwerke 1 - 5. Diese sind hauptsächlich an emotionalen und automatisch-ablaufenden Prozessen beteiligt, wie die Reaktion auf emotionale Bilder oder Filme, aber auch die Erinnerung an autobiographische Ereignisse. Auch findet in diesen Netzwerken die Verarbeitung von Geruch und Geschmack statt. Das Salience Network fällt in diese Kategorie (ICN 4). Zur zweiten Gruppe gehören die ICNs 6 – 9. Hier findet hauptsächlich die Integration und Koordination von Motorik und visuellen Reizen statt und deren anschließende Ausführung. Im dritten Cluster sind die Netzwerke 10 – 12 zusammengefasst, welche alle mit der visuellen Wahrnehmung in Verbindung stehen. Das letzte Cluster umfasst die Netzwerke 13 – 18. Für diese Netzwerke konnte von den Autoren keine Oberkategorie festgelegt werden. Von den Funktionen passen sie in keine der vorher beschriebenen Gruppen und sind in sich auch so different, dass kein Oberbegriff festgelegt werden kann. Hierzu zählen das DMN (ICN 13) oder auch die beiden FPN (ICN 15 + 18). Wie oben bereits beschrieben stellen die in der Abbildung 5 mit 19 und 20 klassifizierten Komponenten Artefakte dar, in denen Blutfluss und Liquorpulsation separiert werden.

Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass es eine Korrelation von bereits definierten neuroanatomischen Netzwerken und der topographischen Ausbreitung der Ruhenetzwerke gibt (De Luca, Beckmann et al. 2006, Vincent, Snyder et al. 2006). Bei diesen Beobachtungen handelt es sich jedoch um keine eindeutig klare Übereinstimmung der beiden Größen (Deco and Corbetta 2011).

Für die Messung von Ruhenetzwerken im MRT werden die Patienten angewiesen sich zu entspannen, an „nichts Bestimmtes“ zu denken (van den Heuvel and Hulshoff Pol 2010) und nicht einzuschlafen.

Im Gegensatz zu Aktivitätsmustern im Gehirn, die nur auftreten, wenn die Probanden eine Aufgabe aktiv ausüben, können Ruhenetzwerke bei verschiedenen Vigilanz-Zuständen reproduziert werden. Sie treten bei geöffneten Augen (mit möglicher Fixation eines Kreuzes), bei geschlossenen Augen, im Schlaf und unter Anästhesie auf (Fox, Snyder et al. 2005, Buckner and Vincent 2007). Aufgrund dieser Reproduzierbarkeit unter verschiedenen Vigilanz-Zuständen spricht man von intrinsischer neuronaler Aktivität (Fox and Raichle 2007). Die Vigilanz des Probanden spiegelt sich dennoch in der Stärke der

funktionellen Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke wieder (Horovitz, Fukunaga et al. 2008, Samann, Wehrle et al. 2011).

Welche grundlegende Funktion den Ruhenetzwerken zukommt, ist noch nicht vollends geklärt, findet sich aber mit verschiedenen Theorien in der Literatur dokumentiert. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass die BOLD-Aktivität in Ruhe eine weitere Informationsverarbeitung des Gehirns widerspiegelt, z.B. Verarbeitung des Erlebten oder die Vorbereitung auf weitere mögliche Handlungsschritte (Fox and Raichle 2007). Zum anderen gibt es die Theorie, dass Ruhenetzwerke komplexe Aufgaben, wie das Gedächtnis, unterstützen (Vincent, Snyder et al. 2006). Zu klären bleibt die Frage, ob Aufgaben, die ein Proband durchführt, einen Einfluss auf die Ruhenetzwerke haben. In unterschiedlichen Studien wurden hierzu Veränderungen der intrinsischen Konnektivität im Vergleich von vor zu nach einer Aufgabe nachgewiesen (Peltier, LaConte et al. 2005), wie aber auch keine Veränderung der intrinsischen Konnektivität unter dem Einfluss einer Aufgabe (Waites, Stanislavsky et al. 2005).

2.4. Pathologische Veränderungen der Ruhenetzwerke bei PTBS

Studien zur Ruhenetzwerkkonnektivität bei Patienten mit PTBS zeigen vor allem eine gestörte Konnektivität innerhalb des DMN, des Salience-Network (SN) und des Central-Executive-Network (CEN) und damit auch korrelierend zur klinischen Symptomatik der Patienten (Patel, Spreng et al. 2012, Rauch, Shin et al. 2014, Lei, Li et al. 2015, Tursich, Ros et al. 2015). Andere, aufgabenbasierte Studien weisen darüber hinaus auch Veränderungen in weiteren Regionen und Netzwerken auf. Dazu zählen solche, die am Gedächtnis mitbeteiligt sind, aber auch sensorische Areale und Netzwerke (Brewin 2011, Aupperle, Melrose et al. 2012, St Jacques, Kragel et al. 2013, Whalley, Kroes et al. 2013, Kennis, Rademaker et al. 2014, Misaki, Phillips et al. 2018a). Insgesamt ist die Studienlage hier aber noch sehr unübersichtlich und inkonsistent, weswegen weiterführende Studien notwendig erscheinen, um die Bedeutung der verschiedenen Ruhenetzwerke genauer zu untersuchen.

2.4.1. Default-Mode-Network (DMN)

Das DMN ist eines der ersten gefundenen Ruhenetzwerke überhaupt. Während der Forschung zeigte sich, dass es bestimmte Regionen im Gehirn gibt, in denen die intrinsische Konnektivität im Ruhezustand höher als im restlichen Gehirn ist. Sollten die Probanden eine Aufgabe ausführen, sank die intrinsische Konnektivität in genau diesen Regionen deutlich (Raichle, MacLeod et al. 2001). Raichle und MacLeod beschrieben sie daraufhin als eigenständiges Netzwerk, das DMN.

Die anatomischen Strukturen, die zum DMN gezählt werden, sind hauptsächlich der posteriore cinguläre Cortex (PCC), der Precuneus und der mediale präfrontale Cortex (Raichle, MacLeod et al. 2001). Des Weiteren werden noch der inferiore parietale Cortex und der Gyrus supramarginalis dazu gezählt, welche funktionell Teil des episodischen Gedächtnisses sind (Sorg, Riedl et al. 2007). Das DMN zeigt unter anderem ein verändertes Konnektivitätsmuster im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen, vor allem bei Demenzerkrankungen (Rombouts and Scheltens 2005, Sorg, Riedl et al. 2007). Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von Ruhenetzwerken bzw. in diesem Fall des DMN.

Neben der Erkenntnis, dass das DMN im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen verändert ist, gibt es die Theorie, dass dieses Netzwerk körpereigene Informationen und Umgebungsinformationen sammelt und verarbeitet. Dies dient dem Individuum dazu, auf Situationen zielgerichtet reagieren zu können. Bei der Reaktion wird die Aktivität des DMN zugunsten der gesteigerten Aktivität in anderen Regionen gemindert (Raichle, MacLeod et al. 2001).

Nach den ersten Forschungsergebnissen zum DMN dachte man, dass es im Grunde allein für nicht zielgerichtete Gedankengänge („Tagträume“) verantwortlich ist (Raichle, MacLeod et al. 2001). Dazu wurden hauptsächlich Gedanken gezählt, die auf keinen äußeren Stimulus zurückzuführen sind. Man spricht dabei vom sogenannten „mind-wandering“ oder „brain-wandering“. Neuere Studien haben aber gezeigt, dass neben dem DMN auch viele weitere Gehirnareale am mind-wandering beteiligt sind (Fox, Spreng et al. 2015). Dabei ist es von dem jeweiligen Gedanken abhängig, welche Regionen des DMNs und welche weiteren Regionen aktiviert sind. So ist der mediale Temporallappen mitbeteiligt, wenn aus den eigenen Erinnerungen eine Szene konstruiert werden soll. Im Gegensatz dazu sind der PCC und der anteriore präfrontale

Cortex stärker aktiviert, wenn die Probanden affektive, für sie relevante Entscheidungen treffen sollen (Andrews-Hanna, Reidler et al. 2010).

2.4.2. Central Executive Network (CEN)

Als wichtige anatomische Strukturen dieses Netzwerkes sind der dorsolaterale präfrontale Cortex und der posteriore parietale Cortex zu nennen. Es ist hauptsächlich an kognitiven Funktionen wie dem Arbeitszeitgedächtnis und bei Problemlösungen aktiv. Außerdem hilft es bei der Entscheidungsfindung (Menon 2011). Es konnte gezeigt werden, dass Teile des CEN bei PTBS-Patienten bei kognitiven Aufgaben weniger aktiviert werden als bei gesunden Probanden oder bei Patienten, die das Trauma erlitten, aber keine PTBS ausgebildet haben (Patel, Spreng et al. 2012). Vermehrte oder verminderte Konnektivität im CEN hat eine Assoziation mit verschiedenen Erkrankungen bzw. wurden bei gewissen Erkrankungen nachgewiesen. Dazu zählen vor allem die Depression, Schizophrenie und die Alzheimerkrankheit (Menon 2011, Lanius, Frewen et al. 2015).

2.4.3. Salience Network (SN)

Die beiden zentralen Knotenpunkte des SN sind die anteriore Insel und der dorsale ACC. Diese beiden Knotenpunkte besitzen zusätzlich diverse Verbindungen zu subkortikalen Zentren wie dem Putamen oder dem Thalamus sowie zum limbischen System. Im limbischen System besteht die stärkste Konnektivität zur Amygdala (Lanius, Frewen et al. 2015, Menon 2015). Das SN ist hauptsächlich für die Steuerung von Emotionen als Reaktion auf externe oder interne Stimuli verantwortlich. Es integriert dabei soziale, emotionale und kognitive Informationen (Menon 2015). Dem SN werden sowohl Filter- als auch Kontrollfunktionen zugesprochen und es gilt als Umschaltnetzwerk zwischen dem DMN und den zentralen exekutiven Netzwerken (Menon and Uddin 2010). Einige psychiatrische Erkrankungen weisen Funktionsstörungen im SN auf. Hierzu werden die Alzheimer Demenz und die fronto-temporale Demenz gerechnet, aber auch PTBS, die Schizophrenie und Angststörungen. Zusätzlich gibt es Anzeichen dafür, dass auch der Autismus eine Funktionsstörung in diesem Netzwerk aufweist (Menon 2011, Lanius, Frewen et al. 2015, Menon 2015).

2.5. Anatomie und Funktion des ACC

Der ACC sitzt vor und auf dem Corpus callosum. Er wird nochmals in den ventralen und den dorsalen Teil unterteilt. Der ventrale Anteil ist aufgrund seiner Verbindung zur Amygdala, zur anterioren Insel, zum Nucleus accumbens und zum Hippocampus hauptsächlich für die Regulation von emotionalen Informationen verantwortlich (Allman, Hakeem et al. 2001). Während der ventrale Anteil die Emotionsverarbeitung übernimmt, ist der dorsale Part für kognitive Aufgaben zuständig (Bush, Luu et al. 2000, Stevens, Hurley et al. 2011). Zu den Funktionen des dorsalen ACC zählen Aufmerksamkeit und Motivation (Weissman, Gopalakrishnan et al. 2005) sowie die Stärke und Modulation von Emotionen und damit auch die Regulation von Blutdruck und Herzfrequenz entsprechend der gezeigten Emotion (Gianaros, Derbyshire et al. 2005).

2.5.1. Funktionelle Konnektivität des ACC in Hinblick auf PTBS

Wie bereits eingangs erwähnt besitzt der rostrale Anteil des ACC eine verminderte Aktivität bei Patienten mit PTBS (Lanius, Williamson et al. 2001, Shin, Wright et al. 2005). Hinsichtlich der funktionellen Konnektivität des ACC müssen die Unterregionen des ACC genauer betrachtet werden. Bezüglich des rostralen ACC, welches in dieser Studie die ROI darstellte, zeigte sich bei PTBS eine verminderte Konnektivität zum PCC bzw. zum Precuneus (Sripada, King et al. 2012b). Außerdem zeigen der rostrale und dorsale Anteil zusammen eine verminderte Konnektivität zur Amygdala (Sripada, King et al. 2012).

Um eine funktionelle Konnektivität zwischen spezifischen Hirnregionen zu untersuchen wird nicht die Technik der ICA benutzt, sondern eine sogenannte Seed-Analyse, die dann die Konnektivität zwischen einzelnen Regionen aufzeigen kann.

Eine detailliertere Untersuchung des ACC mit Hilfe der Seed-Analyse führten Kennis, Rademaker et al. (2014) durch. Sie teilten den ACC in fünf Regionen auf. Die fünf Seeds waren der caudale, dorsale, rostrale, perigenuale und subgenuale ACC. Sie zeigten mit ihrer ROI im rostralen ACC, welches der ROI dieser Arbeit entspricht, dass bei einer Veteranen-Gruppe ohne PTBS – im Vergleich zu einer Veteranen-Gruppe mit PTBS und zu einer gesunden Kontrollgruppe – eine erhöhte Konnektivität zum Gyrus präcentralis und zum Gyrus frontalis medialis besteht.

2.5.2. Intrinsische Konnektivität des ACC bei PTBS

In einer Metaanalyse konnten die Kollegen Ramage, Laird et al. (2013) aufzeigen, dass der ACC zusammen mit dem Precuneus und dem PCC zu den drei Arealen gehört, die bei der kognitiven Verarbeitung von traumatischen Stimuli nur in der Gruppe der Patienten mit PTBS aktiv sind und nicht bei der gesunden Kontrollgruppe.

Dies geht, wie mehrere Studien bei PTBS-Patienten gezeigt haben und wie bereits in Kapitel 2.5.1 kurz dargestellt, von einer verminderten Aktivität im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe bzgl. des ACC aus (Lanius, Williamson et al. 2001, Shin, Wright et al. 2005, Etkin and Wager 2007, Kennis, Rademaker et al. 2014, Rauch, Shin et al. 2014, Zhang, Xie et al. 2016).

Die folgenden Studien zeigen mit ihren Ergebnissen noch präziser, dass es bei PTBS nicht wie anfänglich gedacht nur um das DMN geht, sondern es in unterschiedlichsten Netzwerken zu Veränderungen der Konnektivität kommt.

St Jacques, Kragel et al. (2013) untersuchten in ihrer Studie in einem horizontalen Vergleich zwischen einer PTBS- und einer Kontrollgruppe unter anderem das FPN. Bei der Analyse der Ergebnisse nach Stimulation mit autobiographischen Erinnerungen zeigte sich hier eine verminderte Konnektivität im Precuneus in der PTBS-Gruppe.

Misaki, Phillips et al. (2018a) wiesen bei Veteranen ohne PTBS eine verminderte Konnektivität des Gyrus lingualis zum medial-präfrontalen Cortex, wozu auch der ACC gehört, nach. Interessant sind diese Ergebnisse deshalb, weil der ACC in der vorliegenden Arbeit die ROI darstellte.

Kennis, Rademaker et al. (2014) fanden in ihrer Untersuchung an Veteranen mit und ohne PTBS eine verminderte Konnektivität zwischen dem ACC und auditorischen Cortexarealen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Wobei sie besonders eine verminderte Konnektivität zwischen dem caudalen ACC zum Gyrus temporalis medius und Gyrus frontalis medius feststellten. Zudem fanden sie eine vermehrte Konnektivität zwischen dem rostralen ACC und dem Gyrus frontalis medius sowie dem Gyrus präcentralis bei der Veteranen-Gruppe ohne PTBS im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Als Ergebnis weisen die Autoren darauf hin, dass die veränderten

Konnektivitäten auch traumaspezifisch sein können, ohne dass traumaexponierte Personen eine PTBS entwickeln.

Pannu Hayes, Labar et al. (2009) stellen mithilfe ihrer Studienergebnisse die Hypothese auf, dass die überschießende Aktivität im frontalen limbischen System zusammen mit den veränderten Funktionen des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerks und dem ACC als neuronaler Marker für die Aufmerksamkeitsverzerrung bei PTBS sein kann.

Anhand dieser Beispiele sieht man, wie vielfältig die Veränderungen der Konnektivität bei PTBS sein können.

Ziel dieser Arbeit war deswegen die Untersuchung der Auswirkungen eines Neurofeedbacks auf Ruhenetzwerke am Beispiel von Patientinnen mit PTBS und einer gesunden Kontrollgruppe. Ich wollte aufgrund der vielfältig bekannten Veränderungen die Analyse über alle Ruhenetzwerke durchführen, damit diese Arbeit dazu beitragen kann die teils widersprüchlichen Studienergebnisse besser einordnen zu können.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten und Probanden

Für die Untersuchungen wurden insgesamt 48 Teilnehmer rekrutiert, aufgeteilt auf 16 Patientinnen mit posttraumatischer Belastungsstörung aufgrund eines sexuellen oder gewalttätigen Missbrauchs (Altersdurchschnitt: 32,63 Jahre, Standardabweichung: 7,52), 16 gesunde weibliche (Altersdurchschnitt: 26,25 Jahre, Standardabweichung: 3,42) und 16 gesunde männliche Probanden (Altersdurchschnitt: 23,93 Jahre, Standardabweichung: 3,15). Die Gruppe der gesunden männlichen Probanden ist kein Bestandteil dieser Arbeit gewesen.

Die Rekrutierung der Patientinnen mit posttraumatischer Belastungsstörung erfolgte über eine der drei folgenden Kliniken:

- Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München (LMU), Campus Innenstadt (Nussbaumstraße 7, D-80336 München)
- Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des städtischen Klinikums München Harlaching (Sanatoriumsplatz 2, D-81545 München)
- Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München (Ismaninger Straße 22, D-81675 München)

Bei allen Patientinnen lag eine PTBS vor. Diese wurde als Leiterkrankung über das strukturierte klinische Interview (SCID) nach DSM IV von einem Facharzt für Psychiatrie diagnostiziert. Die Patientinnen waren allesamt in ambulanter Behandlung in einer der oben genannten Kliniken.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert. Alle Studienteilnehmer wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie zwischen 18 und 60 Jahren alt waren. Sie mussten freiwillig teilnehmen. Sie mussten zum Zeitpunkt der Studie einwilligungsfähig sein, sowie in der Lage sein die Probandeninformationen zu verstehen und die nötigen Termine und Absprachen im Rahmen der Studie einzuhalten. Nach der schriftlichen und individuellen Aufklärung musste eine unterschriebene Einverständniserklärung abgegeben werden.

Probanden wurden von der Teilnahme ausgeschlossen, wenn ein früherer oder aktueller Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenmissbrauch vorlag. Ebenfalls nicht zulässig

war das Vorliegen einer neurologischen bzw. einer weiteren psychiatrischen Erkrankung. Ausgenommen davon waren Depressionen und Angststörungen (s.a. Kapitel 2.1.6). Probanden mit Epilepsie oder anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z.B. Hirntumor, Enzephalitis) sowie Probanden, die aktuell Psychopharmaka einnahmen, wurden nicht mit eingeschlossen. Außerdem galten Ausschlusskriterien, bei denen eine MRT-Untersuchung eine Gefahr für die Probanden darstellen würde. Dazu zählten Metallteile im Körper (z.B. magnetisierbare Implantate, Prothesen, Clips), ein Herzschrittmacher, eine Schwangerschaft bzw. Stillzeit sowie Klaustrophobie.

3.2. Ethik

Die Studie wurde entsprechend den Grundsätzen der Erklärung von Helsinki geplant und von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München nach vorheriger Prüfung genehmigt (Antragsnummer: 369-12). Die Probanden erhielten vor ihrer Teilnahme ein Aufklärungsgespräch zur Studie. Das Einverständnis wurde schriftlich festgehalten. Es erfolgte eine separate Aufklärung zur Kernspintomographie ebenfalls inklusive schriftlichem Einverständnis. Als Vorlage wurde hierbei der Standard der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU übernommen. Die Probanden konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Teilnahme zurücktreten. Durch einen Abbruch entstanden den Probanden keine Nachteile. Die weitere Bearbeitung der Daten erfolgte anonymisiert. Die Probanden legten einen persönlichen vierstelligen Code dazu fest.

Die gesunden Probanden erhielten nach beendeter Teilnahme an der Studie eine einmalige Aufwandsentschädigung in Höhe von 25 Euro. Bei den Patientinnen wurde, wenn nötig, eine Übernahme der Fahrtkosten durchgeführt. Außerdem wurden allen Teilnehmern die Bilder der anatomischen MRT-Sequenz nach vorheriger Beurteilung durch einen Facharzt für Radiologie auf CD zur Verfügung gestellt. Sollten bei der Beurteilung der Bilder relevante Anomalien oder Pathologien gefunden worden sein, wurde dies dem jeweiligen Teilnehmer mitgeteilt, wie es vorher in der Einverständniserklärung für die Studie von den Teilnehmern unterschrieben wurde.

3.3. Versuchsablauf

Im Folgenden ist der generelle Versuchsablauf beschrieben, wobei genaue Versuchsbedingungen in Kapitel 3.7 ausgeführt werden.

Wie oben beschrieben (Kapitel 3.2), erfolgten zunächst die Aufklärung über die Studie an sich und die Aufklärung zur Kernspintomographie. Anschließend erfolgte eine genaue Beschreibung des Versuchsablaufes. Dabei wurde den Teilnehmern ein Überblick über ihre Aufgaben während der verschiedenen MRT-Aufnahmen gegeben und darauf eingegangen, welche Gehirnregion untersucht wird und wie die Teilnehmer diese beeinflussen sollten. Sie bekamen dazu die Anweisung mittels positiven Emotionen Einfluss auf das rostrale ACC zu nehmen. Als Beispiele wurden den Probanden ein schöner Urlaub, eine Familienfeier oder eine häufig durchgeführte Freizeitaktivität genannt.

Vor der eigentlichen Untersuchung mussten die Teilnehmer vier Fragebögen beantworten. Danach erfolgte die weitere Untersuchung im Kernspintomographen. Die Untersuchungszeit betrug ungefähr 60 Minuten. Diese war wie folgt aufgeteilt:

- Scannereinstellungen + Survey (5 Minuten)
- Localizer (7 Minuten)
- Ruhemessung (7 Minuten)
- Neurofeedback (25 Minuten) -> aufgeteilt in 4 Durchläufe
- Localizer (7 Minuten)
- Ruhemessung (7 Minuten)
- Anatomie-Aufnahme (3 Minuten)

Zum Schluss beantworteten die Teilnehmer noch einmal Fragebögen, die im nächsten Abschnitt aufgelistet sind. Somit belief sich die gesamte Zeitdauer für die Studie pro Teilnehmer auf ungefähr zweieinhalb Stunden.

3.4. Fragebögen

Bei den auszufüllenden Fragebögen handelte es sich um allgemeine Fragebögen (z.B. demographische Fragen zur Person), Fragebögen zur aktuellen emotionalen Selbstbeschreibung, zu möglichen psychiatrischen Erkrankungen sowie Fragebögen zu erlebten Traumata.

1. Fragebögen, die vor der Kernspintomographie durchgeführt wurden:

1. STAI-G Form X1 (Fragebogen zur Selbstbeschreibung)
2. demographische Fragen zur Person
3. Gesundheits-Fragebogen (Erfassung von weiteren Erkrankungen)
4. Wortschatz Test (WST)

2. Fragebögen, die nach der Kernspintomographie durchgeführt wurden:

1. STAI-G Form X2 (Fragebogen zur Selbstbeschreibung)
2. ERQ (Fragebogen zur Emotionenregulierung)
3. SII – Sexual Interaction Inventory
4. FDS – Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen
5. SVF 120 – Stressverarbeitungsfragebogen
6. BDI – Beck-Depression-Inventar (Erfassung schwerer depressiver Symptome)
7. CTQ – Childhood Trauma Questionnaire (Fragebogen für Kindheits- / Jugendtraumata)
8. PDS – Posttraumatic Diagnostic Scale (Erfassung diagnostischer Kriterien einer PTBS, angelehnt an den DSM IV)
9. MPSS-S – Modified PTSD Symptom Scale

Nach der Untersuchung wurden die Teilnehmer außerdem zu ihren Strategien beziehungsweise Erinnerungen befragt, die sie während der Untersuchung genutzt haben, um das Neurofeedback positiv und negativ zu beeinflussen. Darüber hinaus sollten die Teilnehmer eine Bewertung ihrer Strategien vornehmen und beurteilen

inwiefern diese zum Erfolg geführt haben. Abschließend baten wir um eine kurze Selbsteinschätzung, ob sie ihrer Meinung nach die neuronale Aktivität erfolgreich steuern konnten.

Abschließend sollten die Teilnehmer noch eine Bewertung hinsichtlich der im Scanner gezeigten Bilder / Gesichter nach den folgenden Gesichtspunkten vornehmen:

- Wie sehr positiv bzw. negativ empfanden Sie das gezeigte Bild?
- Wie sehr aufregend stellte sich der emotionale Ausdruck für Sie dar?
- Wie sehr konnten Sie ihre Aufmerksamkeit auf dieses Bild fokussieren?

3.5. MRT-Vorbereitungen

Nachdem die Teilnehmer die Fragebögen, die für vor der Untersuchung angedacht waren, ausgefüllt hatten, wurden die Vorbereitung für die MRT-Untersuchung vorgenommen. Dazu legten die Teilnehmer zunächst alle Metallteile ab, die sie am Körper trugen. Falls die Teilnehmer eine Brille trugen, wurde diese durch ein MRT taugliches Plastikgestell ersetzt, bei dem die Dioptrien variiert werden konnten.

Im Scanner setzten die Teilnehmer anschließend Ohrstöpsel ein und bekamen als zusätzlichen Gehörschutz einen Kopfhörer aufgesetzt. Sie legten sich rücklings mit dem Kopf in der Spule auf den MRT-Tisch. Hier wurde der Kopf, je nach Bedarf, an den Seiten mit Schaumstoff fixiert, um die Bewegungen des Kopfes möglichst gering zu halten. In die rechte Hand bekamen die Teilnehmer einen Notfallknopf, damit sie sich während der Untersuchung melden konnten, wenn sie Probleme bekamen. Der Scan hätte dann jederzeit sofort abgebrochen werden können.

Damit die Teilnehmer bequem lagen, bekamen sie eine Rolle unter die Knie sowie eine Decke gegen die Kälte im Raum. Wenn die Teilnehmer weder an Liegeposition noch am sonstigen Untersuchungsambiente etwas auszusetzen hatten, bekamen sie einen Spiegel auf die Spule gesetzt, damit es ihnen möglich war den Bildschirm hinter dem Scanner zu sehen. Anschließend wurden sie in den Scanner gefahren, bevor ein kurzer Test der Sprechanlage durchgeführt und die jeweilige teilnehmende Person nochmals zu ihrem Befinden befragt wurde.

Bevor die Messungen nun starten konnten, wurden die Teilnehmer über ihren anonymisierten Code in das Kliniknetzwerk aufgenommen. Die einzigen personenbezogenen Daten, die hier mit eingegeben wurden, waren die Körpergröße und das Gewicht.

3.6. Hardware und Software

Die Teilnehmer wurden in einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen der Firma Philips Healthcare gemessen. Es wurden, aufgrund von Umbaumaßnahmen an der Klinik, zwei verschiedene, aber ähnliche Geräte benutzt:

- Achieva 3.0T TX (Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland)
- Ingenia 3.0T (Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland)

Dabei wurden die Einstellungen der Sequenzen beibehalten. Es wurden in der PTBS-Gruppe fünf Patientinnen mit dem Achieva-Gerät und 11 Patientinnen mit dem Ingenia-Gerät untersucht. In der weiblichen Kontrollgruppe waren es sechs Probandinnen mit dem Achieva-MRT und 10 mit dem Ingenia-MRT. Ein Unterschied ergab sich bei den Geräten in der Verwendung der 32-Kanal Kopfspule. Aufgrund neuerer Technik im zweiten Gerät wurden nicht immer alle 32 Kanäle benutzt. Der Scanner errechnete am Anfang des Scans die Anzahl an Kanälen, die den besten Kontrast und die beste Signal-to-Noise Ratio ergaben.

Die Präsentation der Bilder für den Localizer erfolgte über einen Laptop, der an den Bildschirm im MRT-Raum mittels Displayport angeschlossen war. Der Bildschirm wurde so konfiguriert, dass er das gleiche Bild wie der Laptop anzeigte (Klon). Als Software wurde das Programm „Presentation“ in der Version 16.2 (Neurobehavioral Systems, Inc., Kalifornien, USA) eingesetzt.

Für das Neurofeedback wurde ein weiterer Laptop genutzt, der ebenfalls über einen Displayport mit dem Bildschirm im Scanner verbunden war. Um den Teilnehmern das Neurofeedback zu zeigen, wurde der zweite Bildschirm als Desktoperweiterung konfiguriert. Außerdem wurde der Laptop an das Local Area Network (LAN) angeschlossen, damit der Datenaustausch zwischen Scanner und Laptop über ein TCP/IP-Protokoll erfolgen konnte. Als Software wurde der „Turbo Brain Voyager“ (TBV) (Brain Innovation B.V., Maastricht, Niederlande) eingesetzt.

3.7. MRT-Ablauf

In diesem Teil werden die einzelnen Sequenzen beschrieben, die für die Studie gemessen wurden.

Mit Ausnahme der Planungssequenzen und der hochauflösten anatomischen T1-Sequenz am Schluss der Untersuchungen zählen alle Sequenzen zum Bereich der fMRT, die am Anfang dieser Arbeit beschrieben wurde (Kapitel 2.2.2).

Nach den allgemeinen Scanner-Einstellungen, inklusive Survey, wurde mit dem ersten Localizer zum Aufsuchen der größten Konnektivität im rostralen ACC bzw. im angrenzenden dorsalen ACC gestartet. Dazu wurde eine single shot multi-echo planar Imaging Sequenz (kurz: EPI) benutzt. Gleichzeitig wurden den Teilnehmern über die oben beschriebene Software „Presentation“ Bilder von affektiven Gesichtern (Stimulus) gezeigt (siehe Abbildung 6). Zwischen den einzelnen Blöcken mit dem Stimulus bekamen die Teilnehmer ein neutrales Bild in Form eines Sterns (*') auf grauem Hintergrund präsentiert. Die Bilder der insgesamt acht unterschiedlichen Gesichter stammten von Ekman und Friesen (Ekman and Friesen 1976).

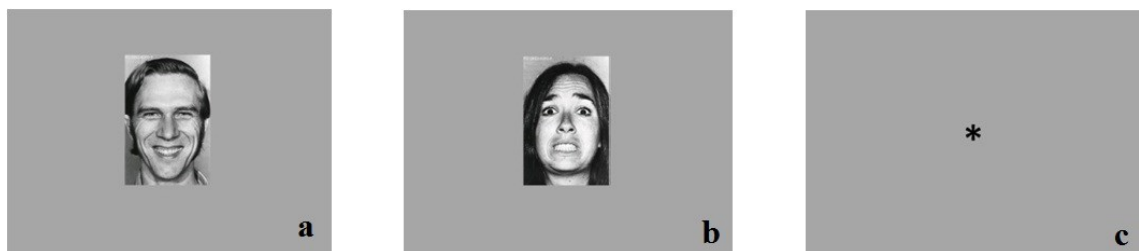


Abbildung 6: Beispiele der präsentierten emotionalen Gesichter nach Ekman and Friesen (1976)

a) männliches Gesicht mit glücklicher Ausstrahlung, b) weibliches Gesicht mit angstvoller Ausstrahlung, c) Fixationskreuz

Der Aufbau des Localizers war dabei wie folgt:

Die Probandinnen bekamen die Anweisung die Emotion, die sie sehen, nachzuempfinden und bei dem Stern an nichts Emotionales zu denken. Diese Anweisung erschien zu Beginn des Localizers auch noch einmal für 10 Sekunden auf dem Bildschirm. Hier wurden währenddessen fünf sog. Dummy-Messungen akquiriert, die zur Vermeidung von saturierungsbedingten Unterschieden verworfen wurden, d.h. um den artifiziellen Effekten beim Anlaufen der Sequenz aus dem Weg zu gehen.

Insgesamt waren 8 verschiedene Gesichter zu sehen (4 männliche, 4 weibliche, Beispiele siehe Abbildung 6). Die Gesichter wurden für den Versuch als Block zusammengefasst, so dass sich 4 Blöcke ergaben (glücklich männlich, glücklich weiblich, angstvoll männlich und angstvoll weiblich). Jeder Stimulus (glücklich/ängstlich) wurde zweimal in einem Block präsentiert. Somit setzte sich jeder Block aus 4 Bildern derselben Emotion zusammen, die zweimal erschienen. Die Bilder wurden dabei für 3 Sekunden angezeigt, gefolgt von einem schlichten grauen Hintergrund, der für 2 Sekunden erschien. So dauerte ein Block 40 Sekunden, der anschließend noch einmal wiederholt wurde.

Nach einem Block erfolgte ein neutraler Stimulus in Form eines Fixationskreuzes (siehe Abbildung 6c). Auch dieser Block dauerte 40 Sekunden und wurde wieder durch einen Stimulusblock abgelöst. Zusätzlich wurde ein weiterer Neutralstimulus nach den Anweisungen am Anfang gezeigt, sodass es insgesamt fünf Neutralstimulusblöcke waren. Alles in allem dauerte der Localizer damit 530 Sekunden.

Die Daten wurden hier über das TCP/IP-Protokoll an den Turbo Brain Voyager geschickt, der die funktionellen Daten auswertete und darstellte. Die Reihenfolge der einzelnen Blöcke kann der folgenden Grafik entnommen werden:

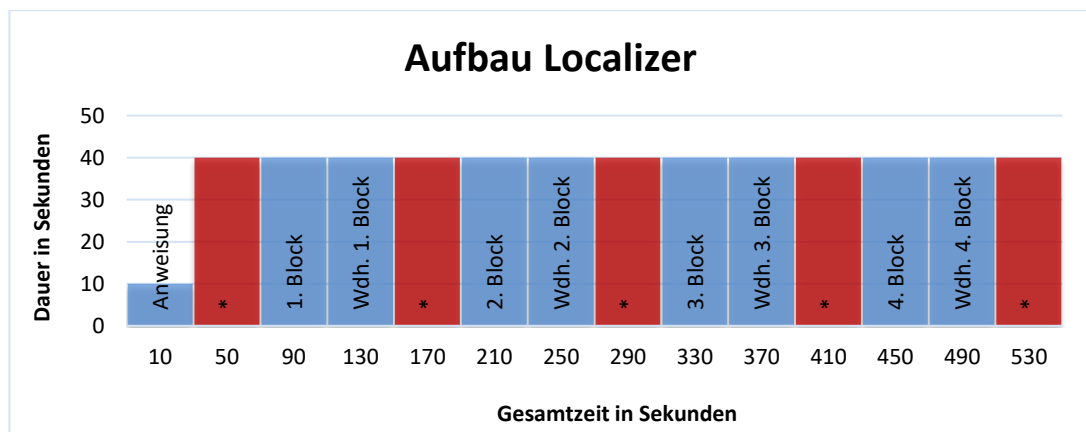


Abbildung 7: Grafischer Aufbau des Localizers.

* = Fixationsblock, Wdh. = Wiederholung

Nach dem Localizer folgte die erste Ruhenetzwerk-Messung. Die Teilnehmerinnen erhielten dazu die Anweisung, die Augen zu schließen, an nichts Bestimmtes zu denken und nicht einzuschlafen. Es handelte sich hierbei ebenfalls um eine EPI-Sequenz. Während die Sequenz lief, wurde mittels Turbo Brain Voyager anhand der aufgezeichneten Gehirnaktivität aus dem Localizer die ROI für das anschließende Neurofeedback festgelegt und gespeichert.

Das Neurofeedback startete und endete für die Teilnehmerinnen immer mit einem Baseline-Block. In diesem sollten möglichst keine Emotionen von den Probandinnen entwickelt werden. Dazwischen gab es 4 Blöcke, in denen die Probandinnen ihren ACC über positive Erinnerungen aktivieren sollten, jeweils separiert von weiteren Baseline-Blöcken. Jeder Block dauerte 40 Sekunden. Die neuronale Aktivierung im ACC wurde mittels eines Balkens den Teilnehmerinnen auf dem Bildschirm im MRT mit einer Verzögerung von ca. 5 Sekunden rückgemeldet. Dieser zeitliche Abstand erklärt sich durch die Messzeit, die Echtzeitdatenanalyse und insbesondere durch den Verlauf des BOLD-Effekts selbst. Insgesamt wurde dieses Neurofeedback-Paradigma viermal pro Teilnehmerin durchgeführt. Zwischen den einzelnen Durchgängen wurden die Teilnehmerinnen gebeten ihre eigene Leistung selber zu reflektieren. Außerdem erhielten sie ein Feedback zu ihrer aktuellen Leistung sowie zum Ausmaß der Kopfbewegungen.

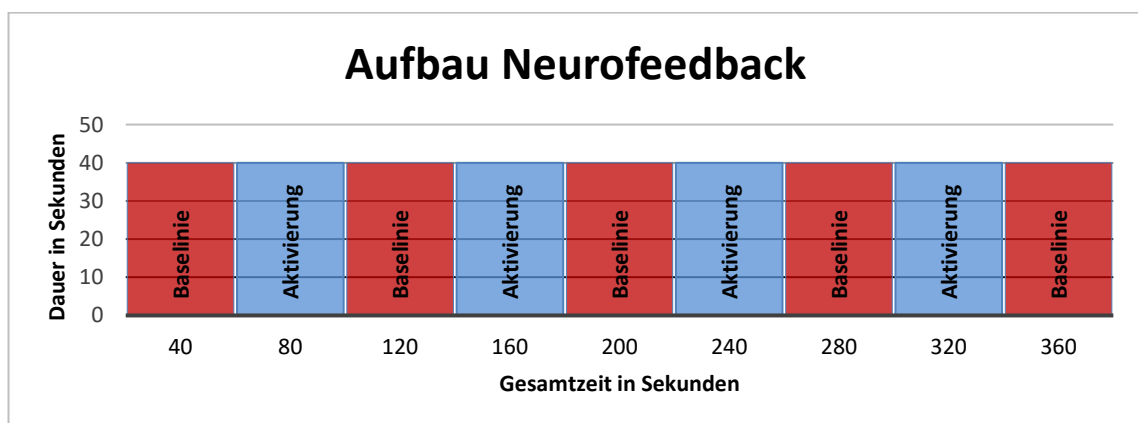


Abbildung 8: Schematischer Ablauf eines Neurofeedbackdurchgangs

Danach wurden noch einmal der Localizer und die Ruhenetzwerkmessung mit denselben Einstellungen wie oben beschrieben wiederholt.

Zum Abschluss wurde eine hochauflösende 3D multi-shot T_1 -Anatomie Sequenz durchgeführt (siehe Abschnitt 2.2.1).

3.8. MRT-Sequenzen

- Localizer Sequenz: Single-shot EPI, Matrixgröße = 76x77, TR = 2000 ms, TE = 35 ms, Flip angle α = 90 Grad, Bandbreite = 2065,2 Hz/pix, Voxelgröße = 3x3x4 mm, Slice gap = 0,15mm, Schichtanzahl = 25, Scananzahl = 265

- Resting-State Sequenz: Single-shot EPI, Matrixgröße = 76x79, TR = 2500 ms, TE = 30 ms, Flip angle α = 90 Grad, Bandbreite = 2029,1 Hz/pix, Voxelgröße = 3x3x3 mm, Schichtanzahl = 49, Scananzahl = 180.
- Neurofeedback Sequenz: Single-shot EPI, Matrixgröße = 76x77, TR = 2000 ms, TE = 35 ms, Flip angle α = 90 Grad, Bandbreite = 2065,2 Hz/pix, Voxelgröße = 3x3x4 mm, Slice gap = 0,15mm, Schichtanzahl = 25, Scananzahl = 185
- 3D Anatomie Sequenz: Matrix-Größe = 240x187, TR = shortest, TE = shortest, Flip angle = 8 Grad, Voxelgröße = 1x1x1 mm, Schichtanzahl = 220

3.9. Auswertung der Bilddateien

3.9.1. Präprozessierung

Die erhobenen DICOM-Bilddateien wurden zuerst mittels des Programms MRIConvert (Version 2.0.8 Build 420, University of Oregon, Lewis Center for Neuroimaging, © 2013) in das Dateiformat NIFTI konvertiert und anschließend mittels des Programms „Terminal“ (OSX El Capitan Version 10.11.3, Apple Inc.) komprimiert. Die jeweils ersten 5 Scans wurden als Dummy-Scans während der Präprozessierung entfernt und waren somit nicht Bestandteil der Auswertung. Anschließend wurde die Bilder mittels FSL 5.0.9 (FMRIB Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html>), AFNI (Analyses of Functional Images, <http://afni.nimh.nih.gov/afni>) und unseren eigenen NAMNI-Skripten (<https://zenodo.org/record/4547565#.YIVtWZMzYkU>) bearbeitet. Nach der Gehirnextraktion mit Hilfe von BET (Brain extraction tool) (Smith 2002) wurden die einzelnen hochaufgelösten T1-gewichteten Bilder in den MNI-Standardraum umorientiert, eine binäre Gehirnmaske wurde erstellt und der strukturelle/anatomische T1-MPRAGE-Datensatz wurde unter Verwendung von FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) (Smith 2002) in die Gewebetypen Graue Substanz (GM), Weiße Substanz (WM) und Liquor (CSF) segmentiert. Anschließend erfolgte eine lineare und nicht-lineare Registrierung mit FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) und FNIRT (FMRIB's Non-Linear Image Registration Tool) (Jenkinson, Bannister et al. 2002). Die ersten zehn Volumina der fMRT-Bilder wurden verworfen, um Non-State-State Effekte zu vermeiden. Die nachfolgende funktionelle Bildvorverarbeitung umfasste die folgenden 17 Schritte:

- Slice-Time-Korrektur mit 3dTshift zur Berücksichtigung von Aufnahmen von verschachtelten Schnitten (interleaved slice acquisition)
- Begradigung mit Hilfe von 3drefit und Reorientierung mit 3dresample
- Bewegungskorrektur von Zeitreihen mit 3dTstat und 3dvolreg
- Kantenerkennung („edge effects“) und Entfernung von Schädelgewebe mit 3dAutomask und 3dcalc
- Lineare und nichtlineare räumliche Registrierung und Normalisierung auf ein Standard-EPI-template im sog. Montreal Neurological Institute (MNI)-Raum
- Grand Mean Scaling
- De-trending
- Berechnung von Bewegungsausreißern
- Räumliche Glättung mit einem 6 mm FWHM Gauß-Kernel mit Hochpass und zeitlicher Filterung (Gauß-gewichtet, kleinste Quadrate, geradlinige Anpassung mit $\sigma = 50$ s)
- Extraktion des globalen Signals, des Liquors und der weißen Substanz mittels 3dmaskave und Erstellung einer Stör- und Bewegungsparametermatrix
- Gewinnung der Residuen mit 3dREMLfit
- Verminderung der Residuen mit 3dTstat, 3dcalc und fsmaths
- Bandpassfilterung mit 3dFourier (0,01 - 0,1 Hz, die für Ruhenetzwerke charakteristisch sind gemäß: Boly, Phillips et al. (2008), Damoiseaux, Rombouts et al. (2006), Fox, Snyder et al. (2005), Greicius, Krasnow et al. (2003), Horovitz, Braun et al. (2009), Miller, Weaver et al. (2009), Vincent, Patel et al. (2007))
- Glättung
- Warping aller fMRI-Bilder auf die jeweilige individuelle Deformationsvorlage, was zu normalisierten Bildern im MNI-Raum führt
- Normalisierung auf segmentierten Bilder (GM, WM und CSF)
- Zensurierung
- Extraktion von mittleren Zeitverläufen mit fsstats und Normalisierung auf den MNI-Raum mit applywarp

3.9.2. Netzwerkauswertung

Die Netzwerke-Analyse wurde mit FSL durchgeführt. Aufgrund der in Kapitel 2.5.2 aufgelisteten vielfältigen Erkenntnisse über Ruhenetzwerk-Veränderungen bei PTBS wurden alle resultierenden Netzwerke in der Analyse gleichermaßen berücksichtigt. In einem Ganzhirn-Ansatz wurden die fMRT-Daten mit dem MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components, Version 3.14) tool von FSL analysiert (Beckmann and Smith 2004). Die Zeitverläufe aller Teilnehmer mit den insgesamt 4 durchgeführten Ruhenetzwerkmessungen ergaben insgesamt 64 Durchläufe für beide Gruppen zusammen (PTBS; weibliche Kontrollgruppe). Anschließend wurden alle einzelnen Durchläufe zu einem einzigen 4D-Datensatz zusammengefügt.

Die Dekomposition in verschiedene funktionelle Netzwerke wurde automatisch durch eine Dimensionalitätsschätzung des Tools MELODIC 3.14 durchgeführt. In die folgende Analyse wurden alle bekannten und gefundenen Ruhenetzwerke miteinbezogen. Ein durchschnittlicher z-Score von $3 < z < 8$ wurde definiert als Schwellenwert für die resultierenden statistischen Gruppenkarten. Bei Anwendung eines Schwellenwertes von $z = 3,0$ wurde für jedes dieser Ruhenetzwerke eine unabhängige Komponentenmaske (independent component, IC) erstellt. Alle aus dieser Analyse abgeleiteten ICs auf Gruppenebene wurden, getrennt für jede Teilnehmerin, wieder in individuelle ICs rekonstruiert. Die Mess- und Testsitzung wurden unter Anwendung der dualen Regression berechnet (Filippini, MacIntosh et al. 2009, Biswal, Mennes et al. 2010, Zuo, Kelly et al. 2010).

Für die Berechnungen des „General Linear Models“ (Kurz: GLM) benutzten wir einen gepaarten T-Test und schlossen zwei Regressoren ein. Zum einen wurden hierbei die Ergebnisse hinsichtlich der benutzten Tomographen (Achieva / Ingenia 3 Tesla) korrigiert. Zum anderen wurde für die Abweichung vom Altersdurchschnitt korrigiert.

Anschließend wurde dabei wieder die duale Regression nach Filippini et. al (Filippini, MacIntosh et al. 2009) angewendet. Es wurden beide Gruppen separat voneinander berechnet um den longitudinalen Vergleich der Ruhenetzwerke und den gruppenspezifischen Einfluss des Neurofeedbacks auf diese zu zeigen.

3.9.3. Funktionelle Daten

Die Betrachtung der Auswertung erfolgte mit dem Programm FSL-View, welches Bestandteil des FSL-Paketes ist. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$, korrigiert nach Bonferroni, die Mindestgröße der Cluster betrug 50 Voxel.

4. Ergebnisse:

4.1. Demographie und Fragebögen

Die Gruppe der Patientinnen war im Durchschnitt 32,5 Jahre (SA: $\pm 7,8$), die Kontrollgruppe 26 Jahre alt (SA: $\pm 3,0$). In der weiblichen Kontrollgruppe hatten 12 Personen einen Hochschulabschluss und 2 die allgemeine Hochschulreife. In der Gruppe der Patientinnen hatten 4 einen Hochschulabschluss, 2 die allgemeine Hochschulreife, 7 einen Realschulabschluss, 2 einen Hauptschulabschluss und eine keinen Schulabschluss. Bis auf eine Patientin nahmen alle weiteren 15 Patientinnen Medikamente bzgl. ihrer Erkrankung ein und befanden sich in psychotherapeutischer Behandlung. Die weibliche Kontrollgruppe bestand aus gesunden Probandinnen, die sich weder in entsprechender ärztlicher Behandlung befanden noch eine Vorgeschichte bzgl. psychiatrischer Erkrankungen besaßen.

Bezüglich des Fragebogens der Regulation von Emotionen (ERQ) gab es keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$). Im FDS (Fragebogen bzgl. dissoziativer Symptome) kam ein signifikant höherer Wert bei den Patientinnen heraus ($p = 0,001$). Tabelle 1 veranschaulicht die Details.

		Test bei unabhängigen Stichproben								
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit					95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Untere	Obere
Alter	Varianzen sind gleich	5,344	,028	-3,396	30	,002	-7,063	2,079	-11,309	-2,816
	Varianzen sind nicht gleich			-3,396	19,279	,003	-7,063	2,079	-11,410	-2,715
Familienstand	Varianzen sind gleich	,040	,843	-,275	30	,786	-,063	,228	-,527	,402
	Varianzen sind nicht gleich			-,275	29,534	,786	-,063	,228	-,528	,403
Bildungsabschluss	Varianzen sind gleich	13,769	,001	4,528	30	,000	1,438	,317	,789	2,086
	Varianzen sind nicht gleich			4,528	18,320	,000	1,438	,317	,771	2,104
STAI1	Varianzen sind gleich	3,668	,065	-4,178	29	,000	-15,242	3,648	-22,702	-7,781
	Varianzen sind nicht gleich			-4,251	23,897	,000	-15,242	3,585	-22,642	-7,841
STAI2	Varianzen sind gleich	,841	,367	-7,638	29	,000	-23,742	3,109	-30,099	-17,384
	Varianzen sind nicht gleich			-7,710	27,677	,000	-23,742	3,079	-30,053	-17,431
ERQ_suppression	Varianzen sind gleich	1,735	,198	1,468	30	,153	,5438	,3705	-,2129	1,3004
	Varianzen sind nicht gleich			1,468	27,337	,154	,5438	,3705	-,2160	1,3035
ERQ_reappraisal	Varianzen sind gleich	3,287	,080	-2,495	30	,018	-,9844	,3946	-1,7903	-,1785
	Varianzen sind nicht gleich			-2,495	26,014	,019	-,9844	,3946	-1,7955	-,1733
FDS_total	Varianzen sind gleich	14,700	,001	-6,116	30	,000	-99,81250	16,31920	-133,14076	-66,48424
	Varianzen sind nicht gleich			-6,116	15,682	,000	-99,81250	16,31920	-134,46481	-65,16019

Tabelle 1: Übersicht der demographischen Daten und Fragebögen im ungepaarten T-Test. *Signifikante Unterschiede im Bildungsniveau und im FDS-Fragebogen.*

4.2. Ruhenetzwerke: Übersicht

Die durchgeführte ICA-Analyse ergab insgesamt 25 ICs in der Gruppe der Patientinnen, wovon gemäß der aktuellen Literatur 12 als typische Ruhenetzwerke und 13 als Artefakte klassifiziert wurden (Biswal, Yetkin et al. 1995, Damoiseaux, Rombouts et al. 2006, Zuo, Kelly et al. 2010, Laird, Fox et al. 2011). Die Ergebnisse der Auswertung werden in

Abbildung 9 präsentiert.

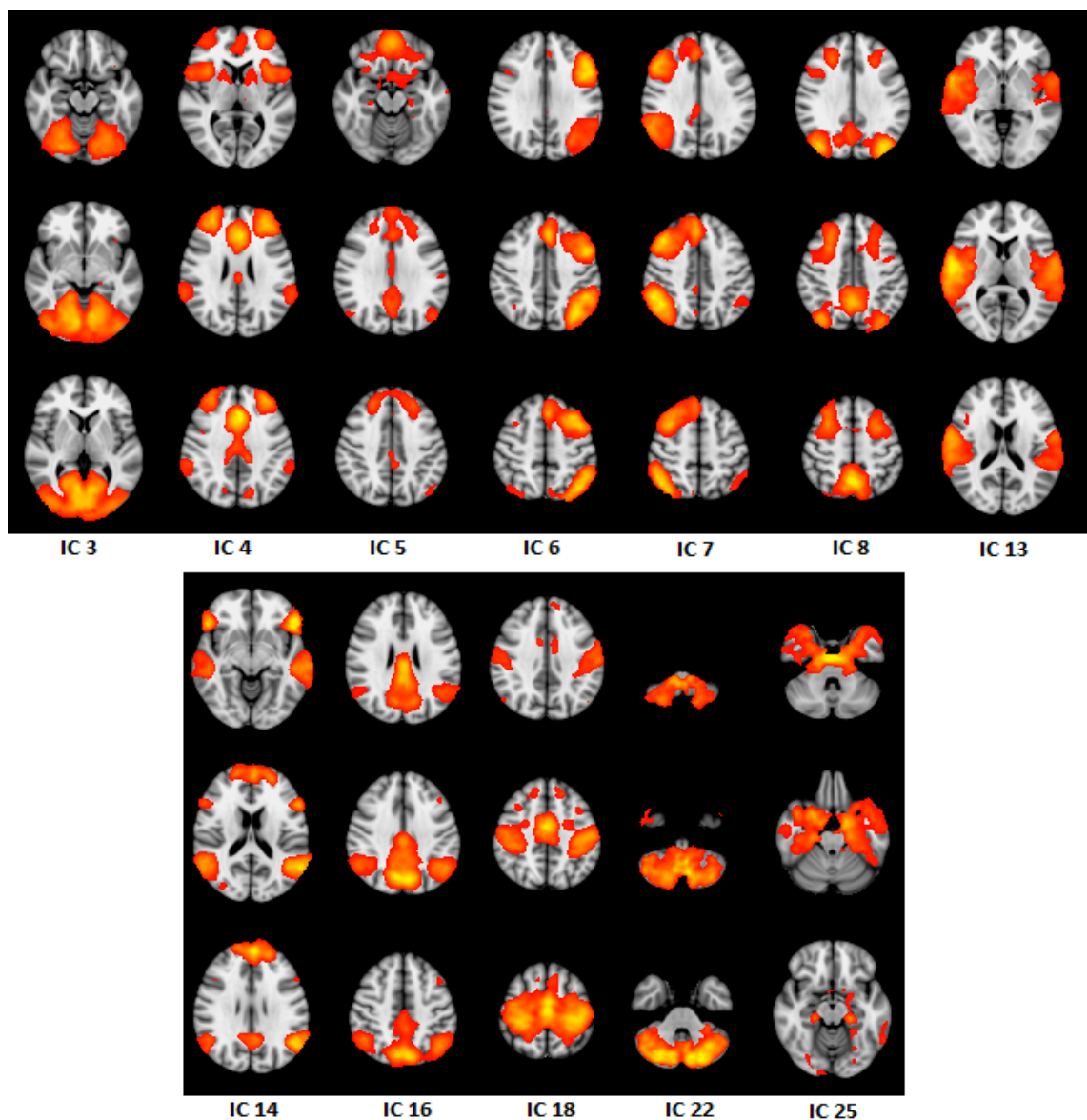


Abbildung 9: Übersicht über die gefundenen Netzwerke in der ICA-Analyse bei PTBS-Patientinnen.

Die Netzwerke sind auf Gruppenebene dargestellt und beinhalten die Daten vor und nach dem Neurofeedback. Artefakt-ICs werden der Übersichtlichkeit wegen nicht dargestellt.

IC 3 beinhaltet eine Konnektivität im okzipitalen Kortex beidseits und verkörpert das primäre visuelle Netzwerk (Laird, Fox et al. 2011). IC 4 zeigt ein Konnektivitätsmuster, welches insbesondere bilateral im vorderen Anteil der Insel, in den frontalen Opercula und im dorsalen ACC verankert ist und eine Verbindung zwischen autonom-emotionalen und kognitiven Prozessen darstellt (Laird, Fox et al. 2011). Es wird als Salience-Netzwerk bezeichnet (Seeley, Menon et al. 2007, Shirer, Ryali et al. 2012). IC 5 stellt einen Subtyp des DMN dar. Es erfasst insbesondere größere Anteile des ACC und PCC sowie des medialen präfrontalen Cortex (MPFC) und des Hippocampus und Parahippocampus. Vor allem bekannt ist es als das „Mittellinien-Kern-Netzwerk“ des DMN (Andrews-Hanna, Reidler et al. 2010) oder als das dorsale bzw. anteriore DMN (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006, Damoiseaux, Beckmann et al. 2008, Zuo, Kelly et al. 2010, Shirer, Ryali et al. 2012). Bei den ICs 6 und 7 handelt es sich um die frontoparietalen Netzwerke. Dem links (IC 6), beziehungsweise rechts lateralisierten FPN (IC 7) kommen jeweils verschiedene Aufgaben im Bereich der kognitiven Kontrolle zu (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006, Zuo, Kelly et al. 2010, Laird, Fox et al. 2011, Power, Cohen et al. 2011). Das rechts lateralisierte Netzwerk wird auch als „ventral attention“-System bezeichnet (Fox, Corbetta et al. 2006). Es ist u.a. für Gedächtnis und Aufmerksamkeit (rechte Hemisphäre) sowie Sprache, Hören und ebenfalls für das Gedächtnis (linke Hemisphäre) zuständig (Laird, Fox et al. 2011). IC 8 enthält ein Konnektivitätsmuster, welches insbesondere den retrosplenischen Kortex und temporomesiale Areale inkl. des Precuneus und des Hippocampus sowie zudem auch parietooccipitale und präfrontale Regionen enthält. Es wird als der ventrale Subtyp des DMN angesehen (Shirer, Ryali et al. 2012). IC 13 entspricht dem auditorischen Netzwerk und enthält die Gyri transversi beider Temporallappen (Zuo, Kelly et al. 2010, Laird, Fox et al. 2011). IC 14 ist der dMPFC-Subtyp des DMN (Andrews-Hanna, Reidler et al. 2010) mit ausgedehnter Konnektivität beidseits temporal und im dorsalen medialen präfrontalen Kortex. Durch zusätzliche Konnektivität im PCC sowie im Precuneus ist dieses IC auch dem klassischen DMN ähnlich (Raichle, MacLeod et al. 2001). IC 16 stellt ein Konnektivitätsmuster dar, welches den Precuneus, den Gyrus angularis und das PCC enthält. Es wird als Precuneus-Netzwerk oder auch als der posteriore Subtyp des DMN bezeichnet (Damoiseaux, Beckmann et al. 2008, Zuo, Kelly et al. 2010, Shirer, Ryali et al. 2012). IC 18 erstreckt sich weitgehend seitensymmetrisch über die Zentralregion und stellt das sensomotorische Netzwerk dar, welches öfters auch geteilt in Form einer medialen und lateralen

Einzelkomponente in Erscheinung tritt oder zusammen mit dem auditorischen Netzwerk ein noch größeres Konnektivitätsmuster bildet (Biswal, Yetkin et al. 1995, Damoiseaux, Rombouts et al. 2006, Zuo, Kelly et al. 2010, Laird, Fox et al. 2011). IC 22 weist ein Konnektivitätsmuster im Cerebellum auf (Zuo, Kelly et al. 2010, Laird, Fox et al. 2011). Das Konnektivitätsmuster von IC 25 erstreckt sich primär über die temporopolaren und temporomesialen Regionen inkl. des Hippocampus und der Amygdala beidseits. Es enthält große Anteile des limbischen Systems und wird als autonom-emotionales Netzwerk bezeichnet (Damoiseaux, Beckmann et al. 2008, Laird, Fox et al. 2011). Die übrigen 13 ICs wurden als Artefakte eingestuft, die durch Kopfbewegung, Liquorflusspulsationen oder Pulsationen in großen Gefäßen verursacht worden sind.

In der weiblichen Kontrollgruppe wurden insgesamt 23 ICs in der Analyse gefunden, 14 Netzwerke und 9 Artefakte. Diese sind in

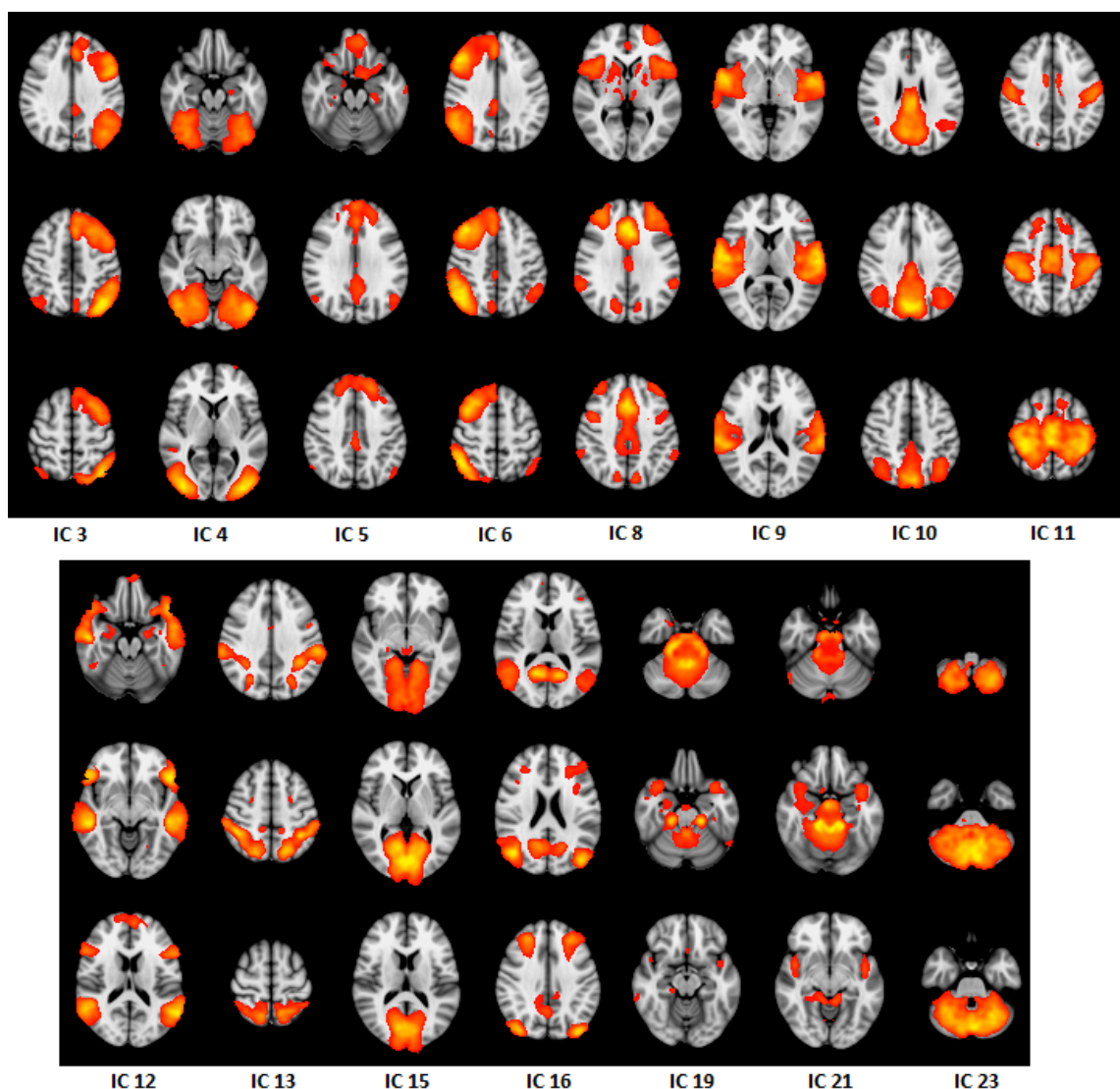


Abbildung 10 aufgeführt.

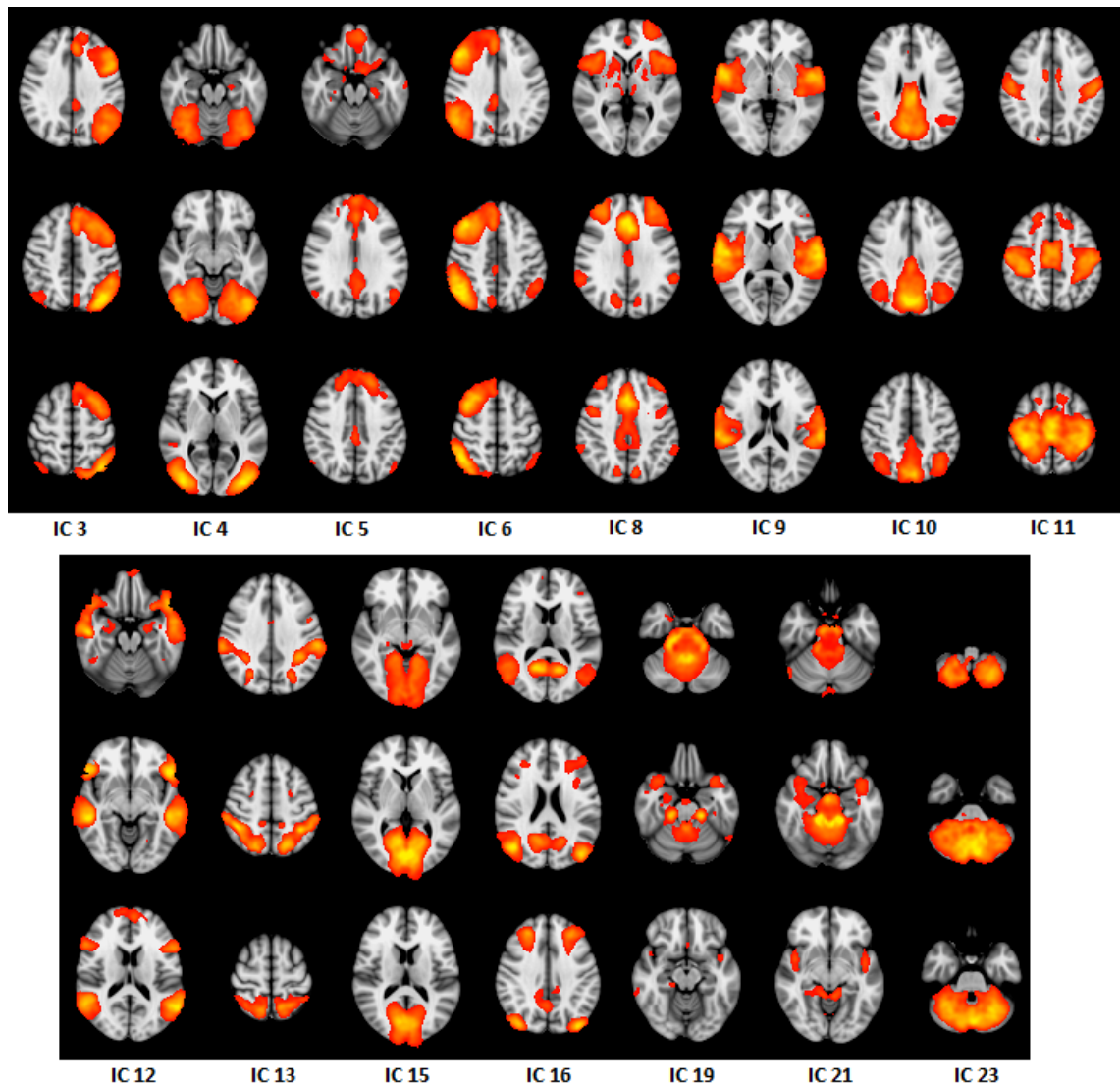


Abbildung 10: Übersicht über die ICNs der gesunden Kontrollgruppe in der ICA-Analyse. Die Netzwerke sind auf Gruppenebene dargestellt und beinhalten die Daten vor und nach dem Neurofeedback. Artefakt-ICs werden der Übersichtlichkeit wegen nicht dargestellt.

Elf von den Netzwerken sind nahezu identisch bei den Patientinnen zu finden gewesen und oben beschrieben worden: IC 3 und 6 stellen die frontoparietalen Netzwerke dar, die ICs 4 und 15 bilden zusammen das primär visuelle Netzwerk, das IC 5 ist das anteriore DMN, IC 8 entspricht dem Salience-Netzwerk. IC 9 ist das auditorische Netzwerk, IC 10 enthält Teile des Precuneus-Netzwerks bzw. des posterioren DMNs. IC 11 entspricht dem sensomotorischen Netzwerk und IC 12 dem „dMPFC-Subtyp“ des DMN. Ebenfalls wurden bei den weiblichen Kontrollen das visuell-motorische Netzwerk (IC 13), das visuelle Netzwerk (IC 15), das Netzwerk des Mittelhirns (IC 19 und 21) und des Kleinhirns (IC 23) gefunden.

Ein Netzwerk, welches nur bei den gesunden Kontrollprobandinnen zu finden war, ist das sog. „dorsal attention“-Netzwerk (IC 16), welches präfrontale und posteriore parietale Rindfelder inkl. der frontalen Augenfelder und der intraparietalen Sulci beinhaltet (Fox, Corbetta et al. 2006). Ihm werden höhere räumlich-visuelle Funktionen und sensorische Kontrollaufgaben zugeordnet (Laird, Fox et al. 2011, Szczepanski, Pinsk et al. 2013).

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist, dass sich bei der Kontrollgruppe zwei visuelle Netzwerke finden, die sich nach median/paramedian occipital bzw. nach lateral occipital ausdehnen. IC 15 ist das mediale visuelle Netzwerk mit den primären visuellen Rindfeldern, während IC 4 das laterale visuelle Netzwerk darstellt mit den nachgeschalteten Rindfeldern.

4.3. PTBS-Patientinnen: Longitudinale Analyse prä vs. post Neurofeedback

Die longitudinale Gruppenanalyse der PTBS-Patientinnen deckte in zwei der als Netzwerke klassifizierten ICs signifikante Unterschiede auf. Diese zeigten sich im IC 13, dem auditorischen Netzwerk, und im IC 25, dem autonom-emotionalen Netzwerk (siehe Abbildung 9). Es kam dabei jeweils zu signifikanten Unterscheiden in der Konnektivität in mehreren Clustern dieser Ruhenetzwerke nach dem Neurofeedback („Post-Neurofeedback“) im Vergleich zu vor dem Neurofeedback („Prä-Neurofeedback“) (Differenz aus 2. Messung minus 1. Messung).

Tabelle 2 stellt die Einzelheiten dar:

Gruppenanalyse Patienten										
Analyse	Netzwerk	Gyrus / Sulcus	Hemisphäre	BA	Clustergröße	MNI Koordinaten			Intensität	Signifikanzniveau
						x	y	z		
Patienten										
	auditorisches Netzwerk	Precuneus	Rechts	23	356	14	-54	18	0,975	p corr < 0,05
		Gyrus lingualis	Rechts	18		12	-52	0	0,996	p corr < 0,05
	autonomes Netzwerk	Clastrum / Putamen	Rechts	49	77	30	12	-10	0,99	p corr < 0,05
		Fronto orbitaler Cortex	Rechts	47	63	32	25	-13	0,977	p corr < 0,05

Tabelle 2: Übersicht der resultierenden Cluster in den Netzwerken aus der longitudinalen Gruppenanalyse post minus prä Neurofeedback.

Brodmann-Areale (BA) wurden über die Web-Application „MNI to Talairach Coordinate Converter“, der Biolmage Suite 2.0 der Yale Universität ermittelt (Lacadie, Fulbright et al. 2008)

In den übrigen RSNs war kein statistisch signifikanter Effekt durch das Neurofeedback festzustellen.

Im auditorischen Netzwerk kam es zu einer Zunahme post Neurofeedback. Der Unterschied in diesem Netzwerk betraf die Konnektivität des Gyrus lingualis und des Precuneus in der rechten Hemisphäre (siehe Abbildung 11). Sie waren im longitudinalen Kontrast der Ruhenetzwerkmessung „Post Neurofeedback – Prä Neurofeedback“ als Korrelat einer stärkeren Konnektivität in den genannten Regionen nach dem Neurofeedback zu finden.

Das Cluster hatte eine Größe von 356 Voxeln. Das Intensitätsmaximum des Clusters ist in *Tabelle 2* anhand der MNI Koordinaten angegeben.

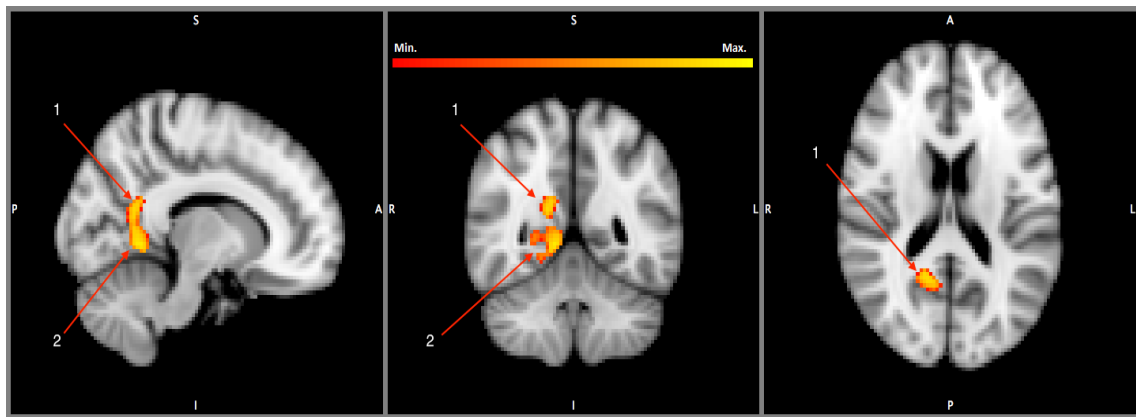


Abbildung 11: Kontrastkarte des auditorischen Netzwerkes (IC 13) „Post-Prä Neurofeedback“, aufgesetzt auf ein MNI-Standard-Template ($p < 0,05$ corr).
 Die Bilder zeigen, dass Neurofeedback in der PTBS-Gruppe zu einer verstärkten Konnektivität im Precuneus (1) und Gyrus lingualis (2) führt.

Unterschiede in der Konnektivität des autonom-emotionalen Netzwerkes (IC 25) fanden sich im longitudinalen Kontrast der Ruhenetzwerkmessungen „Prä Neurofeedback – Post Neurofeedback“ (Differenz aus 1. Messung minus 2. Messung). D.h., das Neurofeedback führte in diesem Fall zu einer lokalen Abnahme der Konnektivität.

Das erste Cluster lag überwiegend im Claustrum in der rechten Hemisphäre. Es hatte eine Größe von 77 Voxeln. Das zweite Cluster dieses Netzwerkes saß im benachbarten lateralen Anteil des orbito-frontalen Cortex der rechten Hemisphäre und war 63 Voxel groß (Abbildung 12).

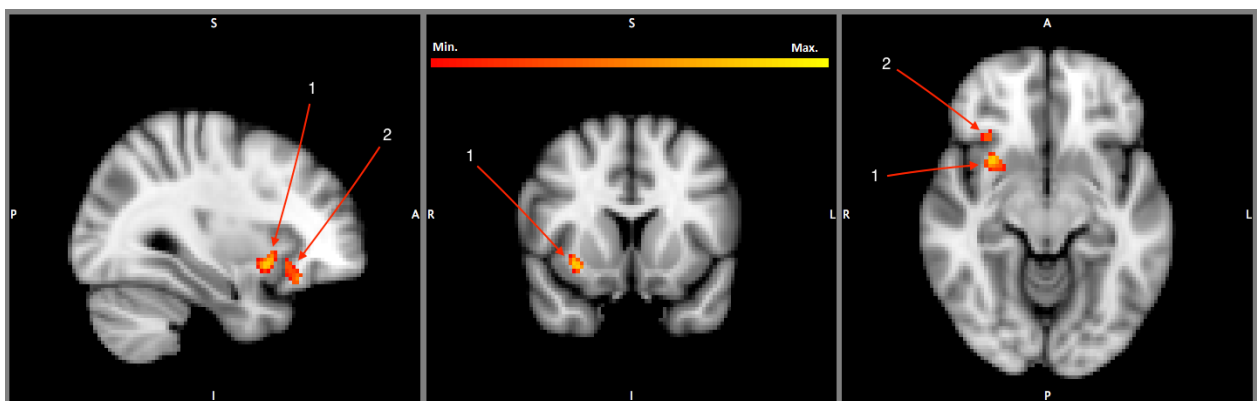


Abbildung 12: Kontrastkarte „Pre- minus Post-Scan“ des autonom-emotionalen Netzwerkes (IC 25), aufgesetzt auf ein MNI-Standard-Template ($p < 0,05$ corr).
 In diesem Netzwerk resultiert durch das Neurofeedback eine Abnahme der Konnektivität in der PTBS-Gruppe im Claustrum (1) und Orbito-frontaler Cortex (2) vor dem Neurofeedback im Vergleich zu nach dem Neurofeedback.

4.4. weibliche Kontrolle: Gruppenanalyse

In der weiblichen Kontrollgruppe konnte in keinem der Netzwerke auf einem Signifikanzniveau von $p_{\text{corr}} < 0,05$ ein Unterschied zwischen den erhobenen Messungen vor und nach dem Neurofeedback gefunden werden.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es bei Patientinnen mit PTBS mit Hilfe von positiven autobiographischen Emotionen nach einem rt-fMRT-nf im rACC und angrenzenden Anteils des dACC, zu einer signifikanten Beeinflussung der funktionellen Konnektivität auf Ruhenetzwerk-Ebene kommt. Diese konnte rechtshemisphärisch im Precuneus und Gyrus lingualis innerhalb des auditorischen Ruhenetzwerkes wie auch rechtshemisphärisch im Claustrum und lateralen OFC innerhalb des autonom-emotionalen Netzwerkes beobachtet werden. Sowohl die genannten Hirnregionen als auch insbesondere das autonom-emotionale Netzwerk selbst wurden in der neurofunktionellen Bildgebung bereits mit PTBS in Verbindung gebracht (Andrews-Hanna, Reidler et al. 2010, Ramage, Laird et al. 2013, Wang, Liu et al. 2016) und waren, zumindest teilweise, sogar in bisherigen rt-fMRT-nf-Studien relevant (Zhang, Liu et al. 2015, Gerin, Fichtenholtz et al. 2016, Misaki, Phillips et al. 2018b). Eine Kontrollgruppe, bestehend aus gesunden weiblichen Probandinnen, zeigte keine signifikanten Konnektivitätsunterschiede infolge des Neurofeedback. Die folgende Diskussion soll die im Rahmen der Dissertation generierten Ergebnisse in den Kontext mit anderen Studien setzen und hier Gemeinsamkeiten, Unterschiede und neue Erkenntnisse, gleichzeitig aber auch die Limitationen, aufzeigen.

5.1. Der Precuneus im auditorischen Netzwerk

Zunächst bietet sich der Vergleich mit der methodisch ähnlichen Studie von Misaki, Phillips et al. (2018b) an, in der männliche Veteranen, mit und ohne PTBS, mit positiven autobiographischen Erinnerungen ein rt-fMRT-nf durchführten, allerdings nicht mit dem ACC sondern der Amygdala als Zielregion. Bei der Veteranen-Gruppe mit PTBS zeigte sich nach dem Neurofeedback u.a. eine Konnektivitätssteigerung zwischen dem Precuneus und dem linken Gyrus frontalis superior, was mit einer Reduktion der Hyperarousal-Symptomatik einherging (Misaki, Phillips et al. 2018b). Zu erwähnen ist aber, dass die traumaexponierte Kontrollgruppe (TEK-Gruppe) ohne PTBS ebenfalls eine Steigerung der Konnektivität zwischen dem Precuneus und frontalen Regionen aufwies. In den Ergebnissen der Vorläufer-Studie von Misaki, Phillips et al. (2018a) konnte bei eben dieser Kontrollgruppe im Vergleich zu einer weiteren, gesunden Kontrollgruppe vor dem Neurofeedback eine verminderte Konnektivität zwischen den genannten

Regionen aufgezeigt werden. Ein Konnektivitätsdefizit des Precuneus wurde hier sozusagen mittels Neurofeedback verringert oder sogar ausgeglichen. Bei der PTBS-Gruppe konnte dieser Unterschied nicht sicher nachgewiesen werden, was aber nicht ausschließt, dass es ihn gibt, zumal im direkten Vergleich mit der Veteranen-Gruppe ohne PTBS keine Konnektivitätsunterschiede gefunden werden konnten. Inwieweit die Unterschiede nun PTBS- oder nur traumaspezifisch sind, wird somit nicht vollständig geklärt.

In Anbetracht der bisherigen Erkenntnisse zur Beziehung zwischen PTBS und dem auditorischen Netzwerk, der Funktion der temporalen Regionen des auditorischen Netzwerkes und der genaueren Topographie des Precuneus könnte der Erhöhung der Konnektivität innerhalb des Precuneus im auditorischen Netzwerk, wie wir sie bei den PTBS-Patientinnen in der vorliegenden Studie zeigen konnten, eine ähnliche Bedeutung als Kompensationserscheinung zukommen. Dies wird nun im folgenden Absatz näher ausgeführt, wobei auch die Limitationen betrachtet werden sollen.

Bei Patienten mit PTBS konnten Zhang, Liu et al. (2015) und Shang, Lui et al. (2014) eine verminderte funktionelle Konnektivität im auditorischen Netzwerk nachweisen. Bei der weiteren Untersuchung des auditorischen Netzwerkes konnten beide Studien die verminderte Konnektivität auf den Gyrus temporalis superior eingrenzen. Allerdings gibt es in keiner der beiden Studien eine Kontrollgruppe mit Patienten, die ein Trauma erlitten, aber keine PTBS entwickelten. Wie später auch noch einmal beschrieben, fanden Misaki, Phillips et al. (2018a) in ihrer Studie eine verminderte Konnektivität zwischen dem Gyrus temporalis superior sowie dem Gyrus temporalis medius des auditorischen Cortex und dem Precuneus. Dieses jedoch ausschließlich bei der Veteranen-Gruppe ohne PTBS.

Ramage, Laird et al. (2013), Shang, Lui et al. (2014), Gerin, Fichtenholtz et al. (2016), Misaki, Phillips et al. (2017), Misaki, Phillips et al. (2018a) und Misaki, Phillips et al. (2018b) zeigten jeweils, dass der Precuneus bei PTBS eine verminderte Konnektivität zu verschiedenen Arealen im Kortex hat. Durch Stimulation mit autobiographischen Erinnerungen konnte die Konnektivität dieser Areale mit dem Precuneus gesteigert werden (Misaki, Phillips et al. 2018b). Dafür verantwortlich scheint hauptsächlich, wie bei Margulies, Vincent et al. (2009) erwähnt, die zentrale Region des Precuneus zu sein. Diese hat nachweislich Verbindungen zum Parietallappen und damit zu kognitiven und

assoziativen Regionen, welche am Gedächtnis und im Besonderen an autobiographischen Prozessen beteiligt sind (Lou, Luber et al. 2004). Die anteriore Region des Precuneus hat Verbindungen zum Sulcus centralis und damit zu somato-motorischen Funktionen. Die posteriore Region ist insbesondere mit dem visuellen Cortex verknüpft (Margulies, Vincent et al. 2009). Weiterführend fanden St Jacques, Kragel et al. (2013) zum Beispiel bei der Stimulation mit autobiographischen Erinnerungen eine verminderte Konnektivität innerhalb des Precuneus im FPN bei PTBS-Patienten. Die Autoren geben dabei leider nicht an, ob es sich um das rechte oder linke FPN handelt. Betrachtet man die Ergebnisse der Studie dieser Dissertation im Vergleich zu Misaki, Phillips et al. (2018b) unter anatomischen Gesichtspunkten bzgl. des Konnektivitätsmaximums, ist ein diskreter Unterschied in der Lage im Precuneus festzustellen. Anders als bei Misaki, Phillips et al. (2018b) liegt das Maximum meiner Ergebnisse nicht bei $x=4$, $y=-62$, $z=40$ im MNI-Atlas, sondern bei $x=14$, $y=-54$, $z=18$. Die signifikanteste Verschiebung ist hierbei auf der z-Achse zu finden, weshalb das Maximum bei Misaki und Phillips weiter superior zu finden ist. Überträgt man das Maximum von Misaki und Phillips auf die Studie von Margulies, Vincent et al. (2009), befindet sich dieses in der zentralen Region des Precuneus im Seed „14“. Diese ist für Kognition zuständig und besitzt in der Ruhenetzwerkmessung Verbindungen zum Gyrus angularis, zum superioren Parietallappen und zum Gyrus und Sulcus frontalis superior (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006). Das Maximum in meiner Studie lässt sich dagegen am ehesten in dem Seed „21“ von Margulies einordnen. Dieser ist im Vergleich zum Seed „14“ nach caudal verschoben und sitzt an der Grenze zum PCC. Auch hier finden sich in der Seed-Analyse der Ruhenetzwerkmessung hauptsächlich Verbindungen zum Gyrus angularis, aber auch zum Sulcus frontalis superior und Gyrus temporalis superior. Demnach übernehmen beide genannten Regionen aufgrund ihrer Verbindungen zu anderen Hirnregionen ähnliche Funktionen, wobei der Seed 21 aufgrund der Nähe zum PCC auch noch Information aus dem limbischen System erhält. Lanius, Williamson et al. (2005) zeigten hierzu bereits im Jahr 2005, dass der Precuneus ähnlich wie der Gyrus temporalis superior eine Rolle für das Bewusstsein, das Gedächtnis und für die Identität spielt.

In der vorliegenden Arbeit konnte mit Hilfe des Versuchsaufbaus inklusive des Neurofeedbacks gezeigt werden, dass die Konnektivität innerhalb des auditorischen Netzwerkes bei PTBS im Bereich des Precuneus gestärkt wird. In der gesunden

Kontrollgruppe fanden sich hierzu keine entsprechenden Veränderungen der Konnektivität. An dieser Stelle stellt sich die Frage, ob dies bedeuten könnte, dass ein Neurofeedback-Training bei Patienten mit PTBS über die Normalisierung der Konnektivität zu einer Verminderung der Symptome führt und damit therapierelevant wäre. Diese Frage lässt sich allerdings nicht konklusiv beantworten. Einerseits aufgrund einer fehlenden TEK-Gruppe ohne PTBS und der fehlenden klinischen Parameter ist die Aussagekraft der vorliegenden Studie, ob die Vorher-Nachher-Effekte zum Beispiel PTBS-spezifisch oder traumaspezifisch sind, eingeschränkt. Misaki, Phillips et al. (2018a) fanden hierzu jedoch zu den bereits oben erwähnten Ergebnissen in der Veteranen-Gruppe ohne PTBS im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutlich verminderte Konnektivität zwischen dem Precuneus und auditorischen Arealen wie dem Gyrus temporalis superior sowie transversum was die Autoren darauf schließen lässt, dass die Veteranen dadurch besser traumatische Erlebnisse unterdrücken können. Andererseits ist in der vorliegenden Arbeit aufgrund des fehlenden direkten statistischen Vergleichs zwischen der Studien- und Kontrollgruppe (dies war aufgrund des Studiendesigns nicht möglich) nur eine deskriptive Gegenüberstellung der Gruppen möglich.

Die Metaanalyse von Ramage, Laird et al. (2013) zeigt an dieser Stelle noch einmal präziser weitere Konnektivitätsverbindungen des Precuneus, die bei der Einordnung und Interpretation der Konnektivitätsänderung dieser Region hilfreich sein könnten. Sie untersuchten spezifisch welche Regionen ausschließlich bei PTBS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe bei der Stimulation mit traumatischen Erlebnissen aktiv waren. Neben dem Precuneus waren auch der ACC und PCC bei PTBS-Patienten aktiv.

Der ACC erfuhr in früheren Studien eine Aktivitätssteigerung während Aufmerksamkeitsaufgaben, Wahrnehmung und Empfindung von Gefühlen, welche auch Teile von meinem Studienprotokoll waren. Allerdings dokumentiert die vorliegende Arbeit im Unterschied zu Ramage, Laird et al. (2013) die aktive selbstständige Stimulation der Patientinnen durch das Neurofeedback, während die Stimulation der Emotionen bei den Kollegen ausschließlich passiv von extern, über die Präsentation von Gesichtern oder Wörtern im Scanner, erfolgte.

Zudem erscheint diesbezüglich auch die Rolle des ACC relevant, welches beim Neurofeedback-Training dieser Arbeit angesteuert wurde, bzw. die Frage, ob sich die

Konnektivität zwischen dem ACC und dem Precuneus nach dem Neurofeedback verändert. Eine offensichtliche Konnektivitätssteigerung innerhalb eines Netzwerkes nach dem Neurofeedback zwischen dem ACC und dem Precuneus konnte anhand der ICA-Analyse nicht in direkter Weise festgestellt werden, wobei die Sensitivität ohne gezielte Seed-basierte Analyse, die nicht Bestandteil dieser Dissertation gewesen ist, deutlich eingeschränkt ist. Bei Ramage, Laird et. al. war hingegen ebenfalls eine Co-Aktivierung von ACC und Precuneus bei Patienten mit PTBS zu beobachten gewesen. Die Tatsache, dass es nicht nur zu einer Co-Aktivierung der beiden Regionen kommen kann, sondern vielmehr eine vermehrte Konnektivität zwischen diesen besteht, zeigten Gerin, Fichtenholtz et al. (2016) in ihrer Machbarkeitsstudie. Sie führten an drei Veteranen ein Neurofeedback durch. Hierbei zeigte sich in der Seed-Analyse nach dem Neurofeedback im Vergleich zu vorher eine erhöhte Konnektivität zwischen dem Precuneus und dem ventralen ACC, der Amygdala und dem orbitofrontalen Kortex. Somit könnte die Konnektivitätssteigerung innerhalb des Precuneus ein indirekter Hinweis für die Wirkung des Neurofeedbacks auf das ACC sein.

5.2. Der Gyrus lingualis im auditorischen Netzwerk

Ebenfalls zeigte die durchgeführte ICA-Analyse in dieser Arbeit innerhalb des als auditorisch klassifizierten Netzwerkes ein weiteres Cluster mit gesteigerter Konnektivität im rechten Gyrus lingualis. Die angeführten Studien betrachtend haben bislang einzig Misaki, Phillips et al. (2018a) eine veränderte Konnektivität im Gyrus lingualis beschrieben. Sie zeigten, dass dieser eine verminderte Konnektivität zum MPFC aufweist, wozu anteilig auch der ACC gehört. Eine nähere Betrachtung des Gyrus lingualis nahmen Wang, Liu et al. (2016) in ihrer Metaanalyse zu Ruhenetzwerken bei PTBS-Patienten vor. Der Gyrus lingualis wies in deren Analyse eine verminderte Konnektivität bei PTBS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und TEK-Patienten ohne PTBS auf. Die Autoren konnten zusätzlich eine negative Korrelation zwischen der Konnektivität des Gyrus lingualis und den PTBS-Symptomen nachweisen. Außerdem fiel morphologisch auf, dass der Gyrus lingualis bei Patienten mit PTBS eine volumengeminderte graue Substanz besaß. Entsprechend schrieben die Autoren dem Gyrus lingualis eine größere Bedeutung bei PTBS zu (Wang, Liu et al. 2016). Diese Ergebnisse legen die Annahme nahe, dass die verminderte Konnektivität in der

Ruhnetzwerkanalyse des Gyrus lingualis PTBS-spezifisch ist und nicht durch ein Trauma allein hervorgerufen wird. Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigten jedoch eine erhöhte Konnektivität im Gyrus lingualis innerhalb des auditorischen Netzwerkes nach dem Neurofeedback. Dieses Ergebnis lässt eine eingeschränkte Interpretation dahingehend zu, dass das Neurofeedback, im Vergleich zur reinen Ruhenetzwerkmessung, für eine Erhöhung der Konnektivität des Gyrus lingualis sorgt. Eine Stimulation allein mit negativen traumaspezifischen Emotionen beeinflusste die Konnektivität im Gyrus lingualis hingegen nicht (Gerin, Fichtenholtz et al. 2016).

Auch der Gyrus lingualis ist, als Teil des Occipitallappens und anatomisch zum visuellen System gehörend, an Erinnerungen und Gedächtnis beteiligt (Machielsen, Rombouts et al. 2000) und zusammen mit der Amygdala, unter anderem für die Verarbeitung von emotionalen Bildern zuständig (Kehoe, Toomey et al. 2013).

Neben Machielsen, Rombouts et al. (2000) konnten auch Ryan, Cox et al. (2008) bei gesunden Probanden zeigen, dass der Gyrus lingualis am Gedächtnis beteiligt ist und durch autobiographische Erinnerungen stimuliert wird, unabhängig davon, ob es sich um das episodische oder das semantische Gedächtnis handelt (Machielsen, Rombouts et al. 2000, Ryan, Cox et al. 2008). Cuervo-Lombard, Lemogne et al. (2012) stellten in ihrer Studie zudem eine Co-Aktivierung von Gyrus lingualis und Parahippocampus sowie Precuneus bei autobiographischen Erinnerungen fest, dies sowohl bei gesunden Testpersonen als auch bei solchen, die an paranoider Schizophrenie litten (Cuervo-Lombard, Lemogne et al. 2012).

In meiner Studie war eine erhöhte Konnektivität im Gyrus lingualis innerhalb des auditorischen Netzwerkes nach dem Neurofeedback allein in der PTBS-Gruppe nachweisbar. Als ein möglicher Erklärungsansatz lässt sich die Theorie der multisensorischen Integration von Eckert, Kamdar et al. (2008) anführen. Neben der vermehrten Konnektivität bei autobiographischen Erinnerungen besteht in der Studie von Eckert und Kollegen zusätzliche eine Verbindung zwischen dem primär auditorischen und dem primär visuellen Cortex. Dieses ist der multisensorischen Integration geschuldet, bei der der Sinn, der besser geeignet für die aktuelle Aufgabe ist, zum dominanten Teil wird - in diesem Fall der auditorische Cortex im Zusammenhang mit den autobiographischen Erinnerungen. Es konnte in mehreren Studien zu PTBS nachgewiesen werden, dass es zu einer Dysregulation von Cortexregionen kommt

(Amygdala, Insula und präfrontaler Cortex), die für die sensorische Verarbeitung von Emotionen, Aufmerksamkeit und Gedächtnis verantwortlich sind (Etkin and Wager 2007, Hayes, Hayes et al. 2012, Patel, Spreng et al. 2012). Die nachhaltige Wirkung des Nf-Trainings auf die Konnektivität der PTBS-Gruppe könnte auf dieser vorbestehenden Dysregulation begründet sein, zumal die Konnektivität in der gesunden Kontrollgruppe in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisbar beeinflusst worden ist.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen bereits Shang, Lui et al. (2014), die neben dem auditorischen Netzwerk auch das somato-motorische Netzwerk, allerdings im Zusammenhang mit dem Precuneus, bei Patienten mit PTBS untersuchten. In deren Ergebnissen war der Precuneus im somato-motorischen Netzwerk integriert und zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutlich verminderte Konnektivität. Diese Ergebnisse zeigen nochmals, wie bei der multisensorischen Integration von verschiedenen Hirnregionen, in Abhängigkeit vom Stimulationsreiz und der geforderten Antwort, die Regionen unterschiedlich stark aktiviert werden.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stellt sich an dieser Stelle der Diskussion die Frage, ob es hinsichtlich des Precuneus und des Gyrus lingualis einen Unterschied macht, ob während eines Neurofeedbacks mit positiven oder negativen Emotionen gearbeitet wird. In der Literatur findet sich hierzu ein ausgewogenes Verhältnis. Bei Misaki, Phillips et al. (2018b) wurde mit positiven Emotionen als Stimulus gearbeitet, bei Gerin, Fichtenholtz et al. (2016) und Nicholson, Rabellino et al. (2016) mit negativen Emotionen, während bei St Jacques, Kragel et al. (2013) die Probanden positive und negative autobiographische Erinnerungen verarbeiten mussten. In allen diesen genannten Studien war - wie auch in der vorliegenden Studie - eine Erhöhung der Konnektivität des Precuneus zu verschiedenen Kortexarealen zu beobachten. Eine Änderung der Konnektivität im Gyrus lingualis wurde dagegen nur in der zugrundeliegenden Studie dieser Dissertation gefunden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es für die Konnektivität zwischen dem Precuneus und verschiedenen anderen Regionen keinen Unterschied zu machen scheint, ob mit positiven oder mit negativen Emotionen gearbeitet wird. Für den Gyrus lingualis lässt sich, die oben genannten Studien einbeziehend, kein eindeutiges Ergebnis anführen. Wie oben bereits erwähnt, scheint ein Neurofeedback mit nur negativen

Emotionen wie bei Gerin, Fichtenholtz et al. (2016) die Konnektivität des Gyrus lingualis nicht zu beeinflussen.

Als letzten Teil dieser Diskussion zum Precuneus und Gyrus lingualis möchte ich noch einmal die Frage von weiter oben aufgreifen, ob eine vermeintlich pathologische Änderung der Netzwerke bei PTBS (DMN, SN, CEN) (siehe Kapitel 2.4 ff.) oder der Konnektivität in den beiden Regionen (Precuneus und Gyrus lingualis) eine Änderung der klinischen Symptomatik bei den Patienten auslöst. Da nur eine einzige Neurofeedback-Session durchgeführt wurde und diese mit einem entsprechend kurzen Abstand zwischen den Prä- und Postruhenetzwerkmessungen, erwartete ich im Versuch keinen signifikanten klinischen Effekt und führte gemäß Protokoll keine entsprechenden Messungen und Testungen durch. Aus der Literatur lassen sich diesbezüglich jedoch zwei Studien (Gerin, Fichtenholtz et al. 2016, Misaki, Phillips et al. 2018b) anführen, welche die Fragestellung eingehender untersucht haben. Gerin, Fichtenholtz et al. (2016) konnten eine Besserung der klinischen Symptome nach dem Neurofeedback im Vergleich zu vorher feststellen. Noch spezifischer war die Untersuchung von Misaki, Phillips et al. (2018b). Diese fanden eine negative Korrelation zwischen der Konnektivität des Precuneus zum Gyrus frontalis superior und der klinischen Symptomatik bei PTBS-Patienten. Im Speziellen war bei zunehmender Konnektivität insbesondere ein deutlicher Rückgang der Übererregbarkeit (Hyperarousal, siehe Kapitel 2.1.2) bei den Patienten auffällig, wie eingangs der Diskussion bereits erwähnt.

Eine Veränderung / Normalisierung der Konnektivität der verschiedenen Regionen nach einem Neurofeedback scheint gemäß der bisherigen Erkenntnisse demnach mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik bei PTBS-Patienten einherzugehen. Somit erscheint der Studienansatz in Anbetracht der Ergebnisse durchaus vielversprechend im Hinblick auf eine mögliche klinische Relevanz.

5.3. Ergebnisse im autonom-emotionalen Netzwerk

Im zweiten Teil der Diskussion sollen die beiden anderen gefundenen Cluster betrachtet werden, die das autonom-emotionale Netzwerk betreffen. Sie zeigten eine reduzierte Konnektivität in den fMRT-Messungen nach dem Neurofeedback. Als Regionen konnten dabei das rechte Claustrum mit 77 Voxeln ($p_{\text{corr}} < 0,05$), wie auch der rechte laterale OFC mit einer Clustergröße von 63 Voxeln ($p_{\text{corr}} < 0,05$) ausgemacht werden. Das Claustrum

wird in der Literatur keinem Ruhenetzwerk explizit zugeordnet (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006, Zuo, Kelly et al. 2010, Laird, Fox et al. 2011). Aufgrund seiner anatomischen Nähe und der funktionellen Ähnlichkeiten zur Insel und zu den Basalganglien ist zu vermuten, dass Netzwerke, die diese Regionen umfassen, oft auch das Claustrum miteinbeziehen, wie z.B. das Salience-Netzwerk (Seeley, Menon et al. 2007). Das autonom-emotionale Netzwerk ist hauptsächlich an intrinsischen Prozessen beteiligt, die emotional behaftete Informationen verarbeiten, die sowohl direkt durch Erinnerungen als auch eher indirekt durch bestimmte externe Stimuli hervorgerufen werden können (Laird, Fox et al. 2011). Im Speziellen spielt es eine große Rolle bei der Unterscheidung von emotionalen Gesichtern und Bildern. Hierbei ist es besonders entscheidend bei den Emotionen Angst, Freude und Humor. Außerdem ist es an der Reaktion auf Gerüche und Geschmack entscheidend mitbeteiligt (Damoiseaux, Beckmann et al. 2008, Laird, Fox et al. 2011).

5.4. Das Claustrum im autonom-emotionalen Netzwerk

Das Claustrum ist im Rahmen der PTBS, wie auch im Allgemeinen, noch relativ unerforscht. Aktuell existieren hauptsächlich Hypothesen zu seiner Funktion. Es scheint für die Bereiche „Bewusstsein“ und „Aufmerksamkeit“ zuständig zu sein, wie auch für die Integration der verschiedenen Sinneseindrücke, und steht in enger Beziehung zur kognitiven Kontrolle (Goll, Atlan et al. 2015, Krimmel, White et al. 2019). Eine Aufgabe ist hierbei z.B. zu entscheiden, welchem Stimulus die Aufmerksamkeit gebührt (Crick and Koch 2005, Goll, Atlan et al. 2015).

Die vorliegende Arbeit dokumentiert eine Reduktion der Konnektivität im Claustrum nach dem Neurofeedback im autonom-emotionalen Netzwerk. Diese Änderung wurde aktuell noch in keiner weiteren Studie bei PTBS-Patienten beschrieben. Die einzige Studie, die in ihren Ergebnissen ebenfalls eine Änderung im Claustrum bei PTBS-Patienten beschreibt, hier allerdings im Salience Netzwerk, ist die von Rabellino, Tursich et al. (2015). In einer Fall-Kontroll-Studie untersuchten sie die intrinsische Konnektivität der Netzwerke während der Stimulation mit Angst auslösenden Emotionen. Dabei konnten sie feststellen, dass das Claustrum bei PTBS-Patienten während einer unterbewussten Stimulation, anders als bei der bewussten Stimulation, eine verminderte Konnektivität aufwies. Die Unterscheidung zwischen einer bewussten und

einer unterbewussten Stimulation erfolgte durch die Dauer der Präsentation eines Stimulus. Bewusste Stimuli wurden den Probanden für 500 Millisekunden gezeigt, unterbewusste für 10 Millisekunden. Den Unterschied in der Konnektivität begründen die Autoren mit der Funktion des Claustrum nach der Hypothese von Crick und Koch (2005), wonach das Claustrum für die Wahrnehmung mitentscheidend ist und die Integration von verschiedenen Sinneseindrücken vornimmt.

Da in den vorliegenden Ergebnissen nach dem Neurofeedback eine verminderte Konnektivität innerhalb des Claustrums vorlag, ist eine mögliche Annahme, dass es zu einer Änderung der Aufmerksamkeit gekommen ist. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass sich die Patientinnen vor dem Neurofeedback, trotz der vorherigen Ruhenetzwerkmessung, noch mit den Emotionen der vorangegangenen Präsentation der Gesichter von Ekman and Friesen (1976) beschäftigt haben. Nach dem Neurofeedback hingegen könnte es ihnen möglich gewesen sein, sich besser von bestimmten Gedanken zu befreien, wie es bei der klassischen Messung von Ruhenetzwerken gefordert ist. Einen ähnlichen Aspekt haben die Kollegen um Dunkley, Wong et al. (2018) untersucht. Sie zeigten, dass es eine überschießende Konnektivität im gesamten Cortex bei der Verarbeitung von ängstlichen Gesichtern bei PTBS gibt. Als Erklärung führten sie eine sogenannte bottom-up Beeinflussung an, d.h. einen starken direkten Einfluss der Wahrnehmung auf Hirnregionen mit höheren kognitiven Aufgaben (Matthews, Strigo et al. 2011, Fonzo, Flagan et al. 2013, Badura-Brack, McDermott et al. 2018). Mit diesem Prozess der verstärkten Konnektivität von tiefen Hirnregionen wie der Amygdala auf übergeordnete Regionen ist auch das Symptom der Hypervigilanz bei Patienten mit PTBS assoziiert (Gerin, Fichtenholtz et al. 2016, Badura-Brack, McDermott et al. 2018). Erfolgt die Beeinflussung in umgekehrter Weise, im Sinne eines vermehrten Einflusses von Kognition auf die Verarbeitung von Wahrnehmung, wird dieses als top-down Modulation bezeichnet. White und Mathur zeigten an einem Mausmodell, dass eine solche top-down Regulation durch das ACC bestimmt wird (White and Mathur 2018). Das Claustrum dient hierbei als Mediator in der Achse zu den untergeordneten Regionen. Sie zeigten, dass aufgrund der Nervenzellverbindungen ein Weg vom ACC über das Claustrum hin zu den posterioren Sinnesregionen wie dem visuellen und dem parietalem Cortex besteht. In einer weiterführenden Studie demonstrierten White, Panicker et al. (2018) wie entscheidend diese top-down Regulation ist, um ein optimales Ergebnis bei einer Aufgabe zu erhalten. Bereits 2014 stellten Smith and Alloway (2014)

hierzu die Theorie auf, dass das Claustrum Informationen aus dem Frontalcortex verarbeitet und an die primär sensorischen und Assoziations-Cortices weiterleitet. Im Zusammenhang mit dem ventro-medialen präfrontalen Cortex (vmPFC), wozu auch der rostrale ACC gehört, und welcher eine top-down Regulation auf die Amygdala durchführt, konnten dieses bereits Akiki, Averill et al. (2017) nachweisen. Entsprechend könnte die Reduktion der Konnektivität des Claustrums innerhalb des autonom-emotionalen Netzwerkes dahingehend interpretiert werden, dass es in der vorliegenden Studie nach dem Neurofeedback unter dem Einfluss der ACC-Modulation zu einer Stärkung der top down-Prozesse und zu einer Schwächung der bottom-up Prozesse gekommen sein könnte. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie die PTBS-Gruppe im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe in der ICA-Analyse kein dorsales Aufmerksamkeit-Netzwerk (dorsal attention network) besaß, deutet auf ein Aufmerksamkeits- und top down-Defizit bei Patienten mit PTBS hin. Funktionelle Veränderungen in den Regionen des dorsalen Aufmerksamkeits-Netzwerkes sind bei PTBS-Patienten bereits als eine Art potenzieller Biomarker diskutiert worden (Pannu Hayes, Labar et al. 2009). Somit wäre dies ein vielversprechender Ansatz, um entsprechend assoziierte Symptome wie die Hypervigilanz in ihrer Ausprägung zu mindern.

5.5. Der OFC im autonom-emotionalen Netzwerk

Neben dem Claustrum wies auch der orbito-frontale Cortex nach dem Neurofeedback-Training innerhalb des autonom-emotionalen Netzwerkes ein Areal von reduzierter funktioneller Konnektivität auf. Das Cluster lag im Randbereich des eigentlichen autonom-emotionalen Netzwerkes nach Laird, Fox et al. (2011) im Übergangsbereich vom posterioren orbitalen Gyrus zum frontalen Operculum. Der OFC wird in einen medialen und in einen lateralen Teil unterteilt. Die mediale Region ist für die Bewertung von Belohnung und die Verstärkung von Erwartungen zuständig und somit Teil des Belohnungssystems (Hornak, O'Doherty et al. 2004, Kringelbach 2005, Wallis 2007). Zusammen mit dem rostralen ACC bildet der mediale OFC als ventromedialer präfrontaler Cortex eine Einheit (Damasio and Anderson 1993). Der laterale Teil des OFC ist bei Entscheidungen aktiv und der Abwägung von möglichen Folgen dieser, um so gegebenenfalls die Entscheidung noch ändern zu können (Fettes, Schulze et al. 2017).

Während eines Neurofeedbacks, bei der die linke Amygdala stimuliert wurde, zeigten Zotev, Phillips et al. (2018), dass es eine negative Korrelation zwischen der Ausprägung der PTBS und der Konnektivität der Amygdala zu frontalen Regionen wie dem medialen und lateralen OFC und dem rostralen ACC gibt. Die Kollegen um Pannu Hayes et al. und A. Golkar et al. konnten bei der emotionalen Stimulation von Probanden und PTBS-Patienten eine erhöhte Konnektivität im OFC nachweisen (Pannu Hayes, Labar et al. 2009, Golkar, Lonsdorf et al. 2012). Hierzu wurden Probanden unter der Stimulation mit negativen Emotionen untersucht und eine vermehrte Aktivität im lateralen OFC festgestellt. Bei PTBS-Patienten konnten Pannu Hayes, Labar et al. (2009) hier weiter zeigen, dass bei stärkeren klinischen Symptomen die Aktivität im OFC zunimmt (Pannu Hayes, Labar et al. 2009). Dieses konnte insbesondere, ähnlich wie bei der vorliegenden Studie, durch die emotionale Stimulation der Patienten erreicht werden. Allerdings wurden in diesen Studien keine Ruhenetzwerke untersucht.

Betrachtet man weitere Studien inklusive zweier Metaanalysen, sind die Aussagen / Resultate bezüglich des OFC unterschiedlich:

In der Metaanalyse von Patel, Spreng et al. (2012) zeigte sich eine verminderte Konnektivität des OFC bei PTBS im Salience-Netzwerk. Bei Wang, Liu et al. (2016) wurde keine Veränderung der Konnektivität des OFC bei PTBS gefunden.

Ähnlich zu den vorliegenden Ergebnissen, dass eine erhöhte Konnektivität des OFC im autonom-emotionalen Netzwerk bei PTBS-Patienten vorzuliegen scheint, konnten Jin, Qi et al. (2013) bei therapienaiven PTBS-Patienten eine spezifisch erhöhte Konnektivität zwischen dem OFC und Hippocampus im Vergleich zu einer TEK-Kontrollgruppe nachweisen (Jin, Qi et al. 2013).

Für die vorliegende Studie relevante Ergebnisse sind zudem in einer Arbeit von Gerin, Fichtenholtz et al. (2016) zu finden. In ihrer Neurofeedback-Machbarkeitsstudie untersuchten sie drei PTBS-Patienten. Diese Patienten sollten negative, persönliche, traumatische Emotionen, die ihnen unmittelbar zuvor via Audio vorgespielt worden waren, unterdrücken. Die ROI war die Amygdala beider Seiten. In der anschließenden Analyse der Ruhenetzwerke konnten sie eine verminderte Konnektivität der Amygdala zu verschiedenen emotionsassoziierten und -regulierenden Regionen nachweisen. Dazu zählten große Teile des limbischen Systems einschließlich der Amygdala selbst und das in dieser Studie beschriebene Areal des OFC (BA 47), der Temporalpol sowie die

anteriore Insel und der dorsale ACC. Die erhobenen klinischen Daten zeigten dabei bei zwei Teilnehmern eine signifikante Besserung der klinischen Symptomatik der PTBS.

Abschließend lässt sich demnach anführen, dass die Rolle des OFC bei Patienten mit PTBS schwer einzuschätzen ist. Die Tatsache, dass auch das Claustrum eine verminderte Konnektivität aufweist und dessen Cluster sich in unmittelbarer Nachbarschaft zum Cluster am Übergang frontales Operculum / posteriorer OFC befindet, suggeriert allerdings eine „funktionelle Nähe“ der genannten Regionen. Diese werden typischerweise nicht dem autonom-emotionalen Netzwerk zugesprochen (Laird, Fox et al. 2011), sondern sind eher hauptsächlich als Bestandteil des Salience-Netzwerk zu sehen, welches als Kernregionen das ACC und die anteriore Insel beidseits besitzt, letztere mit Verbindungen zu umliegenden subcorticalen und limbischen Regionen (Seeley, Menon et al. 2007). Die Funktion des Salience-Netzwerkes ähnelt den Aufgaben des Claustrums sowie auch denen des frontalen Operculums und zum Teil auch solchen des OFC. Es ist für die Integration von extrinsischen Stimuli in das intrinsische Verarbeitungssystem verantwortlich sowie für den umgekehrten Prozess. Die Veränderungen nach dem Neurofeedback könnten auch als ein sinkender Einfluss der eigentlichen Kernregionen des autonom-emotionalen Netzwerks auf diese Regionen und auf andere assoziierte Netzwerke, wie das Salience-Netzwerk, gedeutet werden. Das Ergebnis wäre somit eine Art der Reduktion der Netzwerk-Dysregulation durch eine klarere Separation der Netzwerke, die zunehmend durch ihre Kerngebiete charakterisiert wären. Dies steht im Einklang mit den oben beschriebenen Vorkenntnissen über neurofunktionelle Korrelate von PTBS (Jin, Qi et al. 2013) sowie auch mit den Ergebnissen von Gerin, Fichtenholtz et al. (2016), bei denen die indirekt durch das Amygdala-NF hervorgerufene Reduktion der Konnektivität zu Regionen des Salience Netzwerks stattfindet (Jin, Qi et al. 2013, Gerin, Fichtenholtz et al. 2016). Zudem spräche dies auch für eine Schwächung des bottom up-Einflusses und eine Stärkung der top down-Regulation, wie unter anderen Aspekten bereits oben diskutiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse darauf hin deuten, dass eine Beeinflussung der Konnektivität der Ruhenetzwerke auch bei PTBS-Patientinnen möglich ist; sie bestätigen damit die Resultate bisheriger Studien. Ich interpretierte die spezifischen Ergebnisse dahingehend, dass durch das rt-fMRT-nf die top-down-

Regulation gestärkt und der bottom-up-Einfluss geschwächt wird und es zu einer zunehmenden Normalisierung der Konnektivität kommt. Ob diese Beobachtung auch eine nachhaltige Änderung der Konnektivität bedeutet und ob es eine klinische Auswirkung, zum Beispiel eine Symptomreduktion zur Folge hat, lässt sich nur mit einem größeren Patientenkollektiv und einer längeren Beobachtungsdauer sagen.

6. Limitationen:

Abschließend sollen Einschränkungen dieser Arbeit aufgezeigt werden. Zunächst besitzt diese Studie trotz vorliegender Hypothese einen explorativen Charakter, insbesondere angesichts der eher kleinen Studien- und Kontrollgruppe. Die Größe differiert im Vergleich zu den oben angeführten Studien nicht wesentlich. Diese haben ebenfalls eine eher kleine Teilnehmerzahl (von 3 Patienten bei Gerin, Fichtenholtz et al. (2016) bis zu 22 Teilnehmer bei Misaki, Phillips et al. (2018b)). Die Absicht dahinter war eine möglichst homogene Gruppe mit PTBS-Patientinnen zu schaffen, die ein ähnliches Trauma erlitten haben. Eine weitere Limitation bezüglich der untersuchten Gruppen besteht darin, dass in der vorliegenden Arbeit die Patientinnen nur mit einer gesunden Kontrollgruppe, und dies in einem qualitativ visuellem Ansatz, verglichen wurden. Es war keine Patientengruppe eingeschlossen, die ein sogenanntes Sham-Feedback bzw. überhaupt kein Feedback im Scanner erhalten hat. Bei einem Sham-Feedback erhalten die Probanden ein Neurofeedback-Signal aus einer anderen Hirnregion, die für die zu bewältigende Aufgabe keine Relevanz hat. Auch eine TEK-Gruppe, sprich eine Kontrollgruppe, die dasselbe Trauma erlitten hat und keine PTBS entwickelt hat, wurde nicht miteingeschlossen. Der Grund hierfür bestand hauptsächlich darin, dass eine solche Patientengruppe grundsätzlich schwer zu akquirieren ist.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Patientinnen nur eine Trainingssitzung hatten, in der sie sofort die Aufgabe absolvieren mussten. Mehrere Sitzungen wären sicherlich hilfreich gewesen, um das NF effektiver zu erlernen und den Effekt auf die Hirnaktivität stärker zu demaskieren. Andererseits war es, in Anbetracht des experimentellen Ansatzes, die Absicht die neuronale Wirkung des NF erst einmal vorsichtig abschätzen zu können.

Bezüglich der demographischen Daten ist die Limitation anzuführen, dass die gesunde Kontrollgruppe geringfügig, aber signifikant, jünger war als das Patientenkollektiv. Aufgrund der longitudinalen Vergleiche innerhalb der Gruppen sowie der Tatsache, dass beide Gruppen jeweils ein Kollektiv von eher jungen erwachsenen Frauen darstellten, erscheint diese Limitation in Hinblick auf die Ergebnisse nicht entscheidend. Allerdings konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass ältere Patienten eine verminderte Konnektivität in Ruhenetzwerken zeigen. Besonders scheint davon das DMN mit den

dazugehörigen Regionen, hierbei besonders der Hippocampus, betroffen zu sein (Damoiseaux 2017).

Zudem wurden in der vorliegenden Arbeit keine klinischen Daten mittels CAPS-Score oder anderen Bewertungsskalen erhoben, so dass keine Korrelation mit dem Verlauf der klinischen Symptome möglich war. Aufgrund der einmaligen Anwendung des Neurofeedback ist jedoch zu erwarten, dass hinsichtlich des klinischen Zustandes auch keine signifikanten Änderungen eintreten.

Des Weiteren erfolgte in dieser Arbeit keine spezifische Seed-Analyse des ACC und der damit einhergehenden Konnektivitätsänderungen.

Es lässt sich demnach zusammenfassend sagen, dass die vorliegende Arbeit als Grundlage für weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven angesehen werden sollte.

Literaturverzeichnis Uncategorized References

Akiki, T. J., C. L. Averill and C. G. Abdallah (2017). "A Network-Based Neurobiological Model of PTSD: Evidence From Structural and Functional Neuroimaging Studies." Curr Psychiatry Rep **19**(11): 81.

Allman, J. M., A. Hakeem, J. M. Erwin, E. Nimchinsky and P. Hof (2001). "The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition." Ann N Y Acad Sci **935**: 107-117.

Andrews-Hanna, J. R., J. S. Reidler, J. Sepulcre, R. Poulin and R. L. Buckner (2010). "Functional-anatomic fractionation of the brain's default network." Neuron **65**(4): 550-562.

Antonovsky, A. (1987). Unraveling the mystery of health: How people manage stress and stay well. . San Francisco, CA, US, Jossey-Bass.

Arthurs, O. J., E. J. Williams, T. A. Carpenter, J. D. Pickard and S. J. Boniface (2000). "Linear coupling between functional magnetic resonance imaging and evoked potential amplitude in human somatosensory cortex." Neuroscience **101**(4): 803-806.

Association, A. P. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC.

Aupperle, R. L., A. J. Melrose, M. B. Stein and M. P. Paulus (2012). "Executive function and PTSD: Disengaging from trauma." Neuropharmacology **62**(2): 686-694.

Badura-Brack, A., T. J. McDermott, E. Heinrichs-Graham, T. J. Ryan, M. M. Khanna, D. S. Pine, Y. Bar-Haim and T. W. Wilson (2018). "Veterans with PTSD demonstrate amygdala hyperactivity while viewing threatening faces: A MEG study." Biol Psychol **132**: 228-232.

Ball, T., A. Schreiber, B. Feige, M. Wagner, C. H. Lucking and R. Kristeva-Feige (1999). "The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI." Neuroimage **10**(6): 682-694.

Beckmann, C. F. and S. M. Smith (2004). "Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging." IEEE Trans Med Imaging **23**(2): 137-152.

Biswal, B., F. Z. Yetkin, V. M. Haughton and J. S. Hyde (1995). "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI." Magn Reson Med **34**(4): 537-541.

Biswal, B. B., M. Mennes, X. N. Zuo, S. Gohel, C. Kelly, S. M. Smith, C. F. Beckmann, J. S. Adelstein, R. L. Buckner, S. Colcombe, A. M. Dagonowski, M. Ernst, D. Fair, M. Hampson, M. J. Hoptman, J. S. Hyde, V. J. Kiviniemi, R. Kotter, S. J. Li, C. P. Lin, M. J. Lowe, C. Mackay, D. J. Madden, K. H. Madsen, D. S. Margulies, H. S. Mayberg, K. McMahon, C. S. Monk, S. H. Mostofsky, B. J. Nagel, J. J. Pekar, S. J. Peltier, S. E. Petersen, V. Riedl, S. A. Rombouts, B. Rypma, B. L. Schlaggar, S. Schmidt, R. D. Seidler, G. J. Siegle, C. Sorg, G. J. Teng, J. Veijola, A. Villringer, M. Walter, L. Wang, X. C. Weng, S. Whitfield-Gabrieli, P. Williamson, C. Windischberger, Y. F. Zang, H. Y. Zhang, F. X. Castellanos and M. P. Milham (2010). "Toward discovery science of human brain function." Proc Natl Acad Sci U S A **107**(10): 4734-4739.

Blanchard, E. B., E. J. Hickling, T. Devineni, C. H. Veazey, T. E. Galovski, E. Mundy, L. S. Malta and T. C. Buckley (2003). "A controlled evaluation of cognitive behavioural therapy for posttraumatic stress in motor vehicle accident survivors." Behav Res Ther **41**(1): 79-96.

- Boly, M., C. Phillips, L. Tshibanda, A. Vanhaudenhuyse, M. Schabus, T. T. Dang-Vu, G. Moonen, R. Hustinx, P. Maquet and S. Laureys (2008). "Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function?" Ann N Y Acad Sci **1129**: 119-129.
- Breslau, N., G. C. Davis, E. L. Peterson and L. Schultz (1997). "Psychiatric sequelae of posttraumatic stress disorder in women." Arch Gen Psychiatry **54**(1): 81-87.
- Brewin, C. R. (2011). "The Nature and Significance of Memory Disturbance in Posttraumatic Stress Disorder." Annual Review of Clinical Psychology **7**(1): 203-227.
- Brewin, C. R., B. Andrews and J. D. Valentine (2000). "Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults." J Consult Clin Psychol **68**(5): 748-766.
- Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Principien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig, Johann Ambrosius Barth Verlag.
- Brody, J. E. (21. März 2000). "When post-traumatic stress grips youth." Retrieved 23.05.2014, from <http://www.nytimes.com/2000/03/21/health/personal-health-when-post-traumatic-stress-grips-youth.html?action=click&module=Search®ion=searchResults&mabReward=relbias%3As&url=http%3A%2F%2Fquery.nytimes.com%2Fsearch%2Fsite%2F%3Faction%3Dclick%26region%3DMasthead%26pgtype%3DHomepage%26module%3DSearchSubmit%26contentCollection%3DHomepage%26t%3Dqry878%23%2Fwhen+post-traumatic+stress>.
- Buckner, R. L. and J. L. Vincent (2007). "Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations." Neuroimage **37**(4): 1091-1096; discussion 1097-1099.
- Bush, G., P. Luu and M. I. Posner (2000). "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." Trends Cogn Sci **4**(6): 215-222.
- Buxton, R. B. (2009). Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging - principles and techniques. Cambridge, Cambridge Univ. Press.
- Cordes, D., V. M. Haughton, K. Arfanakis, G. J. Wendt, P. A. Turski, C. H. Moritz, M. A. Quigley and M. E. Meyerand (2000). "Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging." AJNR Am J Neuroradiol **21**(9): 1636-1644.
- Crick, F. C. and C. Koch (2005). "What is the function of the claustrum?" Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **360**(1458): 1271-1279.
- Cuervo-Lombard, C., C. Lemogne, F. Gierski, C. Bera-Potelle, E. Tran, C. Portefaix, A. Kaladjian, L. Pierot and F. Limosin (2012). "Neural basis of autobiographical memory retrieval in schizophrenia." Br J Psychiatry **201**(6): 473-480.
- Damasio, A. R. and S. W. Anderson (1993). "The frontal lobes." Clinical neuropsychology **3**: 409-460.
- Damoiseaux, J. S. (2017). "Effects of aging on functional and structural brain connectivity." Neuroimage **160**: 32-40.

- Damoiseaux, J. S., C. F. Beckmann, E. J. Arigita, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith and S. A. Rombouts (2008). "Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging." Cereb Cortex **18**(8): 1856-1864.
- Damoiseaux, J. S., S. A. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith and C. F. Beckmann (2006). "Consistent resting-state networks across healthy subjects." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(37): 13848-13853.
- De Luca, M., C. F. Beckmann, N. De Stefano, P. M. Matthews and S. M. Smith (2006). "fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain." Neuroimage **29**(4): 1359-1367.
- deCharms, R. C. (2008). "Applications of real-time fMRI." Nat Rev Neurosci **9**(9): 720-729.
- deCharms, R. C., K. Christoff, G. H. Glover, J. M. Pauly, S. Whitfield and J. D. Gabrieli (2004). "Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI." Neuroimage **21**(1): 436-443.
- deCharms, R. C., F. Maeda, G. H. Glover, D. Ludlow, J. M. Pauly, D. Soneji, J. D. Gabrieli and S. C. Mackey (2005). "Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(51): 18626-18631.
- deCharms, R. C. and A. Zador (2000). "Neural representation and the cortical code." Annu Rev Neurosci **23**: 613-647.
- Deco, G. and M. Corbetta (2011). "The Dynamical Balance of the Brain at Rest." The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry **17**(1): 107-123.
- Dunkley, B. T., S. M. Wong, R. Jetly, J. K. Wong and M. J. Taylor (2018). "Post-traumatic stress disorder and chronic hyperconnectivity in emotional processing." Neuroimage Clin **20**: 197-204.
- Eckert, M. A., N. V. Kamdar, C. E. Chang, C. F. Beckmann, M. D. Greicius and V. Menon (2008). "A cross-modal system linking primary auditory and visual cortices: evidence from intrinsic fMRI connectivity analysis." Hum Brain Mapp **29**(7): 848-857.
- Ekman, P. and W. Friesen (1976). Pictures of facial affect. Palo Alto (CA), Consulting Psychologists Press.
- Etkin, A. and T. D. Wager (2007). "Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia." Am J Psychiatry **164**(10): 1476-1488.
- Fettes, P., L. Schulze and J. Downar (2017). "Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Orbitofrontal Cortex: Promising Therapeutic Targets in Psychiatric Illness." Front Syst Neurosci **11**: 25.
- Filippini, N., B. J. MacIntosh, M. G. Hough, G. M. Goodwin, G. B. Frisoni, S. M. Smith, P. M. Matthews, C. F. Beckmann and C. E. Mackay (2009). "Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(17): 7209-7214.

- Flatten G., Gast U., Hofmann A., Knaevelsrud Ch., Lampe A., Liebermann P., Maercker A., Reddemann L. and W. W. (2011). "S3 - Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung." Trauma & Gewalt **3**: 202-210.
- Fonzo, G. A., T. M. Flagan, S. Sullivan, C. B. Allard, E. M. Grimes, A. N. Simmons, M. P. Paulus and M. B. Stein (2013). "Neural functional and structural correlates of childhood maltreatment in women with intimate-partner violence-related posttraumatic stress disorder." Psychiatry Res **211**(2): 93-103.
- Forbes, D., M. Creamer, A. Phelps, R. Bryant, A. McFarlane, G. J. Devilly, L. Matthews, B. Raphael, C. Doran, T. Merlin and S. Newton (2007). "Australian guidelines for the treatment of adults with acute stress disorder and post-traumatic stress disorder." Aust N Z J Psychiatry **41**(8): 637-648.
- Fox, K. C., R. N. Spreng, M. Ellamil, J. R. Andrews-Hanna and K. Christoff (2015). "The wandering brain: Meta-analysis of functional neuroimaging studies of mind-wandering and related spontaneous thought processes." Neuroimage **111**: 611-621.
- Fox, M. D., M. Corbetta, A. Z. Snyder, J. L. Vincent and M. E. Raichle (2006). "Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(26): 10046-10051.
- Fox, M. D. and M. E. Raichle (2007). "Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging." Nat Rev Neurosci **8**(9): 700-711.
- Fox, M. D., A. Z. Snyder, J. L. Vincent, M. Corbetta, D. C. Van Essen and M. E. Raichle (2005). "The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(27): 9673-9678.
- Frommberger, U., J. Angenendt and M. Berger (2014). "Post-traumatic stress disorder--a diagnostic and therapeutic challenge." Dtsch Arztebl Int **111**(5): 59-65.
- Gerin, M. I., H. Fichtenholtz, A. Roy, C. J. Walsh, J. H. Krystal, S. Southwick and M. Hampson (2016). "Real-Time fMRI Neurofeedback with War Veterans with Chronic PTSD: A Feasibility Study." Front Psychiatry **7**: 111.
- Gianaros, P. J., S. W. Derbyshire, J. C. May, G. J. Siegle, M. A. Gamalo and J. R. Jennings (2005). "Anterior cingulate activity correlates with blood pressure during stress." Psychophysiology **42**(6): 627-635.
- Glover, G. H., T. Q. Li and D. Ress (2000). "Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR." Magn Reson Med **44**(1): 162-167.
- Golkar, A., T. B. Lonsdorf, A. Olsson, K. M. Lindstrom, J. Berrebi, P. Fransson, M. Schalling, M. Ingvar and A. Ohman (2012). "Distinct contributions of the dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex during emotion regulation." PLoS One **7**(11): e48107.
- Goll, Y., G. Atlan and A. Citri (2015). "Attention: the claustrum." Trends Neurosci **38**(8): 486-495.

- Greicius, M. D., B. Krasnow, A. L. Reiss and V. Menon (2003). "Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(1): 253-258.
- Hayes, J. P., S. M. Hayes and A. M. Mikedis (2012). "Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder." Biol Mood Anxiety Disord **2**: 9.
- Hoge, R. D. and G. B. Pike (2001). "Oxidative metabolism and the detection of neuronal activation via imaging." J Chem Neuroanat **22**(1-2): 43-52.
- Hornak, J., J. O'Doherty, J. Bramham, E. T. Rolls, R. G. Morris, P. R. Bullock and C. E. Polkey (2004). "Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans." J Cogn Neurosci **16**(3): 463-478.
- Horovitz, S. G., A. R. Braun, W. S. Carr, D. Picchioni, T. J. Balkin, M. Fukunaga and J. H. Duyn (2009). "Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(27): 11376-11381.
- Horovitz, S. G., M. Fukunaga, J. A. de Zwart, P. van Gelderen, S. C. Fulton, T. J. Balkin and J. H. Duyn (2008). "Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: a simultaneous EEG-fMRI study." Hum Brain Mapp **29**(6): 671-682.
- Jenkinson, M., P. Bannister, M. Brady and S. Smith (2002). "Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images." Neuroimage **17**(2): 825-841.
- Jin, C., R. Qi, Y. Yin, X. Hu, L. Duan, Q. Xu, Z. Zhang, Y. Zhong, B. Feng, H. Xiang, Q. Gong, Y. Liu, G. Lu and L. Li (2013). "Abnormalities in whole-brain functional connectivity observed in treatment-naive post-traumatic stress disorder patients following an earthquake." Psychological Medicine **44**(9): 1927-1936.
- Kehoe, E. G., J. M. Toomey, J. H. Balsters and A. L. Bokde (2013). "Healthy aging is associated with increased neural processing of positive valence but attenuated processing of emotional arousal: an fMRI study." Neurobiol Aging **34**(3): 809-821.
- Kennis, M., A. R. Rademaker, J. H. van Rooij Sanne, S. Kahn René and E. Geuze (2014). "Resting state functional connectivity of the anterior cingulate cortex in veterans with and without post-traumatic stress disorder." Human Brain Mapping **36**(1): 99-109.
- Kraepelin, E. (1915). Psychiatrie - Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Leipzig, Verlag von Johann Ambrosius Barth.
- Krimmel, S. R., M. G. White, M. H. Panicker, F. S. Barrett, B. N. Mathur and D. A. Seminowicz (2019). "Resting state functional connectivity and cognitive task-related activation of the human claustrum." NeuroImage **196**: 59-67.
- Kringelbach, M. L. (2005). "The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience." Nat Rev Neurosci **6**(9): 691-702.
- Kubzansky, L. D. and K. C. Koenen (2009). "Is posttraumatic stress disorder related to development of heart disease? An update." Cleve Clin J Med **76 Suppl 2**: S60-65.

- Lacadie, C. M., R. K. Fulbright, N. Rajeevan, R. T. Constable and X. Papademetris (2008). "More accurate Talairach coordinates for neuroimaging using non-linear registration." Neuroimage **42**(2): 717-725.
- Laird, A. R., P. M. Fox, S. B. Eickhoff, J. A. Turner, K. L. Ray, D. R. McKay, D. C. Glahn, C. F. Beckmann, S. M. Smith and P. T. Fox (2011). "Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks." J Cogn Neurosci **23**(12): 4022-4037.
- Lanius, R. A., P. A. Frewen, M. Tursich, R. Jetly and M. C. McKinnon (2015). "Restoring large-scale brain networks in PTSD and related disorders: a proposal for neuroscientifically-informed treatment interventions." Eur J Psychotraumatol **6**: 27313.
- Lanius, R. A., P. C. Williamson, R. L. Bluhm, M. Densmore, K. Boksman, R. W. J. Neufeld, J. S. Gati and R. S. Menon (2005). "Functional connectivity of dissociative responses in posttraumatic stress disorder: A functional magnetic resonance imaging investigation." Biological Psychiatry **57**(8): 873-884.
- Lanius, R. A., P. C. Williamson, M. Densmore, K. Boksman, M. A. Gupta, R. W. Neufeld, J. S. Gati and R. S. Menon (2001). "Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation." Am J Psychiatry **158**(11): 1920-1922.
- Lei, D., K. Li, L. Li, F. Chen, X. Huang, S. Lui, J. Li, F. Bi and Q. Gong (2015). "Disrupted Functional Brain Connectome in Patients with Posttraumatic Stress Disorder." Radiology **276**(3): 818-827.
- Lou, H. C., B. Luber, M. Crupain, J. P. Keenan, M. Nowak, T. W. Kjaer, H. A. Sackeim and S. H. Lisanby (2004). "Parietal cortex and representation of the mental Self." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(17): 6827-6832.
- Machielsen, W. C., S. A. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens and M. P. Witter (2000). "fMRI of visual encoding: reproducibility of activation." Hum Brain Mapp **9**(3): 156-164.
- Mansfield, P. (1977). "Multi-planar image formation using NMR spin echoes." J. Phys. C: Solid State Phys. **10**: 55-58.
- Margulies, D. S., J. L. Vincent, C. Kelly, G. Lohmann, L. Q. Uddin, B. B. Biswal, A. Villringer, F. X. Castellanos, M. P. Milham and M. Petrides (2009). "Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(47): 20069-20074.
- Matthews, S. C., I. A. Strigo, A. N. Simmons, R. M. O'Connell, L. E. Reinhardt and S. A. Moseley (2011). "A multimodal imaging study in U.S. veterans of Operations Iraqi and Enduring Freedom with and without major depression after blast-related concussion." Neuroimage **54 Suppl 1**: S69-75.
- Menon, V. (2011). "Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model." Trends Cogn Sci **15**(10): 483-506.
- Menon, V. (2015). Salience Network. Brain Mapping, Elsevier: 597-611.
- Menon, V. and L. Q. Uddin (2010). "Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function." Brain Struct Funct **214**(5-6): 655-667.

- Miller, K. J., K. E. Weaver and J. G. Ojemann (2009). "Direct electrophysiological measurement of human default network areas." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(29): 12174-12177.
- Mineka, S. and R. Zinbarg (1996). "Conditioning and ethological models of anxiety disorders: stress-in-dynamic-context anxiety models." Nebr Symp Motiv **43**: 135-210.
- Misaki, M., R. Phillips, V. Zotev, C. K. Wong, F. Krueger, M. Feldner and J. Bodurka (2017). "Altered Resting-State Connectivity in PTSD and Real-Time fMRI Neurofeedback Training Effect."
- Misaki, M., R. Phillips, V. Zotev, C. K. Wong, B. E. Wurfel, F. Krueger, M. Feldner and J. Bodurka (2018a). "Connectome-wide investigation of altered resting-state functional connectivity in war veterans with and without posttraumatic stress disorder." Neuroimage Clin **17**: 285-296.
- Misaki, M., R. Phillips, V. Zotev, C. K. Wong, B. E. Wurfel, F. Krueger, M. Feldner and J. Bodurka (2018b). "Real-time fMRI amygdala neurofeedback positive emotional training normalized resting-state functional connectivity in combat veterans with and without PTSD: a connectome-wide investigation." Neuroimage Clin **20**: 543-555.
- National Institute for Health and Care Excellence, N. (2005). Post-traumatic stress disorder (PTSD). NICE clinical guidelines. N. I. f. H. a. C. E. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg26>. **26**: 13-14.
- National Institute for Health and Care Excellence, N. (2005). Post-traumatic stress disorder (PTSD). NICE clinical guidelines. N. I. f. H. a. C. E. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg26>. **26**: 13-14.
- Nicholson, A. A., D. Rabellino, M. Densmore, P. A. Frewen, C. Paret, R. Kluetsch, C. Schmahl, J. Theberge, R. W. Neufeld, M. C. McKinnon, J. Reiss, R. Jetly and R. A. Lanius (2016). "The neurobiology of emotion regulation in posttraumatic stress disorder: Amygdala downregulation via real-time fMRI neurofeedback." Hum Brain Mapp.
- Ozer, E. J., S. R. Best, T. L. Lipsey and D. S. Weiss (2003). "Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis." Psychol Bull **129**(1): 52-73.
- Ozer, E. J. and D. S. Weiss (2004). "Who Develops Posttraumatic Stress Disorder?" Current Directions in Psychological Science **13**: 169-172.
- Pannu Hayes, J., K. S. Labar, C. M. Petty, G. McCarthy and R. A. Morey (2009). "Alterations in the neural circuitry for emotion and attention associated with posttraumatic stress symptomatology." Psychiatry Res **172**(1): 7-15.
- Patel, R., R. N. Spreng, L. M. Shin and T. A. Girard (2012). "Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies." Neurosci Biobehav Rev **36**(9): 2130-2142.
- Pauling, L. (1935). "The Oxygen Equilibrium of Hemoglobin and Its Structural Interpretation." Proc Natl Acad Sci U S A **21**(4): 186-191.

- Peltier, S. J., S. M. LaConte, D. M. Niyazov, J. Z. Liu, V. Sahgal, G. H. Yue and X. P. Hu (2005). "Reductions in interhemispheric motor cortex functional connectivity after muscle fatigue." Brain Res **1057**(1-2): 10-16.
- Perkonigg, A., R. C. Kessler, S. Storz and H. U. Wittchen (2000). "Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity." Acta Psychiatr Scand **101**(1): 46-59.
- Posse, S., D. Fitzgerald, K. Gao, U. Habel, D. Rosenberg, G. J. Moore and F. Schneider (2003). "Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness." NeuroImage **18**(3): 760-768.
- Power, J. D., A. L. Cohen, S. M. Nelson, G. S. Wig, K. A. Barnes, J. A. Church, A. C. Vogel, T. O. Laumann, F. M. Miezin, B. L. Schlaggar and S. E. Petersen (2011). "Functional network organization of the human brain." Neuron **72**(4): 665-678.
- Qureshi, S. U., J. M. Pyne, K. M. Magruder, P. E. Schulz and M. E. Kunik (2009). "The link between post-traumatic stress disorder and physical comorbidities: a systematic review." Psychiatr Q **80**(2): 87-97.
- Rabellino, D., M. Tursich, P. A. Frewen, J. K. Daniels, M. Densmore, J. Theberge and R. A. Lanius (2015). "Intrinsic Connectivity Networks in post-traumatic stress disorder during sub- and supraliminal processing of threat-related stimuli." Acta Psychiatr Scand **132**(5): 365-378.
- Raichle, M. E., A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard and G. L. Shulman (2001). "A default mode of brain function." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(2): 676-682.
- Raichle, M. E. and M. A. Mintun (2006). "Brain work and brain imaging." Annu Rev Neurosci **29**: 449-476.
- Ramage, A. E., A. R. Laird, S. B. Eickhoff, A. Acheson, A. L. Peterson, D. E. Williamson, M. J. Telch and P. T. Fox (2013). "A coordinate-based meta-analytic model of trauma processing in posttraumatic stress disorder." Hum Brain Mapp **34**(12): 3392-3399.
- Rauch, S. L., L. M. Shin, P. J. Whalen and R. K. Pitman (2014). "Neuroimaging and the Neuroanatomy of Posttraumatic Stress Disorder." CNS Spectrums **3**(S2): 30-41.
- Rombouts, S. and P. Scheltens (2005). "Functional connectivity in elderly controls and AD patients using resting state fMRI: a pilot study." Curr Alzheimer Res **2**(2): 115-116.
- Rombouts, S. A., C. J. Stam, J. P. Kuijter, P. Scheltens and F. Barkhof (2003). "Identifying confounds to increase specificity during a "no task condition". Evidence for hippocampal connectivity using fMRI." Neuroimage **20**(2): 1236-1245.
- Ruiz, S., S. Lee, S. R. Soekadar, A. Caria, R. Veit, T. Kircher, N. Birbaumer and R. Sitaram (2013). "Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia." Hum Brain Mapp **34**(1): 200-212.
- Ryan, L., C. Cox, S. M. Hayes and L. Nadel (2008). "Hippocampal activation during episodic and semantic memory retrieval: comparing category production and category cued recall." Neuropsychologia **46**(8): 2109-2121.

- Samann, P. G., R. Wehrle, D. Hoehn, V. I. Spoormaker, H. Peters, C. Tully, F. Holsboer and M. Czisch (2011). "Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep." Cereb Cortex **21**(9): 2082-2093.
- Schad, L. R. (2002). "[Functional magnetic resonance tomography (fMRI). 1: Basic principles and measuring techniques]." Radiologe **42**(8): 659-666; quiz 667-659.
- Schäfer, I., U. Gast, A. Hofmann, C. Knaevelsrud, A. Lampe, P. Liebermann, A. Lotzin, A. Maercker, R. Rosner and W. Wöller (2019). S3-Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung, Springer Medizin.
- Seeley, W. W., V. Menon, A. F. Schatzberg, J. Keller, G. H. Glover, H. Kenna, A. L. Reiss and M. D. Greicius (2007). "Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control." J Neurosci **27**(9): 2349-2356.
- Shang, J., S. Lui, Y. Meng, H. Zhu, C. Qiu, Q. Gong, W. Liao and W. Zhang (2014). "Alterations in low-level perceptual networks related to clinical severity in PTSD after an earthquake: a resting-state fMRI study." PLoS One **9**(5): e96834.
- Shin, L. M., C. I. Wright, P. A. Cannistraro and et al. (2005). "A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder." Archives of General Psychiatry **62**(3): 273-281.
- Shirer, W. R., S. Ryali, E. Rykhlevskaia, V. Menon and M. D. Greicius (2012). "Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns." Cereb Cortex **22**(1): 158-165.
- Shulman, R. G., D. L. Rothman, K. L. Behar and F. Hyder (2004). "Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging." Trends Neurosci **27**(8): 489-495.
- Sitaram, R., S. Lee, S. Ruiz, M. Rana, R. Veit and N. Birbaumer (2011). "Real-time support vector classification and feedback of multiple emotional brain states." Neuroimage **56**(2): 753-765.
- Smith, J. B. and K. D. Alloway (2014). "Interhemispheric claustral circuits coordinate sensory and motor cortical areas that regulate exploratory behaviors." Front Syst Neurosci **8**: 93.
- Smith, S. M. (2002). "Fast robust automated brain extraction." Hum Brain Mapp **17**(3): 143-155.
- Sorg, C., V. Riedl, M. Muhlau, V. D. Calhoun, T. Eichele, L. Laer, A. Drzezga, H. Forstl, A. Kurz, C. Zimmer and A. M. Wohlschläger (2007). "Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease." Proc Natl Acad Sci U S A **104**(47): 18760-18765.
- Sripada, R. K., A. P. King, S. N. Garfinkel, X. Wang, C. S. Sripada, R. C. Welsh and I. Liberzon (2012). "Altered resting-state amygdala functional connectivity in men with posttraumatic stress disorder." J Psychiatry Neurosci **37**(4): 241-249.
- Sripada, R. K., A. P. King, R. C. Welsh, S. N. Garfinkel, X. Wang, C. S. Sripada and I. Liberzon (2012b). "Neural dysregulation in posttraumatic stress disorder: evidence for disrupted

equilibrium between salience and default mode brain networks." Psychosom Med **74**(9): 904-911.

St Jacques, P. L., P. A. Kragel and D. C. Rubin (2013). "Neural networks supporting autobiographical memory retrieval in posttraumatic stress disorder." Cogn Affect Behav Neurosci **13**(3): 554-566.

Sterman, M. B., L. R. Macdonald and R. K. Stone (1974). "Biofeedback training of the sensorimotor electroencephalogram rhythm in man: effects on epilepsy." Epilepsia **15**(3): 395-416.

Stevens, F. L., R. A. Hurley and K. H. Taber (2011). "Anterior cingulate cortex: unique role in cognition and emotion." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **23**(2): 121-125.

Szczepanski, S. M., M. A. Pinsk, M. M. Douglas, S. Kastner and Y. B. Saalman (2013). "Functional and structural architecture of the human dorsal frontoparietal attention network." Proc Natl Acad Sci U S A **110**(39): 15806-15811.

Tan, G., T. K. Dao, L. Farmer, R. J. Sutherland and R. Gevirtz (2011). "Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study." Appl Psychophysiol Biofeedback **36**(1): 27-35.

Tedeschi, R. G. and L. G. Calhoun (2004). "Posttraumatic growth: Conceptual foundations and empirical evidence." Psychological Inquiry **15**: 1-18.

Thulborn, K. R., J. C. Waterton, P. M. Matthews and G. K. Radda (1982). "Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field." Biochim Biophys Acta **714**(2): 265-270.

Tursich, M., T. Ros, P. A. Frewen, R. C. Kluetsch, V. D. Calhoun and R. A. Lanius (2015). "Distinct intrinsic network connectivity patterns of post-traumatic stress disorder symptom clusters." Acta Psychiatrica Scandinavica **132**(1): 29-38.

van den Heuvel, M. P. and H. E. Hulshoff Pol (2010). "Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity." Eur Neuropsychopharmacol **20**(8): 519-534.

Vanzetta, I. and A. Grinvald (1999). "Increased cortical oxidative metabolism due to sensory stimulation: implications for functional brain imaging." Science **286**(5444): 1555-1558.

Vincent, J. L., G. H. Patel, M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. T. Baker, D. C. Van Essen, J. M. Zempel, L. H. Snyder, M. Corbetta and M. E. Raichle (2007). "Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain." Nature **447**(7140): 83-86.

Vincent, J. L., A. Z. Snyder, M. D. Fox, B. J. Shannon, J. R. Andrews, M. E. Raichle and R. L. Buckner (2006). "Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network." J Neurophysiol **96**(6): 3517-3531.

Waites, A. B., A. Stanislavsky, D. F. Abbott and G. D. Jackson (2005). "Effect of prior cognitive state on resting state networks measured with functional connectivity." Hum Brain Mapp **24**(1): 59-68.

- Wallis, J. D. (2007). "Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making." Annu Rev Neurosci **30**: 31-56.
- Wang, T., J. Liu, J. Zhang, W. Zhan, L. Li, M. Wu, H. Huang, H. Zhu, G. J. Kemp and Q. Gong (2016). "Altered resting-state functional activity in posttraumatic stress disorder: A quantitative meta-analysis." Sci Rep **6**: 27131.
- Weishaupt, D., V. D. Köchli and B. Marincek (2014). Wie funktioniert MRI? Berlin, Heidelberg, Springer Verlag.
- Weiskopf, N., U. Klose, N. Birbaumer and K. Mathiak (2005). "Single-shot compensation of image distortions and BOLD contrast optimization using multi-echo EPI for real-time fMRI." Neuroimage **24**(4): 1068-1079.
- Weiskopf, N., K. Mathiak, S. W. Bock, F. Scharnowski, R. Veit, W. Grodd, R. Goebel and N. Birbaumer (2004). "Principles of a brain-computer interface (BCI) based on real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI)." IEEE Trans Biomed Eng **51**(6): 966-970.
- Weiskopf, N., R. Veit, M. Erb, K. Mathiak, W. Grodd, R. Goebel and N. Birbaumer (2003). "Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data." NeuroImage **19**(3): 577-586.
- Weissman, D. H., A. Gopalakrishnan, C. J. Hazlett and M. G. Woldorff (2005). "Dorsal anterior cingulate cortex resolves conflict from distracting stimuli by boosting attention toward relevant events." Cereb Cortex **15**(2): 229-237.
- Whalley, M. G., M. C. W. Kroes, Z. Huntley, M. D. Rugg, S. W. Davis and C. R. Brewin (2013). "An fMRI investigation of posttraumatic flashbacks." Brain and Cognition **81**(1): 151-159.
- White, M. G. and B. N. Mathur (2018). "Frontal cortical control of posterior sensory and association cortices through the claustrum." Brain Struct Funct **223**(6): 2999-3006.
- White, M. G., M. Panicker, C. Mu, A. M. Carter, B. M. Roberts, P. A. Dharmasri and B. N. Mathur (2018). "Anterior Cingulate Cortex Input to the Claustrum Is Required for Top-Down Action Control." Cell Rep **22**(1): 84-95.
- World-Health-Organisation (1994). International Classification of Diseases (ICD). W. H. O. (WHO). **10**.
- Yoo, S. S. and F. A. Jolesz (2002). "Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task." Neuroreport **13**(11): 1377-1381.
- Young, K. D., V. Zotev, R. Phillips, M. Misaki, H. Yuan, W. C. Drevets and J. Bodurka (2014). "Real-time FMRI neurofeedback training of amygdala activity in patients with major depressive disorder." PLoS One **9**(2): e88785.
- Zhang, Y., F. Liu, H. Chen, M. Li, X. Duan, B. Xie and H. Chen (2015). "Intranetwork and internetwork functional connectivity alterations in post-traumatic stress disorder." J Affect Disord **187**: 114-121.

Zhang, Y., B. Xie, H. Chen, M. Li, X. Guo and H. Chen (2016). "Disrupted resting-state insular subregions functional connectivity in post-traumatic stress disorder." Medicine (Baltimore) **95**(27): e4083.

Zotev, V., R. Phillips, M. Misaki, C. K. Wong, B. E. Wurfel, F. Krueger, M. Feldner and J. Bodurka (2018). "Real-time fMRI neurofeedback training of the amygdala activity with simultaneous EEG in veterans with combat-related PTSD." Neuroimage Clin **19**: 106-121.

Zuo, X. N., C. Kelly, J. S. Adelstein, D. F. Klein, F. X. Castellanos and M. P. Milham (2010). "Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach." Neuroimage **49**(3): 2163-2177.

Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich auf dem Weg zum Abschluss meiner Arbeit begleitet haben.

Mein Dank gilt an dieser Stelle Herrn PD Dr. med. Janusch Peter Blautzik für die Bereitschaft der Betreuungsübernahme meiner bereits laufenden Forschung. Dankbar bin ich insbesondere auch für seine Expertise auf dem Gebiet der Ruhenetzwerke.

Einen besonders herzlichen Dank möchte ich Herrn Dr. med. Marco Paolini zum einen für die Aufnahme in die Forschung zu dieser Studie und das Überlassen der erhobenen Daten für die Dissertation aussprechen. Zum anderen danke ich ihm sehr für die hervorragende Betreuung der Promotionsarbeit, auch wenn diese im späteren Verlauf der Arbeit, aufgrund der Distanz zwischen München und Hamburg nicht immer einfach war.

Für die Vorverarbeitung der erhobenen fMRT-Daten und die Bereitstellung der dafür benötigten Skripte danke ich Herrn Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser.

Besonders danke ich auch meiner Mitdotorandin Frau Dr. Idil Demircapa für die Patientenrekrutierung.

Ein großer Dank gilt allen Proband*innen und Patientinnen für die Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie.

Zum Schluss möchte ich mich auch besonders bei meiner Frau und meinen Eltern bedanken, die mich auf dem langen Weg zum Ziel begleitet und tatkräftig unterstützt haben und immer wieder unermüdlich Korrektur gelesen haben.

Vielen Dank!

Eidesstattliche Versicherung:

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Beeinflussung von neuronalen Ruhenetzwerken bei Patientinnen mit posttraumatischer Belastungsstörung durch Stimulation des anterioren cingulären Cortex mittels Echtzeit-fMRT-Neurofeedback

selbstständig 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.

Hamburg, 02.06.2023

Claas Oltrogge

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand