

Aus dem Institut für klinische Neurowissenschaften und medizinische Psychologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Institutsdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

**Robuste Definition und Charakterisierung eines erweiterten sozial-  
affektiven Default Netzwerkes und Veränderungen seiner  
Konnektivität bei Depressionen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Maren Amft

(2017)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Simon B. Eickhoff

Zweitgutachter: Prof. Dr. Hans-Wilhelm Müller

Diese Schrift widme ich voller Liebe all jenen, die mich auf meinem bisherigen Weg  
unterstützt und begleitet haben.

Meinen Eltern, ohne die ich nicht zu dem Menschen geworden wäre, der ich heute bin.

Meinem Bruder Tobias, der mir stets Vorbild war und immer für mich da ist.

Danke

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Amft, M., Bzdok, D., Laird, A. R., Fox, P. T., Schilbach, L., & Eickhoff, S. B. (2014). Definition and characterization of an extended social-affective default network. *Brain Struct Funct.* doi: 10.1007/s00429-013-0698-0

## Zusammenfassung

Schilbach et al. betonten kürzlich den Zusammenhang zwischen dem *Default Mode* Netzwerk (DMN) und Hirnregionen, die bei sozialen-affektiven Prozessen beteiligt sind. Ziel der Dissertation war es, ein erweitertes sozial-affektives *Default* Netzwerk (eSAD) zu definieren, das nicht nur Regionen des DMN beinhaltet, welche mit sozialen und emotionalen Prozessen assoziiert sind (SAD Regionen). Die darüber hinaus enthaltenen Hirnregionen sollten robust mit dem SAD Konnektivität aufweisen. Da das DMN, sowie auch sozial-affektive Prozesse immer wieder mit Depressionen in Verbindung gebracht wurden, war ein weiteres Ziel, das eSAD hinsichtlich seiner Konnektivität in Depressiven zu untersuchen. Dabei waren wir sowohl daran interessiert, inwieweit die Konnektivität innerhalb des eSAD bei Patienten verändert ist, als auch daran, ob es Regionen außerhalb des eSAD gibt, welche mit diesem Netzwerk robust veränderte Konnektivität aufweisen.

Zunächst wurde die Konnektivität jeder einzelnen SAD Region mittels *Meta-analytical Connectivity Modelling* (für den aufgabenbasierten Zustand) und *Resting State* (RS) Konnektivitätsanalysen (für den aufgabenfreien Zustand) ermittelt. Die Konnektivitätskarten beider Analysen wurden für jede Ausgangsregion überlagert und überlappende Regionen als eSAD definiert. Mit Hilfe von Brainmap und Cluster Analysen wurden dann die Funktionen und Subgruppen des eSAD identifiziert. In der zweiten Studie wurde die RS Konnektivität von depressiven Patienten und gesunden Kontrollen verglichen. Dabei wurde sowohl die Konnektivität innerhalb des eSAD untersucht, als auch nach Hirnregionen gesucht, welche mit dem eSAD robust veränderte RS Konnektivität aufweisen. Mittels BrainMap Datenbank identifizierten wir schließlich die funktionelle Bedeutung dieser Hirnregionen.

Hierbei bilden Amygdala/ Hippokampus beider Hemisphären ein Cluster, welches an basaler emotionaler Verarbeitung und Gedächtnisprozessen beteiligt ist. Das Cluster aus dorsomedialen prefrontalen Kortex und posteriorem cingulären Kortex/ Precuneus ist vor allem für Mentalisierungsprozesse, autobiographische Prozesse und das [Selbst] verantwortlich. Die bilateralen temporo-parietalen Junktions, sowie der anteriore mittlere temporale Gyrus/ Sulcus zeigten sich vor allem für soziale Interaktion von Bedeutung. Zuletzt bilden die ventralen Basalganglien, der anteriore und der subgenuale cinguläre Kortex, sowie der ventromediale prefrontale Kortex ein heterogenes Cluster, welches essentiell für Motivation, Belohnung und Emotionsregulation ist. Die zweite Studie ergab, dass es bei Depressiven eine signifikant gesteigerte Konnektivität innerhalb des eSAD gibt. Zudem konnten wir 4 Hirnregionen identifizieren, welche sich als robust dyskonnektiert herausstellten: darunter war der mittlere Lobus parietalis superior die einzige Hirnregion, die eine gesteigerte Konnektivität mit dem eSAD aufwies. Er wurde vor allem mit explizitem Gedächtnis assoziiert. Der Gyrus frontalis inferior/ die inferiore frontale Übergangszone der linken Hemisphäre, rechter Lobus parietalis inferior sowie rechter Gyrus frontalis inferior hingegen, wiesen in Patienten eine verminderte Konnektivität mit dem eSAD auf. Diese Regionen wurden in der funktionellen Charakterisierung vor allem mit Aufmerksamkeit, Exekution und kognitiven Prozessen in Verbindung gebracht.

Zusammenfassend stellt die Dissertation ein komplexes Netzwerk vor, welches eine zentrale Rolle für soziale und affektive Prozesse, sowie für das Beschäftigen mit sich selbst und mit anderen Personen spielt. Das Netzwerk scheint bei Depressiven stärker miteinander gekoppelt zu sein, wobei die Konnektivität mit Regionen für Aufmerksamkeit, Exekution und Kognitiven Prozessen bei Patienten vermindert ist. Dies impliziert, dass depressive Patienten eine verminderte Fähigkeit besitzen, flexibel zwischen internen und externen Prozessen zu wechseln, da sie gewissermaßen in introspektiven Gedanken um sich selbst gefangen sind.

# Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer zingulärer Cortex
ALE	Activation Likelihood Estimation
aMTS/aMTG	anteriorer mittlere temporale Gyrus/ Sulcus
Amy/Hippo	Amygdala/ Hippocampus
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
DMN	Default Mode Netzwerk
dmPFC	dorsomedialer präfrontaler Cortex
eSAD	erweitertes sozial-affektive Default
FC	funktionelle Konnektivität
FDR	False Discovery Rate
fmRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
FWE	Family Wise Error
FWHM	Full Width at half Maximum
GLM	General Linear Models
HAMD/ HAM-D	Hamilton-Score
HC	hierarchisches Clustern
Hz	Hertz
ICD	International Classification of Diseases
IFG/IFJ	Gyrus frontalis inferior/ inferiore frontale Übergangszone
IPL	Lobus parietalis inferior
MA	Modeled Activation
MACM	Meta-Analytic Connectivity Modeling
MDD	Major Depressive Disorder
MDS	multidimensionales Skalieren
mSPL	medialer Lobus parietalis superior
P /p	Wahrscheinlichkeit
PCC	posteriorer zingulärer Cortex
PrC	Precuneus
r	Korrelation

ROI	Region of Interest
RS	Resting State
SAD	sozial- affektives Default
SD	Standartabweichung
SGC	subgenualer zingulärer Cortex
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echo Time
TPJ	temporo-parietale Junktion
TR	Repetition Time
TOM	Theory of Mind
vBG	ventrale Basalganglien
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Cortex
WHO	World Health Organization

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Die Bedeutung neuronaler Netzwerke .....	1
1.2	Das Default Mode- Geschichte und Eigenschaften .....	2
1.3	Die Rolle des Default Mode in sozial-affektiven Prozessen .....	5
1.4	Das sozial-affektive Default als Unternetzwerk des Default Mode .....	6
1.5	klinische Relevanz des DMN und sozial-affektiver Prozesse .....	7
1.6	Fragestellungen und Ziele der Arbeit .....	9
1.7	Gliederung der Arbeit .....	11
2	Materialien und Methoden .....	13
2.1	Teil 1: Definition und Charakterisierung des eSAD .....	13
2.1.1	Seed-Regionen .....	13
2.1.2	Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung .....	13
2.1.3	Resting State Konnektivität .....	15
2.1.4	Erstellung eines erweiterten SAD .....	17
2.1.5	Konnektivität der eSAD Regionen .....	18
2.1.6	Funktionelle Charakterisierung .....	18
2.1.7	Clustern der eSAD Regionen .....	20
2.2	Teil 2: Depressionsstudie .....	21
2.2.1	Charakteristiken der Stichprobe .....	21
2.2.2	Ausgangsregionen der Analyse .....	23
2.2.3	Resting State fMRI Daten .....	23
2.2.4	Vorverarbeitung der Daten mittels SPM .....	24
2.2.5	Analyse der Konnektivität innerhalb des eSAD Netzwerkes .....	24
2.2.6	Identifizierung von Hirnregionen, welche robust Dyskonnektivität mit dem eSAD aufweisen .....	26
2.2.7	Korrelation mit dem Hamilton-Score .....	27
2.2.8	funktionelle Charakterisierung der robust dyskonnektierten Hirnregionen .....	28
3	Ergebnisse .....	29
3.1	Teil 1: Definition und Charakterisierung des eSAD .....	29
3.1.1	Normalisierte Seed-Regionen .....	29
3.1.2	Resting State und MACM .....	30
3.1.3	Regionen des eSAD .....	32
3.1.4	Funktionelle Charakterisierung der eSAD Regionen .....	33
3.1.5	MACM Koaktivierung und Resting State Konnektivität der eSAD Regionen .....	34



3.1.6	Identifizierung von Cluster innerhalb des eSAD.....	36
3.2	Teil 2:Depressionsstudie .....	38
3.2.1	Konnektivität innerhalb des eSAD Netzwerkes.....	38
3.2.2	Veränderte Konnektivität mit Regionen außerhalb des eSAD.....	41
3.2.3	Korrelation mit dem Hamilton-Score.....	44
3.2.4	Funktionelle Charakterisierung der Regionen.....	46
4	Diskussion.....	50
4.1	Das eSAD Netzwerk.....	50
4.2	PCC/PrC & dmPFC .....	50
4.3	TPJ & aMTS/aMTG .....	53
4.4	Amygdala/ Hippocampus.....	56
4.5	vmPFC, ACC, SGC & vBG.....	57
4.6	Veränderte Konnektivität des eSAD bei Depressionen .....	59
4.6.1	Ruminationen und affektiv-introspektive Gedanken.....	59
4.6.2	Verminderte Konnektivität mit dem linken IFG/IFJ- Defizite in der Sprachkognition bei Patienten mit MDD? .....	62
4.6.3	Verminderte Konnektivität mit dem rechten IFG- Defizite der emotionalen Wahrnehmung?.....	63
4.6.4	Verminderte Konnektivität mit dem rechten IPL- Hinweis auf kognitive Defizite? 64	
4.6.5	Korrelation mit dem Hamilton- Score .....	66
4.6.6	Antagonismus der mentalen Prozesse .....	67
5	Schlussfolgerung.....	69
6	Literaturverzeichnis .....	71
7	Danksagung .....	82
8	Anhang.....	83

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Bedeutung neuronaler Netzwerke

Das Gehirn ist wohl eines der komplexesten Organe des menschlichen Körpers. Obwohl es beim Erwachsenen nur etwa zwei Prozent der Körpermasse ausmacht, verbraucht es etwa 20 Prozent des gesamten Grundumsatzes. Seine Funktionen sind vielseitig, so gibt es etliche, verschiedenartige Prozesse, die sich im Gehirn abspielen. Besonders spannend ist dabei die Frage, wie es organisiert ist, um all seine Leistung zu erbringen. Im Folgenden gibt es einen kleinen Exkurs in die Geschichte der klinischen Neurowissenschaften, welcher diese Fragestellung thematisiert.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts, aber auch schon im 19. Jahrhundert, war besonders die funktionelle Segregation, also die funktionelle Spezialisierung der Großhirnrinde, im Focus der klinischen Neurowissenschaften. Einen großen Teil trugen zu dieser funktionellen Kartierung der Großhirnrinde sicherlich Paul Broca und Carl Wernicke bei. Ihnen gelang es, anhand neurologischer Ausfälle nach fokaler Schädigung bestimmter Hirnareale (Gyrus frontalis inferior und Gyrus angularis) Rückschlüsse auf die Funktionen dieser Areale zu ziehen. Unter anderem gelang es auch dem deutschen Neuroanatom und Psychiater Korbinian Brodmann, die Großhirnrinde anhand ihrer einzelnen Funktionen in verschiedene Areale zu unterteilen.

Abgesehen von der funktionellen Segregation hat mit der Zeit auch die funktionelle Integration, also die Interaktion einzelner Hirnkomponenten, in den klinischen Neurowissenschaften an Bedeutung gewonnen. Grundlage hierfür war die allgemeine Systemtheorie (Bertalanffy, 1950), welche eine mathematische Formulierung für das Verhalten von der Interaktion einzelner Elemente beschrieb. Hier wurde erstmals die Aufmerksamkeit darauf gerichtet, dass nicht nur Struktur, sondern auch Interaktion einzelner Hirnareale berücksichtigt werden müssen. Daraufhin rückte das funktionelle Zusammenspiel der Hirnregionen und das Identifizieren neuronaler Netzwerke immer mehr in den Focus der Literatur und ist auch heute noch ein häufiger Gegenstand der neurowissenschaftlichen Forschung.

Solche neuronalen Netzwerke bestehen aus mehreren verschiedenen Hirnregionen, die in einer bestimmten Art und Weise miteinander interagieren, um eine spezifische Funktion zu erfüllen. In diesem Fall kann die Interaktion aus einer anatomischen Faserverbindung bestehen oder durch funktionelle Konnektivität, also zeitgleiche Aktivierung bestimmter Areale, charakterisiert sein. Bislang wurden schon einige dieser funktionellen Netzwerke identifiziert, wie beispielsweise das Netzwerk für Aufmerksamkeitsprozesse (Corbetta & Shulman, 2002) oder für Sprache (Binder et al., 1997; Papathanassiou et al., 2000). Das Verstehen solcher Netzwerke ermöglicht es, komplexe Vorgänge wie Aufmerksamkeit, soziale Interaktion, emotionale Prozesse und auch das Lernen begreifbar zu machen. Somit gelingt es zunehmend, das menschliche Gehirn in seiner vollen Komplexität zu verstehen. Zudem wurde in den letzten Jahren immer deutlicher, dass bei bestimmten psychiatrischen Erkrankungen nicht nur Veränderungen in den einzelnen Hirnregionen vorliegen, sondern auch Veränderungen in der Interaktion dieser Regionen mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sind. Solche Erkrankungen nehmen also Einfluss auf funktionelle Netzwerke. Bei der Depression beispielsweise scheint es Veränderungen in Netzwerken für Aufmerksamkeit, Ausführung von Aktionen und Introspektion (Menon, 2011) zu geben. In der Literatur wird häufig von einer Degeneration neuronaler Netzwerke (wie beispielsweise des Exekutivnetzwerkes) gesprochen, aber auch die gesteigerte Konnektivität bestimmter Hirnregionen spielt bei dieser Erkrankung eine große Rolle. Neben der gängigen medikamentösen Therapie wird deshalb bei depressiven Erkrankungen auch häufig die sogenannte Elektrokrampftherapie angewandt, bei der das gestörte Zusammenspiel von Hirnarealen durch Stromimpulse beeinflusst werden soll (Perrin et al., 2012). Nicht zuletzt aufgrund der Klinik gewinnt somit das Verstehen von neuronalen Netzwerken in der Wissenschaft immer mehr an Bedeutung.

## **1.2 Das Default Mode- Geschichte und Eigenschaften**

Bislang wurden bereits viele verschiedene funktionelle Netzwerke in der Literatur diskutiert. So gibt es Netzwerke, welche für Aufmerksamkeitsprozesse von Bedeutung sind (Corbetta & Shulman, 2002) oder auch solche Netzwerke, welche in Sprachprozessen involviert sind (Friederici, 2011). Die Regionen dieser einzelnen Netzwerke weisen also bei spezifischen Aufgaben vermehrte neuronale Aktivität auf. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass es bestimmte Hirnregionen gibt, welche in

Ruhe stärkere Aktivität aufweisen, als im aufgabenbasierten Zustand. Beruhend auf dieser Erkenntnis, wurde das sogenannte *Default Mode* Netzwerk (DMN) konzeptualisiert, welches in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. Der Aufbruch zur Forschung an diesem Netzwerk wurde 2001 von Gusnard und Raichle initiiert. Da in der Literatur neben aufgaben-induzierter Steigerung auch immer wieder aufgaben-induzierte Verminderungen der Hirnaktivität beschrieben wurde, vermuteten die Wissenschaftler eine Art "*Baseline*" des menschlichen Gehirns. Diese herrsche besonders in Ruhe vor, wenn die Augen geschlossen sind, die Aufmerksamkeit auf keine bestimmte Aufgabe gerichtet ist und den Gedanken freien Lauf gelassen wird. Während der Ausführung zielgerichteter Aufgaben wurde außerdem beobachtet, dass sich die Aktivität einiger Hirnareale im Vergleich zur *Baseline* deutlich verringerte. Solche Hirnareale, die bei zielgerichteten Verhalten deaktivierten, wurden schließlich als *Default Mode* Areale konzeptualisiert (Raichle et al., 2001). In der Literatur werden je nach Autor unterschiedliche Hirnregionen genannt, welche Teil des *Default Mode* Netzwerk sind. Kortexregionen, die allerdings immer wieder genannt werden, sind sowohl der mediale als auch der laterale posteriore Cortex, wie beispielsweise der Precuneus/Posteriorer zingulärer Cortex und die bilaterale temporo-parietale Junktion, der mediale dorsale Cortex (dorsomedialer präfrontaler Cortex) und der ventrale mediale Cortex (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008; Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003; Gusnard, Raichle, et al., 2001; Qin & Northoff, 2011).

Zu Beginn, irrtümlicherweise aber auch oft heute noch, wurde das DMN als aufgaben-unabhängiges bzw. *task*-negatives (englisch: *Task*= Aufgabe) Netzwerk verstanden, da seine Regionen im aufgabenfreien Zustand eine stärkere Aktivierung aufweisen, bei vielen zielgerichteten Aufgaben jedoch verminderte Aktivität zeigen. Diese Auffassung des DMN wurde durch Fox et al. (2005) geprägt, welche ein *task*-positives Netzwerk, welches vor allem bei zielgerichteten und aufmerksamkeitsfordernden Prozessen beteiligt ist, von dem oben genannten *task*-negativen Netzwerk unterschieden.

Dem gegenüber weiß man heute, dass es durchaus viele verschiedene mentale Prozesse gibt, welche zu Aktivität in *Default Mode* Arealen führen. So brachten unter anderem Schacter (2007) und Spreng (2009) das DMN mit Gedächtnisprozessen in

Verbindung. Die Fähigkeit, mentale Bewusstseinsvorgänge in anderen Personen zu vermuten, also unter anderem Gefühle, Intentionen und Bedürfnisse, auch *□Theory of Mind□* genannt, ist eine weitere wichtige Funktion des DMN (Adams et al., 2010; Mars et al., 2012). Des Weiteren beobachteten Corbetta und Shulman (2002), dass Aufmerksamkeitsprozesse die rechte temporo-parietale Übergangszone aktivierten, welche ebenfalls als Bestandteil des DMN gesehen wird. Aus diesen Gründen ist das DMN alles andere als ein aufgabenunabhängiges Netzwerk. Es kann eher als Netzwerk verstanden werden, welches zwar bei einer großen Anzahl von zielgerichteten Aufgaben verminderte Aktivität aufweist, aber dennoch mit einigen mentalen Prozessen in Verbindung gebracht werden kann. Zusammenfassend kann das DMN also als Netzwerk verstanden werden, welches vor allem im Ruhezustand aktiv ist, wenn eine Person ihren Gedanken freien Lauf lässt. Dennoch muss betont werden, dass das DMN kein rein *task*-unabhängiges Netzwerk ist, sondern dass es durchaus einige mentale Prozesse und spezifische Aufgaben gibt, welche zu Aktivität in *Default Mode* Arealen führen.

### 1.3 Die Rolle des Default Mode in sozial-affektiven Prozessen

Viele der Hirnregionen, welche Teile des *Default Mode* Netzwerk bilden, werden in der Literatur mit sozialen Prozessen assoziiert (siehe Schilbach et al., 2012). So bringen einige Neurowissenschaftler den medialen präfrontalen Cortex mit sozialer Kognition in Zusammenhang (Amodio & Frith, 2006; Bzdok, Langner, Schilbach, Engemann, et al., 2013). Demnach sei auch das Zuordnen von verschiedenen Eigenschaften zu sich selbst oder zu anderen Personen ein wichtiger Bestandteil des medialen frontalen Cortex und diene somit auch der Unterscheidung zwischen Selbst und Fremd. Zudem scheint diese *Default Mode* Region auch an moralischer Kognition und moralischem Urteilsvermögen beteiligt zu sein, wie Bzdok et. al (2012) in einer Studie zeigen konnten (siehe auch Forbes and Grafman (2010)). Aber auch andere Hirnregionen sind bei sozialer Kognition beteiligt. So wird beispielsweise in einer Publikation von Decety und Lamm (2007) die temporo-parietale Junktion (TPJ) als wichtige Hirnregion für soziale Interaktion genannt. Saxe und Kanwisher (2003) bringen dieselbe Region mit *Theory of Mind*-Prozessen in Verbindung. Demnach sei diese Hirnregion in dem Denken über Bewusstseinsvorgänge einer anderen Person involviert. Diese Funktion wurde weiterhin auch mit anderen Arealen des DMN assoziiert. So erarbeiteten Lombardo und seine wissenschaftlichen Kollegen (2010), dass der ventromediale präfrontale Cortex, der Precuneus, so wie die TPJ Areale sind, welche mit der Fähigkeit des Mentalisierens in Zusammenhang gebracht werden können. Die oben genannten Regionen sind also unter anderem dafür zuständig, dass wir das Verhalten anderer Personen durch Zuschreiben mentaler Zustände deuten können. Zusammenfassend gibt die Literatur also Hinweise darauf, dass Regionen des *Default Modes* wesentlich an sozialen Prozessen involviert sind.

Darüber hinaus weist die neurowissenschaftliche Literatur darauf hin, dass zahlreiche *Default Mode* Regionen nicht nur bei sozialen, sondern auch bei affektiven Prozessen involviert sind. Laird et al. (2009) suggerieren beispielsweise ein Unternetzwerk des *Default Modes*, das vor allem an emotionalen Prozessen beteiligt ist. Dieses Netzwerk umfasst den Precuneus, den medialen präfrontalen Cortex, so wie den ventralen anterioren zingulären Cortex. Die Beteiligung an der Verarbeitung emotionaler Reize konnte auch für die Amygdala gezeigt werden, die gelegentlich auch als Teil des DMN gesehen wird (Hui et al., 2009; Sheline et al., 2009). In einem Review von LeDoux (2000) wurde die Amygdala als wichtige Hirnregion für emotionale Prozesse wie Angst

herausgehoben. Auch eine Metaanalyse von Sergiere et al. (2008) thematisiert die Rolle der Amygdala in emotionaler Verarbeitung. In dieser Studie liegt das Augenmerk vor allem auf emotionale Verarbeitung von Gesichtern (Hierzu siehe auch: Baas, Aleman, and Kahn (2004)). Zudem zeigte eine Läsionsstudie von Adolphs et al. (1997), dass Läsionen der Amygdala mit einem gestörten Langzeitgedächtnis für emotionale Stimuli einhergehen. Abgesehen von den oben genannten Regionen gibt es weitere Hirnareale, welche an affektiver Verarbeitung beteiligt sind. In einer Metaanalyse von Sabatinelli et al. (2011) wurden neben der Amygdala und dem ACC auch weitere Regionen des DMN mit emotionalen Prozessen in Verbindung gebracht wie beispielsweise der mediale präfrontale Cortex. Atique et al. (2011) bringen darüber hinaus auch die bilateralen TPJ vor allem mit emotionalem Mentalisieren, also dem Zuschreiben von Emotionen, in Verbindung.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass das *Default Mode* mit vielen unterschiedlichen mentalen Prozessen assoziiert ist, wobei soziale Kognition und Emotion eine besondere Stellung einnehmen. Erwähnenswert ist hierbei nochmals, dass das *Default Mode* vor allem dann Aktivität aufweist, wenn man seinen Gedanken freien Lauf lässt. Somit liegt die Vermutung nahe, dass Menschen sich vor allem mit dem Vergleich zwischen Selbst und Fremd, so wie mit Gedanken um sozialer Interaktion und Emotionen beschäftigen, wenn sie ihre Gedanken schweifen lassen (Schilbach et al., 2008).

#### **1.4 Das sozial-affektive Default als Unternetzwerk des Default Mode**

Die Ansicht, dass Emotion und soziale Kognition integrale Bestandteile des DMN sind, wurde insbesondere von Schilbach et al. (2012) hervorgehoben. Die Wissenschaftler führten eine Metaanalyse durch, welche die Zusammenhänge zwischen DMN und sozial-affektiven Prozessen untersuchen sollte. Dabei suchten sie nach Hirnregionen, welche i) Teil des DMN sind und in sozialen Prozessen involviert sind, ii) Teil des DMN und an affektiven Prozessen beteiligt sind und iii) Regionen, welche zum DMN gehören und sowohl an sozialen, als auch an affektiven Prozessen beteiligt sind. Diese Publikation ist somit eine wichtige Grundlage für die hier beschriebene Arbeit. Führt man, basierend auf Schilbachs Metaanalyse, eine Konjunktion von Hirnarealen durch, welche sowohl Bestandteil des *Default Mode* sind und zusätzlich entweder an sozialer

Kognition oder an emotionalen Prozessen beteiligt sind, so zeigen sich sieben Hirnregionen: der anteriore zinguläre Cortex (ACC), der subgenuale zinguläre Cortex (SGC), der dorsomediale präfrontale Cortex (dmPFC), der posteriore zinguläre Cortex/Precuneus (PCC/PrC), die linke Amygdala und die temporo-parienale Junktion beider Hemisphären. Hierbei ist nochmals zu betonen, dass das *Default Mode* nicht ausschließlich für sozial-affektive Prozesse spezifisch ist, sondern auch an vielen weiteren Prozessen, wie beispielsweise Aufmerksamkeit oder Semantik (Wirth et al., 2011), beteiligt ist. Statt das gesamte Konstrukt *Default Mode* mit sozialer Kognition und Emotion in Verbindung zu bringen, sind es vor allem die oben genannten Hirnregionen, welche mit diesen Prozessen assoziiert sind. Diese sieben Areale, die dem DMN zugeordnet werden können, sind spezifisch für soziale Kognition und emotionale Prozesse und können somit als ein gesondertes funktionelles System innerhalb des *Default Mode* Netzwerk verstanden werden. Im Folgenden werden diese Hirnregionen deshalb als sozial- affektives *Default* (SAD) Netzwerk konzeptualisiert. Dieses SAD stellt ein Sub-Netzwerk innerhalb des DMN dar, welches spezifisch an sozial-affektiven Prozessen beteiligt ist.

In diesem Kontext wäre es interessant zu erfahren, mit welchen übrigen Hirnregionen dieses SAD interagiert. Man könnte so Regionen identifizieren, welche bislang nicht primär mit emotionalen oder sozialen Prozessen in Verbindung gebracht wurden, aber durchaus sozial-affektive Prozesse unterstützen oder für diese in irgendeiner Form wichtig sind. So könnte man ein differenziertes Netzwerk identifizieren, welches die komplexen emotionalen und sozialen Prozesse, die im *Ruhezustand* des Gehirns stattfinden, thematisiert. Vielleicht würde man so besser verstehen können, welche Bedeutung diesen beiden Prozessen zukommt, wenn eine Person ihren Gedanken freien Lauf lässt.

## **1.5 klinische Relevanz des DMN und sozial-affektiver Prozesse**

Während in den Anfangsjahren der klinischen Forschung die Aufmerksamkeit vor allem einzelnen Hirnregionen galt, wurde in den letzten Jahren besonders die Bedeutung funktioneller Netzwerke bei psychiatrischen Erkrankungen in der Literatur hervorgehoben. So beschrieb beispielsweise Menon (2011) die Rolle verschiedener funktioneller Netzwerke und ihren Störungen bei Krankheiten wie Depressionen, Autismus, Alzheimer und Schizophrenie. Durch Veränderungen der Aktivität oder



Konnektivität von Regionen dieser Netzwerke ließen sich demnach die Pathophysiologie und Symptome der Erkrankungen erklären.

Insbesondere das *Default Mode* jedoch rückte nicht zuletzt dadurch in den Fokus der Neurowissenschaften, dass gerade in diesem Netzwerk vielerlei Störungen bei verschiedenen psychiatrischen Pathologien beobachtet werden konnten. Solche Aberrationen des DMN wurden bereits für Schizophrenie, Autismus und Alzheimer gefunden (Buckner et al., 2009; Greicius, Srivastava, Reiss, & Menon, 2004; Menon, 2011). Insbesondere für depressive Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass das *Default Mode* typische Veränderungen aufweist. So publizierten Orosz und Kollegen (2012), dass bei Patienten mit Depressionen der absolute zerebrale Blutfluss innerhalb des *Default Mode* reduziert sei. Vor allem zeige sich im Vergleich mit gesunden Kontrollen eine verminderte Perfusion des posterioren zingulären Cortex (PCC), der Amygdala, des anterioren zingulären Cortex (ACC) und des posterioren inferioren Parietallappen bei depressiven Patienten. Eine systematische Übersichtsarbeit von Hamani et al. (2001) beschrieb zudem die abnorme Aktivität des subgenualen zingulären Cortex (SGC) bei Patienten mit Depressionen und die mögliche Bedeutung dieser Region als *Target* (englisch: Ziel) der tiefen Hirnstimulation. Develou und Kollegen (2011) fanden zudem heraus, dass die Einnahme von Antidepressiva die Aktivität in einigen DMN Regionen (darunter im dorsomedialen präfrontalen Cortex (dmPFC), PCC und im ventralen ACC) verändert, ein Aspekt, der die Rolle des DMN bei Depressionen ebenfalls unterstreicht. Eine anschließende *Region of Interest* (ROI)-Analyse zeigte zudem einen Rückgang der Amygdalaaktivierung bei Remission der depressiven Symptome. Weiterhin bestätigen auch Sheline et al. (2009) die wichtige Rolle des DMN in Patienten mit Depressionen und beschreiben erhöhte Aktivität innerhalb bestimmter DMN Regionen bei solchen Patienten, sowie die fehlende Fähigkeit, diese Aktivität herunter zu regulieren.

Interessant ist, dass das DMN unter anderem mit sozial-affektiven Prozessen assoziiert ist und bei Patienten mit Depressionen gerade Gedankengänge über Emotion und sozialer Kognition besonders stark ausgeprägt zu sein scheinen. Bei ihnen kommt es häufig zum Grübeln über diese Themen. Die Patienten scheinen regelrecht in ihren sozial-affektiven Gedanken "gefangen" zu sein. Daraus resultiert

bei vielen Patienten eine Beeinträchtigung der sozialkognitiven Fähigkeiten und des emotionalen Erlebens (Drevets, 2001; Kashdan & Roberts, 2007).

Depressive Störungen sind nicht zuletzt auch volkswirtschaftlich von erheblicher Bedeutung. Die WHO (englisch: *World Health Organization*) schätzt, dass weltweit etwa 350 Millionen Menschen von Depressionen betroffen sind (siehe: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>; Stand: Oktober 2012), die genaue Dunkelziffer ist dabei unklar. Unumstritten ist jedoch, dass depressive Erkrankungen für einen Großteil der Erwerbsunfähigkeiten verantwortlich sind. Zudem stehen Depressionen häufig mit einer generellen Reduktion des Gesundheitszustandes in Zusammenhang (Moussavi et al., 2007), sodass durch diese Erkrankung auch schließlich hohe indirekte Kosten zustande kommen, welche das Gesundheitssystem finanziell belasten. Insgesamt wurden die Ausgaben für das Jahr 2004 allein in Europa auf über 118 Billionen Euro geschätzt (Sobocki, Jonsson, Angst, & Rehnberg, 2006). Aufgrund dieser hohen Kosten, ist es somit von großer Bedeutung, das *Default Mode* Netzwerk mit all seinen Eigenschaften zu kennen. Insbesondere die Funktion seiner einzelnen Komponenten in Hinblick auf Emotion und sozialer Kognition und die Interaktion mit weiteren Hirnarealen können dabei Aufschluss über die Pathophysiologie und Symptome dieser Erkrankung geben.

## 1.6 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Aufgrund der Tatsache, dass die Idee von einem sozial-affektiven Unternetzwerk (SAD) des DMN relativ neu ist, gibt es diesbezüglich zahlreiche offene Fragen, welche bisher noch nicht Gegenstand der neurowissenschaftlichen Forschung waren. Eine ganz wesentliche Frage ist hierbei, mit welchen Regionen außerhalb des SAD Netzwerkes funktionelle Konnektivität besteht und welche weiteren Hirnregionen somit essentiell für emotionale und soziale Prozesse während des Gedankenschweifens sind.

- Ein Ziel dieser Arbeit war deshalb, eine erweiterte Version des SAD (erweitertes sozial-affektive *Default* (eSAD)) herauszuarbeiten. Dieses eSAD ist durch Hirnregionen charakterisiert, welche i) dem DMN zugeordnet werden können und zudem an sozial-affektiven Prozessen beteiligt sind und ii) eng an solchen Regionen gekoppelt sind. Anders gesagt wird das eSAD

aus Regionen gebildet, welche Teil des SAD sind und mit diesem robuste funktionelle Konnektivität aufweisen.

- Ein weiteres Ziel war es zu untersuchen, welche funktionelle Bedeutung den Regionen solch eines eSAD zukommt, also welche mentalen Prozesse (abgesehen von sozialer Kognition und Emotion) spezifisch mit dem eSAD in Zusammenhang stehen.
- Zudem beschäftigt sich die Arbeit mit der Frage, ob es Ähnlichkeiten bezüglich Funktion und Konnektivität innerhalb des eSAD gibt. Dies bedeutet konkret: Gibt es innerhalb des eSAD bestimmte Cluster bzw. Subgruppen von Regionen, die sich in ihrer Funktion und Konnektivität ähnlicher sind als andere? Kann man das eSAD also in verschiedene Untergruppen unterteilen, welche eine unterschiedliche Rolle in sozial-affektiven Prozessen spielen?

Gemäß der Beobachtung, dass sowohl das *Default Mode* als auch sozial-affektive Prozesse bei Patienten mit Depressionen gestört sind, ist in dieser Arbeit von besonderem Interesse, welche Rolle das eSAD bei Depressionen spielt. Da es bereits zahlreiche Studien gibt, welche die Veränderungen in der Aktivität einzelner Hirnregionen bei Depressionen beschreiben, liegt das Augenmerk dieser Arbeit auf der Frage, inwieweit sich die Konnektivität des eSAD bei Patienten mit diagnostizierter *Major Depressive Disorder* (MDD) von der Konnektivität gesunder Kontrollen unterscheidet.

- Dabei galt es zunächst herauszufinden, wie die Konnektivität innerhalb des eSAD bei Patienten mit Depression verändert ist.
- Weiterhin stellt sich die Frage, ob das eSAD eine veränderte Konnektivität (Dyskonnektivität) mit Regionen außerhalb des eSAD Netzwerkes aufweist. Hierbei war von besonderem Interesse, ob sich Regionen herausstellen lassen, welche konsistent mit dem eSAD dyskonnektiert sind, um somit eventuell Hinweise auf die Pathophysiologie der Defizite bei Depressiven zu erlangen.
- Gemäß diesem Fall war ein weiteres Ziel, diese Regionen zu identifizieren und funktionell zu charakterisieren. Dies erlaubte es, Aussagen darüber machen zu können, welche weiteren mentalen Prozesse bei Depressiven

gestört sein könnten, welche Hirnregionen dafür verantwortlich sind und gibt idealerweise Anregungen für neue Therapieansätze.

## **1.7 Gliederung der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit lässt sich grundsätzlich in zwei verschiedene Teile gliedern. Der erste Teil dieser Arbeit wurde bereits in Amft et al. (2014) veröffentlicht. Diese Studie beschäftigt sich mit der Definition und Charakterisierung des eSAD. Im zweiten Teil dieser Arbeit wird dann die Konnektivität des eSAD Netzwerkes bei Patienten mit Depressionen untersucht.

Aus den oben genannten Fragestellungen ergibt sich folgende Gliederung der Teile dieser Arbeit:

### *Teil 1:*

#### *I) Definition eines erweiterten sozial-affektiven Default (eSAD) Netzwerk*

Dieses Netzwerk ist dadurch gekennzeichnet, dass es aus Regionen des SAD besteht und solchen, welche robust mit diesem Konnektivität aufweisen. Dafür wurden zunächst die *task*-abhängige und *task*-unabhängige funktionelle Konnektivität der Ausgangsregionen (also der SAD Regionen) berechnet. Die Konjunktion beider Analysen erlaubte somit Aussagen darüber, welche Regionen robust, also über mentale Zustände hinweg, mit der jeweiligen SAD Region verbunden sind. Für jede SAD Region wurde zunächst eine Konnektivitätskarte erstellt. Nur solche Regionen, in welchen sich mindestens zwei der Konnektivitätskarten überlappten, wurden als Regionen des eSAD anerkannt.

#### *II) funktionelle Charakterisierung der eSAD Regionen*

In diesem Teil der Arbeit wurden mittels der Datenbank BrainMap (<http://www.brainmap.org/>) die jeweiligen Verhaltensdomänen und Paradigmenklassen identifiziert, welche zu Aktivierung der eSAD Regionen führen. Somit konnte die funktionelle Bedeutung dieser Regionen herausgearbeitet werden.

### *III) Konnektivitätseigenschaften der eSAD Regionen*

Für dieses Ziel wurden die *task*-abhängige (*Meta-Analytic Connectivity Modeling* (MACM)), sowie aufgabenunabhängige (*Resting State*) Konnektivität der eSAD Regionen separat berechnet.

### *IV) Untersuchung auf Subgruppen innerhalb des eSAD*

Die Einordnung der eSAD Regionen in verschiedene Subgruppen/ Cluster erfolgte durch drei verschiedene Cluster-Analysen. Dabei wurden die jeweiligen eSAD Regionen auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede hinsichtlich ihren Konnektivitätseigenschaften und Funktionen untersucht.

Teil 2:

#### *I) Analyse der Konnektivität innerhalb des eSAD Netzwerkes*

Um herauszufinden, inwieweit die Konnektivität innerhalb des eSAD bei Patienten mit Depressionen verändert ist, wurde die aufgabenunabhängige *Resting State* Konnektivität von 78 Patienten und 77 gesunden Kontrollen verglichen. Dabei wurde mittels Monte-Carlo Simulation berechnet, ob es bei depressiven Patienten eine erhöhte oder verminderte Kopplung der eSAD Regionen untereinander gibt.

#### *II) Identifizierung von Hirnregionen, welche robust Dyskonnektivität mit dem eSAD aufweisen*

Hierbei wurde die *Resting State* Konnektivität mit Regionen außerhalb des eSAD auf signifikante Unterschiede (Konnektivitätssteigerung/ Konnektivitätsminderung) zwischen Patienten und Kontrollen untersucht. Dies erlaubte die Erstellung von zwei Dyskonnektivitätskarten pro eSAD Region (jeweils eine, welche die Regionen darstellt, mit denen erhöhte Konnektivität besteht und eine, welche Regionen beinhaltet, die mit dem eSAD verminderte Konnektivität aufweisen). In einem weiteren Schritt wurden die Dyskonnektivitätskarten überlagert und eine Konjunktion erstellt. Regionen, in denen mindestens zwei der Dyskonnektivitätskarten überlagerten, wurden als Regionen betrachtet, die robust veränderte Konnektivität mit dem eSAD aufweisen.

#### *III) funktionelle Charakterisierung der robust dyskonnektierten Hirnregionen via BrainMap Datenbank*

## 2 Materialien und Methoden

### 2.1 Teil 1: Definition und Charakterisierung des eSAD

#### 2.1.1 Seed-Regionen

Die Ausgangsregionen (*Seed-Regionen*) dieser Arbeit wurden identifiziert, indem eine Konjunktion zwischen DMN-Regionen und solchen Regionen, welche entweder an sozialen oder emotionalen Prozessen beteiligt sind, berechnet wurde. Die dafür verwendeten Hirnregionen stammen aus dem Paper von Schilbach et al. (2012).

#### 2.1.2 Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung

Die funktionelle Konnektivität (FC) der Ausgangsregionen (*Seed-Regionen*) wurde für den aufgabenbasierten Zustand mittels Meta-analytischer Konnektivitätsmodellierung (MACM) berechnet (Laird et al., 2009). Die Idee hinter dieser Methode ist, dass die funktionelle Konnektivität die Korrelation der Aktivität verschiedener Hirnregionen darstellt. Somit weisen solche Regionen, die funktionell mit einer *Seed-Region* verbunden sind, überdurchschnittlich häufig mit dieser Koaktivierung bzw. funktionelle Konnektivität auf.

Mit Hilfe von MACM können somit die statistischen Zusammenhänge der Aktivierungswahrscheinlichkeiten verschiedener Hirnregionen untersucht werden. Dieser Prozess ist unabhängig von der Auswahl der Paradigmen oder anderen experimentellen Faktoren, sondern basiert lediglich auf der Wahrscheinlichkeit, Aktivierung in einer bestimmten Region zu sehen, immer gegeben dem Fall dass auch Aktivierung in der *Seed-Region* vorliegt. Der somit komplett datengetriebene Ansatz verhindert so einen *Bias* (englisch: Verzerrung), der durch das Auswählen selektiver Studien entstehen könnte.

Für das Identifizieren der Koaktivierungen wurde in dieser Arbeit die BrainMap Datenbank genutzt (Laird et al., 2011). Diese Datenbank verfügt über publizierte Koordinaten von ungefähr 2600 neurowissenschaftlichen Papern und deckt damit etwa 25 % der gesamten Literatur ab. Für den ersten Teil dieser Arbeit wurden ausschließlich die Daten gesunder Probanden verwendet, wohingegen Probanden mit psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen von der Studie ausgeschlossen wurden. Somit ließen sich etwa 7500 geeignete Experimente identifizieren.

Der erste Schritt bei MACM bestand darin, all jene Experimente in der BrainMap Datenbank zu identifizieren, welche zu Aktivität in den jeweiligen *Seed*-Regionen führen. Dieses Vorgehen ergab eine unterschiedliche Anzahl von Experimenten für die jeweiligen *Seed*-Regionen. Um auch hier einen *Bias* zu vermeiden, der durch eine hohe Experimentzahl auf der einen und einer niedrigeren auf der anderen Seite zustande kommt, wurden die *Seed*-Regionen normalisiert. Dazu wurde in BrainMap auch nach Experimenten gesucht, welche benachbarte Voxel (dreidimensionale Bildpunkte) um die *Seeds* herum aktivierten. Diese benachbarten Voxel wurden dann zu den *Seed*-Voxeln hinzugenommen, bis alle *Seed*-Regionen von derselben Anzahl an Experimenten aktiviert wurden, und zwar von 164 Experimenten. Nach dieser Normalisierung der *Seeds* wurden dann in Brainmap nach allen Experimenten gesucht, welche die normalisierten *Seeds* aktivierten. Hier erhielt man also immer 164 Experimente für die jeweilige *Seed*. Wichtig ist nochmals zu betonen, dass die Experimente nicht nach Themen, experimentellem Design oder Ähnlichem gefiltert wurden, sondern nur nach dem Maximum der Aktivierung.

Anschließend wurde eine quantitative Metaanalyse durchgeführt, welche die Verteilung und somit Konzentration aller gefundenen Voxel testet. Geht man davon aus, dass die Experimente durch Aktivierung der *Seeds* identifiziert wurden, konnte die höchste Konzentration an Voxeln dementsprechend in der jeweiligen *Seed*-Region gefunden werden. Eine signifikante Konzentration von Voxeln außerhalb dieser *Seeds* repräsentierten somit hingegen Koaktivierung bzw. funktionelle Konnektivität. Diese Metaanalyse wurde mittels einer überarbeiteten Version (Eickhoff, Bzdok, Laird, Kurth, & Fox, 2012; Eickhoff et al., 2009) des ALE (*Activation Likelihood Estimation*) Ansatzes durchgeführt. Die entscheidende Idee hinter ALE ist, dass alle einzelnen Foci in den Experimenten nicht als einzelne Punkte gesehen werden, sondern als Mittelpunkte für 3D Gauß Wahrscheinlichkeitsverteilungen, welche die räumliche Unsicherheit widerspiegeln. Mittels eines überarbeiteten Ansatzes (Turkeltaub et al., 2012) wurden dann für jedes Experiment die Wahrscheinlichkeitsverteilungen in eine modellierte Aktivierungskarte (englisch: *Modeled Activation (MA) Maps*) addiert.

Anschließend wurden ALE Scores berechnet, indem voxelweise die individuellen MA *Maps* addiert wurden. Der nächste Schritt bestand darin, all jene Voxel zu identifizieren, bei denen die ALE Scores höher waren, als unter Nullhypothese angenommen. Anders ausgedrückt, wurde nach solchen Voxeln gesucht, bei denen

die ALE Scores höher waren, als unter der Annahme, dass kein statistischer Zusammenhang besteht. Dies diente der Unterscheidung zwischen echter Konvergenz von zufälliger Überlappung z.B. durch Lärm. Dafür wurden die ALE Scores gegen eine Nullverteilung (mit zufälliger räumlicher Assoziation zwischen den Experimenten) gesetzt (Eickhoff et al., 2012). Diese Methode besteht aus einer nicht-linearen Integration von Histogrammen, um die Nullverteilung der ALE-Werte unter räumlicher Unabhängigkeit zu errichten. Danach wurden für jeden ALE Score die entsprechenden p-Werte berechnet, welche die Wahrscheinlichkeit reflektieren, ALE Scores mit einem höheren Wert unter dieser Nullverteilung zu beobachten. Schließlich wurde die ALE Map mit den Koaktivierungen auf ein p-Level von  $p < 0,05$  begrenzt (FWE (*Family Wise Error*) korrigiert auf Cluster-Ebene für multiple Vergleiche; Grenzwert  $p < 0,001$  auf Voxel-Ebene).

### 2.1.3 Resting State Konnektivität

Die *Resting State* fMRI (englisch: *Functional Magnetic Resonance Imaging*) Bilder von 153 gesunden Probanden (durchschnittliches Alter  $41,1 \pm 18,0$  Jahre; 92 männliche Probanden) des NKI/Rockland Datensets wurden durch das 1000 *Functional Connectomes Project* ([www.nitrc.org/projects/fcon\\_1000/](http://www.nitrc.org/projects/fcon_1000/)) generiert. Die retrospektive Analyse dieser Daten wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine Universität in Düsseldorf genehmigt (Aktenzeichen 4039). Während der *Resting State Scans* bekamen die Probanden die Instruktion die Augen geschlossen zu halten und über nichts Spezifisches nachzudenken. Pro Proband wurden so mittels Siemens TimTrio 3T Scanner 260 *Resting State* Bilder generiert. Für diesen Zweck wurde der BOLD-Effekt (englisch: *Blood Oxygenation Level Dependent*) verwendet, welcher die Eigenschaften des oxygenierten Hämoglobins nutzt, um neuronale Aktivität darzustellen. Dies ist dadurch zu erklären, dass durch die gesteigerte neuronale Aktivität einer Hirnregion zunächst vermehrt Sauerstoff verbraucht wird und somit der Anteil des desoxygenierten Hämoglobins steigt. Die nachfolgende Steigerung des zerebralen Blutflusses jedoch bewirkt, dass in der Hirnregion der Anteil des oxygenierten Hämoglobins zunimmt. Diese Variation im Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin geht mit Veränderungen der magnetischen Eigenschaften einher, welche schließlich als Signaländerung messbar werden. Die Zeit zwischen den Anregungsimpulsen (TR= *Repetition Time*) betrug dabei 2,5 Sekunden, die Zeit bis zur Messung des vom Gewebe ausgehenden Signals (TE =



*Echo Time*) 30 ms. Weiterhin betrug der Anregungswinkel  $80^\circ$  und die Voxelgröße  $3,0 \times 3,0 \times 3,0$  mm. Mit einer Anzahl von 38 Schnittbildern, konnte somit das gesamte Gehirn erfasst werden.

Die ersten vier *Scans* wurden verworfen, damit sich die Magneten des Scanners optimal einrichten konnten. Alle Daten wurden vor ihrer weiteren Analyse mittels des Computerprogrammes SPM 8 (englisch: *Statistical Parametric Mapping* (Acton & Friston, 1998)) verarbeitet. Dieses Programm wurde speziell für die statistische Analyse von verschiedener Hirnbildgebung wie fMRT, PET und anderen bildgebenden Verfahren entwickelt. Da Bewegungen der Probanden während der Untersuchung typischerweise zu Artefakten führen, wurden zunächst alle Bilder für solche Artefakte korrigiert. Dies erfolgte durch Affine Registrierung, bei welcher die einzelnen Bilder eines Probanden zunächst auf das jeweils erste Bild und schließlich auf ein gemittelt Bild angepasst werden. Diese Anpassung erfolgte dann jeweils durch die Ermittlung von Rotations- und Translationsparametern, welche verwendet wurden, um das jeweilige Bild zu verdrehen und zu verschieben (Ashburner & Friston, 2004). Des Weiteren erfolgte die räumliche Normalisierung der Bilder (Ashburner & Friston, 2005), welche notwendig ist, da jedes einzelne Probandenhirn in seiner Anatomie (Größe, Form etc.) unterschiedlich ist. Dafür wurden alle Probandenhirne in einen standardisierten Raum (*MNI-Space*) gebracht, sodass sich jeder einzelne Voxel eines Gehirns bei jedem Probanden an derselben Stelle wiederfinden lässt. Dieser Prozess besteht aus einem linearen Teil, bei dem globale Anpassungen gemacht werden, und einem nichtlinearen Prozess, bei dem lokale Anpassungen einzelner Strukturen durchgeführt werden (Ashburner & Friston, 2005). Um verbleibende anatomische Unterschiede zu reduzieren, wurden die normalisierten Bilder dann mit Hilfe eines Gauß-Filters geglättet. Geglättet wird dabei mittels einer typischen Halbwertsbreite, die dem 2- bis 3-fachen der normalen Voxelgröße entspricht. Im vorliegenden Fall betrug die Halbwertsbreite (FWHM (englisch: *Full Width at half Maximum*)) 5mm. Um weiterhin Scheinkorrelation (Korrelation zwischen zwei Größen, die durch andere Quellen getrieben werden) zu reduzieren, wurden Signale, welche durch folgende Variablen erklärt werden konnten, zusätzlich aus den Daten entfernt (Reetz et al., 2012; Satterthwaite et al., 2013; zu Eulenburg, Caspers, Roski, & Eickhoff, 2012): i) die sechs Bewegungsparameter (drei Rotationsparameter und drei Translationsparameter) welche durch die Neuausrichtung des Bildes bei der Korrektur von Kopfbewegungen ermittelt wurden, ii) die erste Ableitung (zeitliche Verschiebung)

der Bewegungsparameter, iii) die jeweiligen Quadrate der Bewegungsparameter und deren Ableitung (insgesamt wurden also 24 Bewegungsparameter berücksichtigt) und iiiii) die mittleren Signale der Cerebrospinalflüssigkeit und weißen Substanz, um globale Signaländerungen herauszurechnen. Zum Abschluss wurden die Daten gefiltert, sodass nur noch Frequenzen zwischen 0,01 und 0,08 Hz übrig blieben, da echte aufgabenunabhängige (*Resting State*) Korrelationen vorherrschend in diesem Frequenzbereich zu finden sind.

Für die Analyse der *Resting State* Konnektivität nutzten wir dieselben (normalisierten) *Seed*-Regionen wie für die MACM Analyse. Die Grundidee hinter diesem Konzept ist, dass die fMRI Zeitserien jeder einzelnen *Seed* (durch die erste Eigenvariate der individuellen Zeitserien der Voxel) extrahiert werden und mit Zeitserien aller anderen Voxel der grauen Substanz verglichen werden. Dies geschieht, indem Korrelationskoeffizienten berechnet werden (Jakobs et al., 2012; Sommer, Clos, Meijering, Diederer, & Eickhoff, 2012). Diese voxelweisen Korrelationen wurden dann in *Fisher's Z-Scores* umgewandelt und mittels einer Anwendung in SPM 8 auf Konsistenz zwischen Probanden getestet. Die Ergebnisse wurden auf ein p-Level von  $p < 0,05$  begrenzt (FWE (*Family Wise Error*) korrigiert auf Cluster-Ebene für multiple Vergleiche; Grenzwert  $p < 0,001$  auf Voxel-Ebene).

#### **2.1.4 Erstellung eines erweiterten SAD**

Ziel dieser Arbeit war es, ein möglichst robustes, erweitertes sozial-affektives *Default* Netzwerk (eSAD) zu definieren. Es sollten also jene Hirnregionen identifiziert werden, welche i) Teil des *Default Mode* Netzwerkes sind und zudem mit sozialen oder affektiven Prozessen assoziiert sind als auch ii) Regionen, welche mit solchen Arealen Konnektivität aufweisen. Deshalb wurde in der Arbeit nach Regionen gesucht, welche sowohl robuste aufgabenabhängige als auch aufgabenunabhängige funktionelle Konnektivität mit mehr als eine der *Seed*-Regionen aufwies. Dafür führten wir zunächst eine Konjunktionsanalyse der aufgabenbasierten MACM Konnektivität und der aufgabenunabhängigen *Resting State* Konnektivität durch. Dies wurde separat für die einzelnen *Seeds* durchgeführt.

Daraus resultierte eine gemeinsame Konnektivitätskarte für jede *Seed*-Region. Dargestellt werden die Hirnareale, welche konsistent mit den *Seed*-Regionen interagierten, ungeachtet ob mit oder ohne Aufgabenstellung.

Dies wiederum erlaubte es, das "erweiterte" sozial-affektive *Default* Netzwerk (eSAD) zu erstellen, indem solche Hirnregionen berücksichtigt wurden, in welchen die gemeinsamen Konnektivitätskarten von mehr als einer *Seed*-Region überlappten.

In diesem Zusammenhang muss angemerkt werden, dass die gemeinsamen Konnektivitätskarten mittels einer statistischen Konjunktion der *Resting State* und MACM Konnektivitätskarten für jede *Seed* einzeln erstellt wurden. Somit zeigt jede Region dieser gemeinsamen Konnektivitätskarte statistisch signifikante MACM und *Resting State* Konnektivität mit der *Seed*-Region. Ein zusätzlich erweiterter Grenzwert von  $k > 50$  Voxel wurde gesetzt, um kleinere Areale auszuschließen, welche fälschlicherweise überlappen.

### **2.1.5 Konnektivität der eSAD Regionen**

Die aufgabenabhängige (MACM) und aufgabenunabhängige (*Resting State*) funktionelle Konnektivität über das gesamte Gehirn für jede der identifizierten eSAD Regionen wurde mit Hilfe derselben Daten und denselben methodischen Ansätzen wie für die Konnektivitätsanalyse der *Seed*-Regionen berechnet (siehe Schilbach et al., 2012). Das bedeutet, für jede der eSAD Regionen wurden die signifikanten Koaktivierungen mittels BrainMap berechnet, sowie die signifikanten *Resting State* Korrelationen von 152 Probanden. Alle Ergebnisse wurden auf  $p < 0,05$  (FWE (*Family Wise Error*)) korrigiert auf Cluster-Ebene für multiple Vergleiche; Grenzwert  $p < 0,001$ ) begrenzt.

### **2.1.6 Funktionelle Charakterisierung**

Die funktionelle Charakterisierung der eSAD Regionen erfolgte mittels BrainMap Datenbank. Mit Hilfe dieser Datenbank können all jene Studien identifiziert werden, bei deren Aufgaben sich Aktivität in einer bestimmten Hirnregion zeigen. Zudem kann aufgeschlüsselt werden, welche mentalen Prozesse jeweils mit Aktivierung in bestimmten Hirnregionen einhergehen. Diese mentalen Prozesse werden in der Datenbank durch Verhaltensdomänen und Paradigmenklassen dargestellt. Dabei umfasst die Verhaltensdomäne die Kategorien Kognition, Aktion, Auffassung, Emotion, Introspektion, sowie ihre jeweiligen Subkategorien. Demgegenüber kategorisieren die Paradigmenklassen die spezifischen Aufgabenstellungen der Experimente, wie beispielsweise *Theory of Mind*-Prozesse oder Beobachtung von Aktionen etc. (siehe <http://brainmap.org/scribe/>). Für jede der Regionen wurde

dementsprechend folgendermaßen vorgegangen: Zunächst wurde die BrainMap Datenbank nach Experimenten gefiltert, welche Aktivierung innerhalb der ROI (englisch: *Region of Interest*) aufwiesen. In einem weiteren Schritt wurde dann analysiert, was der Gegenstand dieser Experimente war. Dafür wurde zunächst geschaut, welche Verhaltensdomänen (*Behavioural Domains*) und Paradigmenklassen (*Paradigm Classes*) die jeweils resultierenden Experimente repräsentierten. Hierbei stellen die Verhaltensdomänen die mentalen Prozesse dar, welche während des Experimentes rekrutiert werden. Sie lassen sich in Ihre Hauptkategorien *Action*, *Cognition*, *Emotion*, *Interoception* und *Perception* unterteilen. Die Paradigmenklassen hingegen charakterisieren jeweils die konkreten Aufgaben, welche in dem Experiment gestellt wurden. Es ist zu beachten, dass die jeweiligen Prozesse und Aufgaben in der funktionellen Bildgebung unterschiedlich häufig untersucht werden und deshalb einige von ihnen in der Datenbank stärker repräsentiert werden, als es bei anderen der Fall ist. Deshalb wird nach solchen Verhaltensdomänen und Paradigmen gesucht, welche die ROI häufiger aktivieren, als dies per Zufall zu erwarten wäre. Die Häufigkeiten der Verhaltensdomänen und Paradigmen wurden somit in Relation zu ihrer gesamten Verteilung in der Datenbank gesetzt. Dies ermöglicht es, die funktionelle Rolle der Hirnregionen durch ihre signifikante Überrepräsentation von Verhaltensdomänen und Paradigmenklassen zu identifizieren und somit eine objektive funktionelle Interpretation zu gewährleisten (Cieslik et al., 2013). Dabei wurde zwischen *Forward* und *Reverse Inference* unterschieden. Die *Forward Inference* testet, ob die Wahrscheinlichkeit einer Aktivierung gegeben einer bestimmten Aufgabenstellung [ $P(\text{Aktivierung}/\text{Aufgabe})$ ] signifikant höher ist als die a priori Wahrscheinlichkeit, dass Aktivierung auftritt [ $P(\text{Aktivierung})$ ]. Demgegenüber wird bei der *Reverse Inference* geprüft, ob die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Aufgabenstellung gegeben der Aktivierung [ $P(\text{Aufgabe}/\text{Aktivierung})$ ] signifikant höher ist als die a priori Wahrscheinlichkeit, dass die Aufgabenstellung auftritt [ $P(\text{Aufgabe})$ ]. Für die funktionelle Charakterisierung der eSAD Regionen wurde nur die *Forward Inference* berücksichtigt. Die Signifikanz wurde dabei mittels eines binominalen Tests überprüft ( $p < 0.05$ , FDR (*False Discovery Rate*)-korrigiert für multiple Vergleiche).

### 2.1.7 Clustern der eSAD Regionen

Ein weiteres Ziel der Studie war es, Gemeinsamkeiten der eSAD Regionen hinsichtlich Funktion und ihrer Konnektivität herauszuarbeiten. Es wurde also untersucht, ob sich innerhalb des eSAD Netzwerkes Subgruppen bzw. Cluster identifizieren lassen, welche jeweils von Regionen mit gleichem funktionellen Profil oder gleichem Konnektivitätsprofil gebildet werden. Für das Beantworten dieser Frage wurden verschiedene analytische Ansätze verwendet, welche drei Arten von Rohdaten nutzten (alle ohne Grenzwert (*Threshold*), um einem Informationsverlust vorzubeugen): i) die funktionellen Profile ii) die Koaktivierungskarten des gesamten Gehirns iii) die *Resting State* Konnektivitätskarten des gesamten Gehirns. Hierbei beschreibt "Clustern" oder "Cluster-Analyse" das Zuordnen von Objekten (wie hier eSAD Regionen) in Gruppen oder Cluster, sodass Objekte eines Clusters ähnliche Eigenschaften zeigen, während die Eigenschaften anderer Objekte außerhalb dieses Clusters diesem unähnlicher sind. Anders ausgedrückt wurden die eSAD Regionen so gruppiert, dass Regionen desselben Clusters in Hinblick auf ihrer Funktion oder Konnektivität so ähnlich wie möglich waren. Das Clustern der eSAD Regionen wurde mittels drei verschiedener Algorithmen durchgeführt. Zunächst das *K-mean* Clustern, eine nicht hierarchische Clustermethode, welches schrittweise einen Algorithmus nutzt, um die Regionen in eine vorher festgelegte Nummer von *K* Clustern zu gruppieren (Forgy, 1965; Hartigan, 1979). *K-means* zielt darauf ab, die Varianz innerhalb eines Clusters möglichst gering zu halten, während die Varianz zwischen zwei Clustern maximiert wird. Dies erfolgt, indem zunächst ein Zentrum jedes Clusters berechnet wird und nacheinander Voxel den Clustern neu zugeordnet werden, sodass der Unterschied zum Zentrum minimal ist. Weiterhin wurde hierarchisches Clustern (HC) verwendet. Bei diesem Ansatz wurden die Cluster gebildet, indem zunächst ähnliche *Seeds* verbunden wurden und schließlich eine komplette Vernetzung des Clusters stattfindet (Eickhoff et al., 2011). Zuletzt wurde auch multidimensionales Skalieren (MDS) genutzt, ein Ansatz, der das Visualisieren der Ähnlichkeiten in einem zweidimensionalen Raum ermöglicht. Hier finden sich unähnlichere Regionen weiter voneinander weg, wohingegen ähnlichere Regionen näher beieinander liegen. Für diese Analyse wurde Sammon's nichtlineares *Mapping* genutzt. In dieser Arbeit wurden alle drei Clustermethoden angewandt, da diese jeweils unterschiedliche Charakteristiken aufweisen (das hierarchische Clustern stellt einen lokalen Ansatz dar, während *K-means* eher ein globales Verfahren ist. Die Multidimensionale Skalierung wiederum ist hilfreich, um die gesamte Relation

darzustellen). So konnten die verschiedenen Ansätze verglichen und Gemeinsamkeiten gefunden werden. Zusammenfassend erlaubten die verschiedenen Clusteranalysen das Identifizieren von Subgruppen innerhalb des eSAD, welche Gemeinsamkeiten in Funktion, MACM Koaktivierung und *Resting State* Konnektivität teilen.

## **2.2 Teil 2: Depressionsstudie**

### **2.2.1 Charakteristiken der Stichprobe**

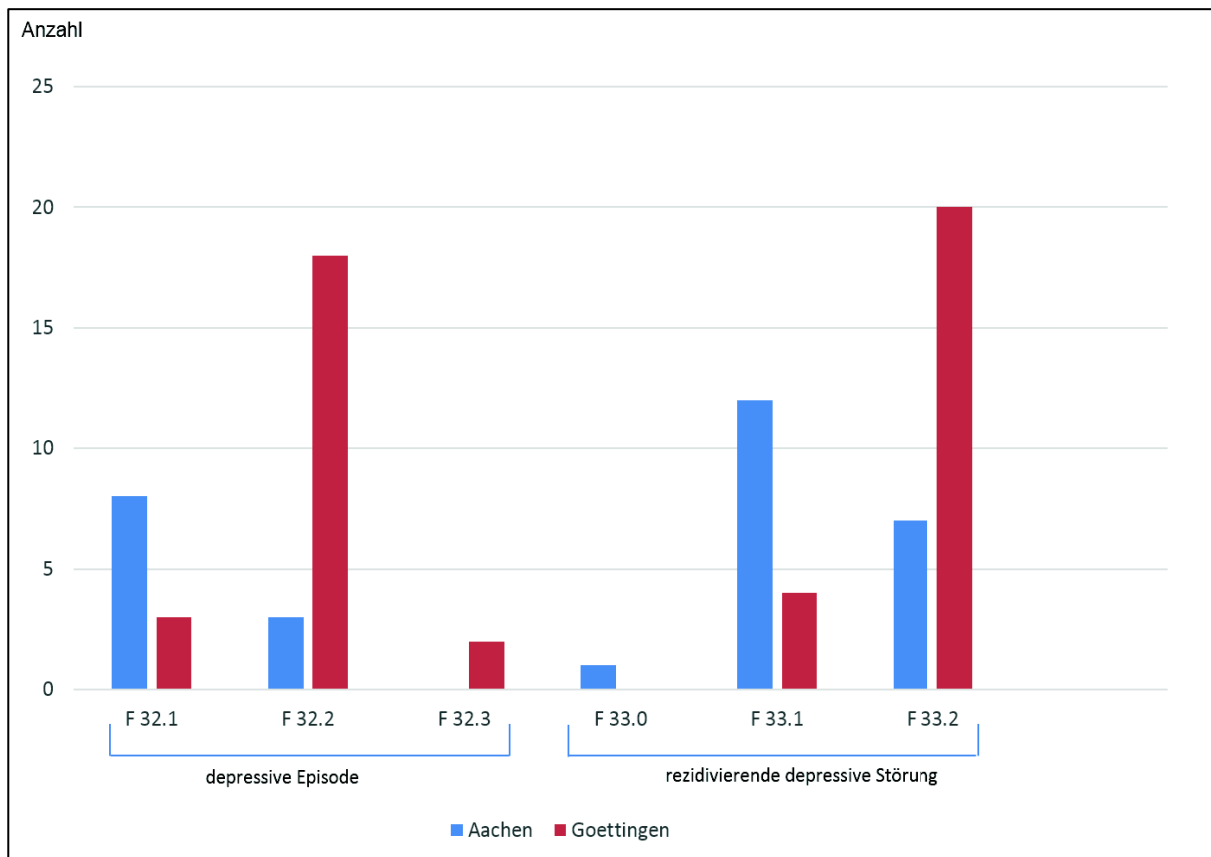
In dieser Arbeit wurde die aufgabenunabhängige (*Resting State*) Konnektivität von 78 Patienten mit klinischer Depression (*Major Depressive Disorder*, MDD) und 77 gesunden Kontrollen analysiert. Diese Probanden wurden jeweils an den Standorten Aachen und Göttingen *gescannt* und untersucht. Hinsichtlich des Alters und Geschlechts der Probanden zeigten sich innerhalb und zwischen den beiden Standorten Aachen und Göttingen für die jeweiligen Gruppen (Patienten und Kontrollen) keine statistisch signifikanten Unterschiede (für weitere Informationen, siehe Abbildung 1). Laut der *International Classification of Diseases (ICD)* hatten die Patienten entweder eine depressive Episode (F 32.1; F 32.2 oder F 32.3) oder aber eine rezidivierende depressive Störung (F 33.1; F33.2 oder F 33.3). Detaillierte Informationen hierzu können dem unten beigefügtem Diagramm entnommen werden (Abbildung 2). Während der Messungen erhielten alle Probanden ihre reguläre Medikation, welche ihnen vom jeweiligen behandelnden Arzt verordnet wurden. Bei den gesunden Kontrollen waren keinerlei psychiatrische oder neurologische Erkrankungen bekannt, sie verübten keinen Substanzmissbrauch und nahmen ebenso keine psychotropen Medikamente ein.

Um das Ausmaß der depressiven Symptome zu erfassen, wurde der *Hamilton-Score* (HAMD oder HAM-D) von jedem einzelnen Patienten erfasst. Dieser Wert wird mittels eines standardisierten Patienteninterviews erfasst. Hierbei werden gezielt einzelne Symptome wie unter anderem Schlafstörungen und depressive Stimmung erfragt und hinsichtlich der Intensität anhand einer Punktzahl beurteilt (Hamilton, 1960; Knesevich, Biggs, Clayton, & Ziegler, 1977). Alle 155 Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis für die wissenschaftliche Verwendung der erhobenen Daten. Für die gemeinsame Analyse der Daten beider Standorte liegt die Einwilligung des Ethikkomitees der Heinrich Heine Universität Düsseldorf vor (Aktenzeichen 4096).

		n	Geschlecht (w/m)	Alter	HMD
<b>Aachen</b>	Patienten	30	11/19	36,10 (SD: 12,21)	12,2
	Kontrollen	29	10/19	35,59 (SD: 12,48)	(SD: 8,15)
	Unterschied		p=0,8610	p=0,8736	
<b>Göttingen</b>	Patienten	48	27/21	34,60 (SD: 10,77)	20,4
	Kontrollen	48	26/22	33,90 (SD: 10,55)	(SD: 8,12)
	Unterschied		p=0,8374	p=0,7490	
<b>Gesamt</b>	Patienten	78	38,40	35,18 (SD: 11,29)	17,3
	Kontrollen	77	36,41	34,53 (SD: 11,40)	(SD: 9,03)
	Unterschied		p=0,8066	p=0,7236	

#### Abbildung 1: Übersicht der Stichprobe

Die Abbildung stellt jeweils für die Standorte Aachen und Göttingen, so wie Patienten- und Kontrollgruppe die Anzahl der Probanden, Geschlechterverteilung, Alter und *Hamilton-Score* dar. Zudem sind auch die jeweiligen Standardabweichungen (SD) angegeben, so wie Unterschiede im p-Wert.



### Abbildung 2: Übersicht der Diagnosen

Das Diagramm gibt nähere Informationen über die genauen Diagnosen der Patienten mit MDD. Dabei gibt die y-Achse die Anzahl der Probanden an, auf der x-Achse sind die jeweiligen Formen der depressiven Störung angegeben. Die blauen Balken demonstrieren den Standort Aachen, die roten den Standort Göttingen.

### 2.2.2 Ausgangsregionen der Analyse

Die hier durchgeführte *Resting State* Analyse basiert auf dem erweiterten sozial-affektiven *Default* Netzwerk (eSAD), dessen Regionen im Ergebnisteil (Abbildung 6) vorgestellt werden (siehe auch Amft et al., 2014). Diese zwölf Regionen werden somit als Ausgangsregionen der hier durchgeführten *Resting State* Konnektivitätsstudie bei Patienten mit Depression verwendet.

### 2.2.3 Resting State fMRI Daten

Für jeden der 155 Probanden wurden zunächst *Resting State* Bilder des Gehirns erhoben. Für diesen Zweck wurde der BOLD-Effekt genutzt. Für die Aachener Probanden wurden jeweils 250 Bilder generiert. Dies erfolgte durch die Nutzung des Siemens Trim Trio 3T Scanner. Die Zeit zwischen den Anregungsimpulsen (TR=*Repetition Time*) betrug dabei 2200 ms, die Zeit bis zur Messung des vom Gewebe



ausgehenden Signals (TE = *Echo Time*) 30 ms. Weiterhin betrug der Anregungswinkel  $77^\circ$  und die Voxelgröße  $3,1 \times 3,1 \times 3,2$  mm. Mit einer Anzahl von 36 Schnittbildern, konnte somit das gesamte Gehirn erfasst werden. Für den Standort Göttingen wurde ebenfalls der Siemens Trim Trio 3T verwendet. Hier wurden jeweils 156 *Resting State* Bilder pro Proband erhoben. Die TR betrug dabei 2000 ms. Die TE belief sich auf 30ms. Des Weiteren betrug der Anregungswinkel  $70^\circ$ . Die Größe der Voxel wurde mit  $3 \times 3 \times 3$  mm vermessen. Insgesamt wurden für den Standort Göttingen 33 Schnittschichten erstellt, um das gesamte Gehirn zu erfassen.

#### **2.2.4 Vorverarbeitung der Daten mittels SPM**

Alle Daten wurden vor ihrer weiteren Analyse mittels des Computerprogrammes SPM 8 (englisch: *Statistical Parametric Mapping (Acton & Friston, 1998)*) verarbeitet. Wie auch beim ersten Teil der Studie wurden die *Resting State* Bilder mittels Affiner Registrierung für Bewegungsartefakte korrigiert (Ashburner & Friston, 2004). Des Weiteren erfolgte die räumliche Normalisierung der Bilder (Ashburner & Friston, 2005). Um verbleibende anatomische Unterschiede zu reduzieren, wurden auch hier die normalisierten Bilder mit Hilfe eines Gauß- Filters geglättet. Im vorliegenden Fall betrug die Halbwertsbreite (FWHM (englisch: *Full Width at half Maximum*)) 5mm. Um weiterhin Scheinkorrelation zu reduzieren, wurden Signale, welche durch folgende Variablen erklärt werden konnten, zusätzlich aus den Daten entfernt (Reetz et al., 2012; Satterthwaite et al., 2013; zu Eulenburg, Caspers, Roski, & Eickhoff, 2012): i) die sechs Bewegungsparameter (drei Rotationsparameter und drei Translationsparameter) welche durch die Neuausrichtung des Bildes bei der Korrektur von Kopfbewegungen ermittelt wurden, ii) die erste Ableitung (zeitliche Verschiebung) der Bewegungsparameter, iii) die jeweiligen Quadrate der Bewegungsparameter und deren Ableitung (insgesamt wurden also 24 Bewegungsparameter berücksichtigt) und iiiii) die mittleren Signale der Cerebrospinalflüssigkeit und weißen Substanz, um globale Signaländerungen rauszurechnen. Zum Abschluss wurden die Daten gefiltert, sodass nur noch Frequenzen zwischen 0,01 und 0,08 Hz übrig blieben.

#### **2.2.5 Analyse der Konnektivität innerhalb des eSAD Netzwerkes**

Um Unterschiede in der aufgabenunabhängigen Konnektivität innerhalb des eSAD Netzwerkes zwischen Gesunden und Kontrollen zu identifizieren, wurde zunächst die *Resting State* Konnektivität innerhalb des eSAD für jeden Probanden einzeln

berechnet. Für dieses Vorhaben wurde in einem ersten Schritt der zeitliche Verlauf des BOLD-Signals für jede Region des eSAD einzeln ausgelesen. Genauer gesagt, wurde die zeitliche Änderung des Signals, welches als Marker für neuronale Aktivität gilt, innerhalb der Voxel einer bestimmten eSAD Region aufgezeichnet und diese mit der Änderung innerhalb der übrigen eSAD Regionen verglichen.

Um diesen Vergleich zu ermöglichen, wurde zunächst separat für jede eSAD Region eine Zeitserie ermittelt, welche sich aus der ersten Eigenvariate aller Voxel der jeweiligen Region ergibt. Für jeden der Probanden wurden dann Pearsons Korrelationen zwischen allen eSAD Regionen berechnet. Der Pearsons Korrelationskoeffizient stellt ein Maß für die Stärke der zeitlichen Korrelation zwischen zwei eSAD Regionen dar. Somit wurde für jede mögliche Zweierkombination von zeitlichen BOLD-Signalen jeweils ein Korrelationskoeffizient ermittelt (Jakobs et al., 2012). Die resultierenden Korrelationskoeffizienten aller Zeitserien wurden dann in einem weiteren Schritt in *Fisher's* z-Werte umgerechnet, um den Vergleich und die Mittelung von Korrelationskoeffizienten zu ermöglichen. Diese *Fisher's* z-Werte repräsentieren somit die funktionelle Konnektivität für jede mögliche Verbindung der eSAD Regionen in jedem einzelnen Probanden.

Zusätzlich zu den 66 einzelnen Korrelationen zwischen allen möglichen Verbindungen, wurden für jeden Probanden auch die globalen Konnektivitätswerte innerhalb des Netzwerkes berechnet, der sich aus dem Median aller 66 Konnektivitätswerte ergab. Somit erhielt man für jeden Probanden einen globalen *Score*, welcher die Konnektivität innerhalb des gesamten eSAD Netzwerkes beschreibt.

Um nun zu vergleichen, ob die aufgabenunabhängige Konnektivität innerhalb des eSAD (der globale Wert oder die einzelnen Konnektivitäten zwischen zwei Regionen) in Patienten mit MDD verändert ist, wurden die Gruppe der Patienten mit der Gruppe der Kontrollen verglichen. Dieser Vergleich wurde mittels eines nicht-parametrischen Tests durchgeführt, bei dem die jeweiligen Konnektivitätswerte in einer Monte Carlo Simulation (Ferrenberg & Swendsen, 1989) 10.000-mal gegen zufällige Werte getestet wurden, welche unter Annahme der Nullhypothese (also unter der Annahme, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt) generiert wurden. Die Ergebnisse wurden als signifikant betrachtet, wenn  $P > 0,95$  (dies entspricht  $p < 0,05$ ). Damit wurde gewährleistet, dass die Unterschiede in der Konnektivität zwischen

Patienten und Kontrollen nur dann betrachtet wurden, wenn diese Unterschiede statistisch signifikant waren. Dabei wurde zunächst der globale Konnektivitäts-Score innerhalb des Netzwerkes auf Gruppenunterschiede getestet, indem zunächst für jede Probandengruppe der Mittelwert aus den globalen Konnektivitäten der einzelnen Probanden errechnet wurde. In einem weiteren Schritt wurden (falls signifikant) die individuellen Verbindungen nach Unterschieden in den Gruppen getestet, um die signifikanten Verbindungen zu identifizieren, welche den globalen Unterschied ausmachen.

### **2.2.6 Identifizierung von Hirnregionen, welche robust Dyskonnektivität mit dem eSAD aufweisen**

Für die Untersuchung, ob es bei depressiven Probanden Hirnregionen außerhalb des eSAD gibt, die mit diesem robust veränderte Konnektivität aufweisen, wurden die eSAD Regionen als Ausgangsregionen der *Resting State* Analyse genutzt. Dabei wurde nicht nur die Konnektivität zwischen den eSAD Regionen berücksichtigt, sondern auch die Konnektivität zu allen anderen Regionen des Gehirns. Für jeden Probanden wurden zunächst die fMRI Zeitserien jeder einzelnen eSAD Region individuell extrahiert (repräsentiert durch die erste Eigenvariante der Zeitserien der Voxel) und mit den Zeitserien aller anderen Voxel des gesamten Hirns korreliert (Pearsons Korrelation) (Jakobs et al., 2012; Sommer, Clos, Meijering, Diederer, & Eickhoff, 2012). Die resultierenden Korrelationskoeffizienten wurden wiederum in *Fisher's z-Scores* umgewandelt. Hierdurch wurde für jeden Versuchsteilnehmer pro eSAD Region eine normalverteilte Karte generiert, welche angibt, wie stark die einzelnen Voxel mit der Ausgangsregion (eSAD Region) verbunden sind.

Um Gruppenunterschiede in der Konnektivität bei Patienten mit Depressionen und gesunden Kontrollen festzustellen, wurde das Allgemeine Lineare Modell (*General Linear Models, GLM*) angewandt. Diese Analyse testet voxelweise, ob es zwischen Patienten- und Kontrollgruppe Unterschiede in der Verbindungsstärke mit den eSAD Regionen gibt. Zunächst wurde hierfür die funktionelle Konnektivität der eSAD Seeds für Patienten und Kontrollen modelliert, und zwar separat für die jeweiligen Standorte. Die erwartete funktionelle Konnektivität der einzelnen Voxel setzt sich hierbei gemäß einer linearen Gleichung aus der theoretischen Schätzung des Signalverlaufs, den tatsächlich gemessenen Werten, sowie einem Fehlerterm zusammen. Dies erlaubt die Identifizierung von Hirnregionen, welche auf Gruppenebene (Patienten- und

Kontrollgruppe) mit den eSAD Seeds Konnektivität aufweisen. Durch die Berechnung von linearen Kontrasten konnten dann Patientengruppe und Kontrollgruppe über die Standorte hinweg verglichen werden. Für diesen Vergleich wurden die Mittelwerte der Konnektivitäten jedes einzelnen Voxel zwischen den Gruppen auf Unterschiede untersucht. Um nur solche Hirnregionen zu identifizieren, bei denen die Konnektivität mit dem eSAD im Gruppenvergleich signifikant unterschiedlich ist, wurde in einem weiteren Schritt eine Signifikanzprüfung durchgeführt, indem für jede Seed-Region die T-Kontraste berechnet wurden. Die entsprechenden P-Werte der Konnektivitätskarten wurden gemäß der Bonferroni-Methode für multiple Vergleiche auf Gruppenebene korrigiert und auf  $p < 0,05$  begrenzt.

Dies erlaubte die Identifizierung von Hirnregionen, welche bei Depressiven gesteigerte oder verminderte Konnektivität mit dem eSAD aufweisen. Dabei resultierten für jede Seed-Region jeweils zwei Dyskonnektivitätskarten, nämlich jeweils eine für gesteigerte und eine für verminderte Konnektivität. Bei zwölf eSAD Regionen erhielt man demnach insgesamt 24 Dyskonnektivitätskarten (je zwölf, welche die gesteigerte Konnektivität darstellen und weitere zwölf, welche die verminderte Konnektivität zum Ausdruck bringen). Für die endgültige Identifizierung von robust dyskonnektierten Hirnregionen wurden weiterhin nur solche Hirnregionen berücksichtigt, in welchen mehr als eine der Dyskonnektivitätskarten (also mindestens zwei) der einzelnen eSAD Regionen überlappten. Es wurden also alle Dyskonnektivitätskarten für jeweils gesteigerte oder verminderte Konnektivität überlagert und ermittelt, in welchen Hirnregionen eine Überlappung vorliegt. Dementsprechend wurden dadurch nur diejenigen Hirnregionen identifiziert, bei denen die veränderte Konnektivität mit dem eSAD wirklich robust nachweisbar war.

### **2.2.7 Korrelation mit dem Hamilton-Score**

Zusätzlich zu den eigentlichen Konnektivitätsanalysen wurde in dieser Arbeit auch untersucht, inwieweit die jeweiligen funktionellen Konnektivitäten zwischen zwei Hirnregionen mit der Intensität der Symptome zusammenhängen. Für dieses Vorhaben wurden die jeweiligen Konnektivitäts-Werte (*Fisher's* z-Werte) mit den *Hamilton-Scores* der Patienten korreliert. Dabei wurden sowohl die Konnektivitäten zwischen den zwölf eSAD Regionen betrachtet, als auch die Konnektivitäten zwischen

eSAD und solchen Hirnregionen, welche mit diesem Netzwerk robust veränderte Konnektivität aufweisen.

### **2.2.8 funktionelle Charakterisierung der robust dyskonnektierten Hirnregionen**

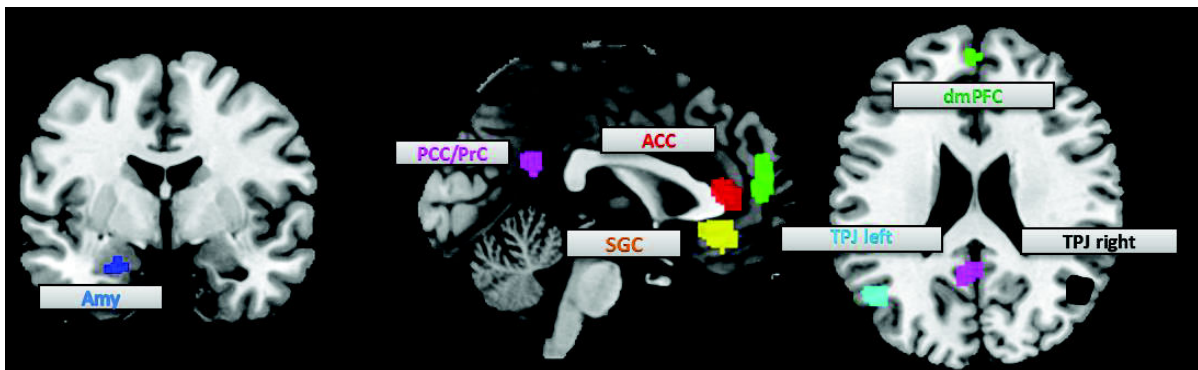
Ein Ziel dieser Arbeit war die funktionelle Charakterisierung, also die Analyse der funktionellen Bedeutung der einzelnen Hirnregionen, welche robust veränderte Konnektivität mit dem eSAD aufweisen. Ebenso wie für die eSAD Regionen erfolgte diese Charakterisierung mittels BrainMap Datenbank (siehe <http://brainmap.org/scribe/>). Für jede der Regionen, die mit dem eSAD veränderte Konnektivität aufwiesen, wurde folgendermaßen vorgegangen: Zunächst wurde die BrainMap Datenbank nach Experimenten gefiltert, welche Aktivierung innerhalb der ROI (englisch: *Region of Interest*) aufwiesen. In einem weiteren Schritt wurde dann analysiert, was der Gegenstand dieser Experimente war. Dafür wurde zunächst geschaut, welche Verhaltensdomänen (*Behavioural Domains*) und Paradigmenklassen (*Paradigm Classes*) die jeweils resultierenden Experimente repräsentierten. Auch hier wurde nach solchen Verhaltensdomänen und Paradigmen gesucht, welche die ROI häufiger aktivieren, als dies per Zufall erwartet werden würde. Die Häufigkeiten der Verhaltensdomänen und Paradigmen wurden somit in Relation zu ihrer gesamten Verteilung in der Datenbank gesetzt. Dabei wurde diesmal auch in den Ergebnissen zwischen *Forward* [P(Aktivierung /Aufgabe)] und *Reverse Inference* [P(Aufgabe /Aktivierung)] unterschieden. Die Signifikanz wurde dabei mittels eines binominalen Tests überprüft ( $p < 0.05$ , FDR (*False Discovery Rate*) -korrigiert für multiple Vergleiche).

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Teil 1: Definition und Charakterisierung des eSAD

### 3.1.1 Normalisierte Seed-Regionen

Die originalen *Seed*-Regionen entstammten einer Konjunktion, welche an Schilbach et al. (2012) angelehnt wurde. Diese Regionen deaktivierten während der meisten (aber nicht während allen) zielgerichteten Aufgaben und waren zudem entweder an sozialer Kognition oder an emotionalen Prozessen beteiligt. Zu diesen Regionen gehörten: linke Amygdala (Amy; Zentrum: -22/-6/-24, im MNI Raum), anteriorer zingulärer Cortex (ACC; 0/38/10), Precuneus (PrC; -2/-52/26), dorsomedialer prefrontaler Cortex (dmPFC; -2/52/14), subgenualer zingulärer Cortex (SGC; -2/32/-8) und die bilaterale temporo-parietale Junction (TPJ; links: -46/-64/18; rechts: 50/-60/18). Diese Regionen wurden anschließend normalisiert, indem die Regionen voxelweise erweitert wurden, sodass sie letztendlich alle von 164 Experimenten in BrainMap aktiviert wurden. Die normalisierten *Seed*-Regionen werden in Abbildung 3 dargestellt.

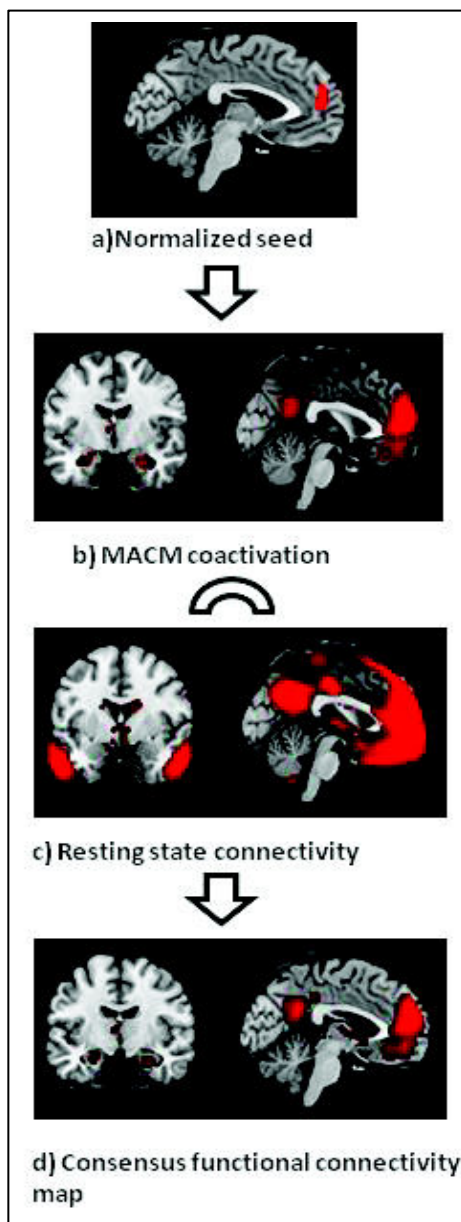


**Abbildung 3: Seed Regionen**

Diese Abbildung stellt die *Seed*-Regionen dar, welche aus einer Konjunktion solcher Regionen gewonnen wurden, welche Teil des *Default Mode* sind und zusätzlich mit sozialer Kognition oder Emotion assoziiert sind. Diese *Seeds* wurden mittels BrainMap Datenbank normalisiert. Sie werden hier jeweils auf einem koronaren, sagittalen und axialen Schnittbild dargestellt. Abbildung in leicht abgewandelter Form aus Amft et al (2014).

### 3.1.2 Resting State und MACM

Ziel war es, pro *Seed*-Region jeweils eine funktionelle Konnektivitätskarte zu erstellen, welche robust und unabhängig vom mentalen Status (aufgabenabhängig oder aufgabenunabhängig) ist. Dafür wurden in dieser Arbeit zunächst MACM und *Resting State* Analysen durchgeführt. In einem weiteren Schritt wurde daraufhin eine Konjunktion der Ergebnisse beider Methoden durchgeführt, wieder jeweils separat für jede *Seed*. Dies erbrachte eine gemeinsame Konnektivitätskarte pro *Seed*-Region. Der Prozess wird hier exemplarisch für den dmPFC in Abbildung 4 dargestellt. Die gemeinsamen Konnektivitätskarten aller *Seed*-Regionen sind in Abbildung 5 zu sehen.



**Abbildung 4: Arbeitsschritte von den normalisierten Seeds bis zu den gemeinsamen funktionellen Konnektivitätskarten**

a) Exemplarische *Seed*-Region des dorsomedialen präfrontalen Cortex.

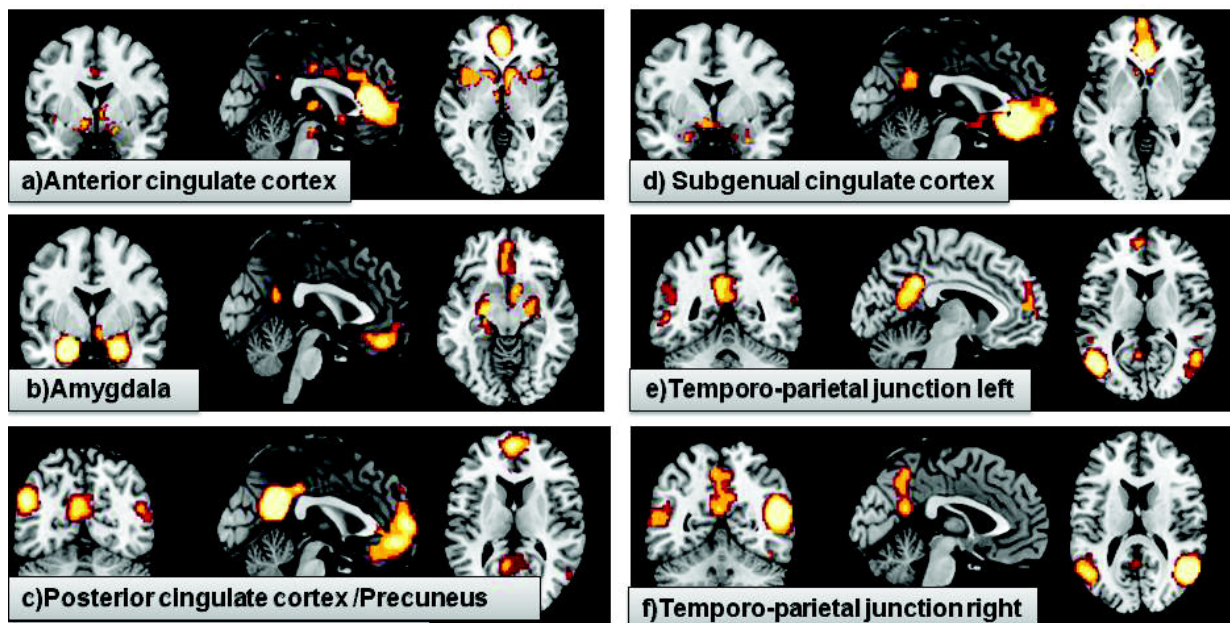
b) Für die MACM Analyse wurden zunächst all jene Experimente in BrainMap identifiziert, welche Aktivierung in den *Seed*-Regionen aufweisen. Mittels ALE wurde dann die Zusammenkunft aller Voxel getestet, die in den Experimenten berichtet wurden. Hirnregionen, welche konsistente MACM Koaktivierung mit dem dmPFC aufwiesen, sind der Precuneus, der posteriore zinguläre Cortex, Amygdala/Hippocampus, linke temporo-parietale Junktion, anteriorer zingulärer Cortex, linke ventral en Basalganglien und ventromedialer präfrontaler Cortex.

c) Der dmPFC zeigte signifikante *Resting State* Konnektivität mit Regionen des medialen Frontallappen (ventromedialer präfrontaler Cortex, anteriorer zinguläre Cortex, subgenualer zingulärer Cortex), sowie mit Precuneus, posteriorem Zingulum, Thalamus, Zerebellum, Temporallappen und Amygdala/Hippocampus.

d) Die Konjunktion von aufgabenabhängiger (MACM) und aufgabenunabhängiger (*Resting State*) Konnektivität ergab eine gemeinsame funktionelle Konnektivitätskarte, welche den anterioren zingulären Cortex, den subgenualen zingulären Kortex, den Precuneus, die ventralen Basalganglien der linken Seite, Amygdala/Hippocampus rechts, den ventromedialen präfrontalen Cortex und die linke temporo-parietale Junktion enthält.

Abbildung aus Amft et al. (2014).





#### Abbildung 5: gemeinsame funktionelle Konnektivitätskarten

a) Die Konnektivitätskarte des **anterioren zingulären Kortex** beinhaltet den dorsomedialen prefrontalen Kortex, den Gyrus zinguli, die ventralen Basalganglien, den ventromedialen prefrontalen Cortex, den Precuneus, sowie den subgenualen zingulären Cortex.

b) Die Konnektivitätskarte der **Amygdala** beinhaltet kontralaterale Amygdala/Hippocampus, den Precuneus, die rechten ventralen Basalganglien, den ventromedialen prefrontalen Cortex und den subgenualen zingulären Cortex.

c) Die Konnektivitätskarte des **posterioren zingulären Cortex/Precuneus** beinhaltet den posterioren zingulären Cortex, Amygdala/Hippocampus, den anterioren zingulären Cortex, den subgenualen zingulären Cortex, den dorsomedialen prefrontalen Cortex, den ventromedialen prefrontalen Cortex, den anterioren mittleren Temporalsulcus, sowie die temporo-parietale Junction beidseits.

d) Die Konnektivitätskarte des **subgenualen zingulären Cortex** beinhaltet Precuneus, Amygdala/Hippocampus, den anterioren zingulären Cortex, den ventromedialen prefrontalen Cortex, sowie die ventralen Basalganglien.

e) Die Konnektivitätskarte der **linken temporo-parietalen Junction** beinhaltet den dorsomedialen prefrontalen Cortex, den Precuneus, den Okzipitallappen, die rechte temporo-parietale Junction und den anterioren mittleren Temporalsulcus.

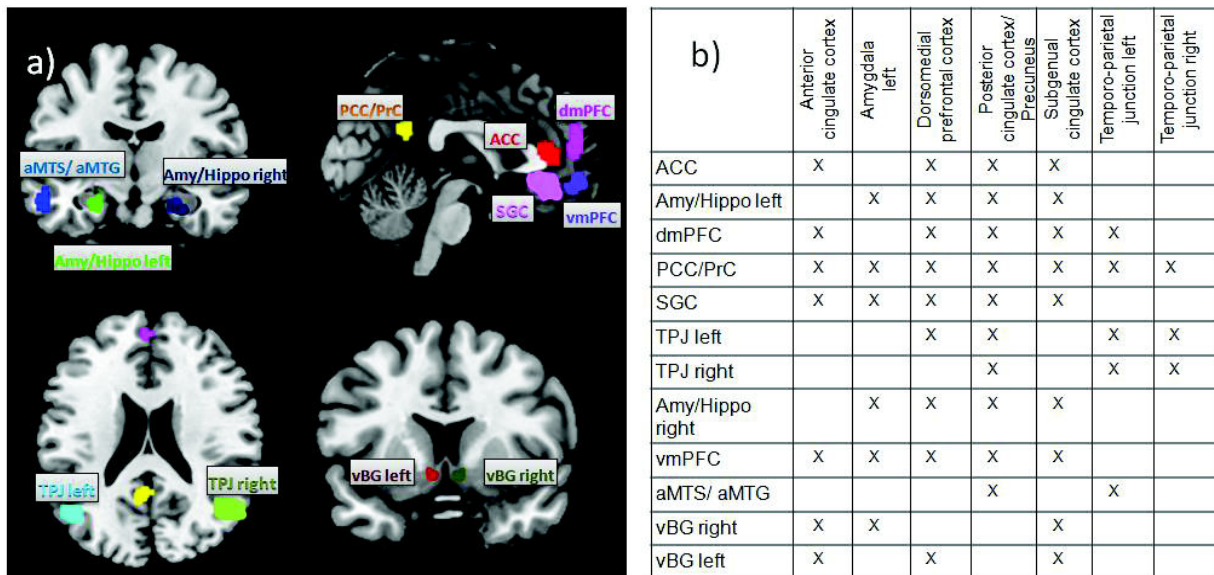
f) Die Konnektivitätskarte der **rechten temporo-parietalen Junction** beinhaltet die linke temporo-parietale Junction und Precuneus.

Abbildung aus Amft et al. (2014).



### 3.1.3 Regionen des eSAD

Insgesamt brachten die Analysen zwölf unterschiedliche Hirnregionen hervor, in welchen die gemeinsamen (aufgabenabhängigen und aufgabenunabhängigen) Konnektivitätskarten mehrerer *Seed*-Regionen überlappten. Somit überlagerten in allen außer einer dieser zwölf Regionen (nämlich aMTS/aMTG) mindestens drei gemeinsame Konnektivitätskarten. Diese zwölf Regionen, welche dem erweiterten sozial-affektiven *Default* Netzwerk (eSAD) zugehören, sind: anteriorer zingulärer Cortex (ACC, Zentrum 0/38/10), subgenualer zingulärer Cortex (SGC, -2/32/-8), Precuneus/ posteriorer zingulärer Cortex (PCC/PrC, -2/-52/26), dorsomedialer prefrontaler Cortex (dmPFC, -2/52/14), bilaterale temporo-parietale Junction (TPJ, 50/-60/18 und -46/-66/18), bilaterale ventrale Basalganglien (vBG, -6/10/-8 und 6/10/-8), anteriorer mittlere temporale Sulcus/Gyrus (aMTS/aMTG, -54/-10/-20), bilaterale Amygdala/Hippocampus (Amy/Hippo, 24/-8/-22 and -24/-10/-20) und ventromedialer prefrontaler Cortex (vmPFC; -2/50/-10). Diese Regionen sind in Abbildung 6 abgebildet. In b) dieser Abbildung ist zudem auch nachvollziehbar, welche Konnektivitätskarten der *Seed*-Regionen überlappten und somit die jeweilige eSAD Region bildeten.



**Abbildung 6: Komponenten des eSAD**

a) Hier werden die zwölf eSAD Regionen dargestellt, welche durch eine Überlappung mehrerer der gemeinsamen Konnektivitätskarten entstanden sind.

b) In den Zeilen werden die zwölf eSAD Regionen dargestellt. In den Spalten hingegen werden die *Seed*-Regionen (aus Schilbach et al. (2012)) illustriert. So kann nachvollzogen werden, welche Konnektivitätskarten der *Seed*-Regionen in den eSAD Regionen überlappten.

Abbildung aus Amft et al. (2014).

### 3.1.4 Funktionelle Charakterisierung der eSAD Regionen

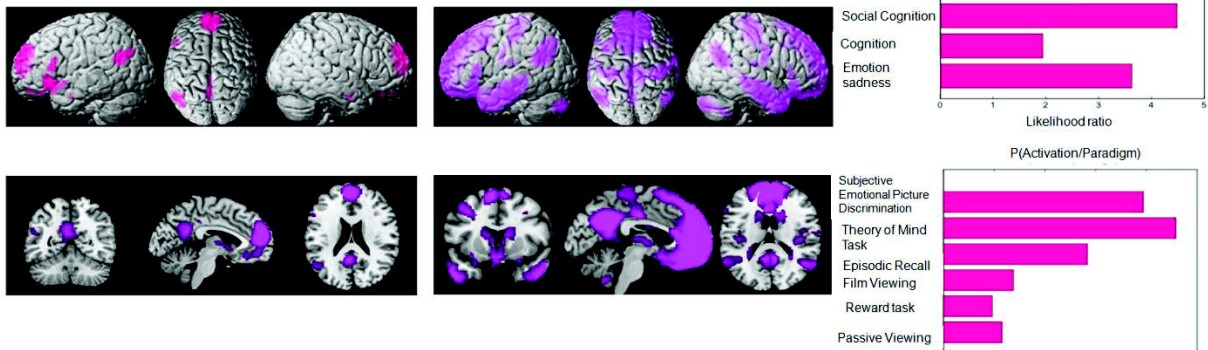
Die funktionelle Charakterisierung der eSAD Regionen gelang anhand der signifikanten Überrepräsentation von Paradigmen und Verhaltensdomänen in den jeweiligen Experimenten, welche die jeweilige Region aktivieren. Die Identifizierung dieser Experimente erfolgte in der BrainMap Datenbank.

Zunächst einmal zeigte sich, dass der ACC signifikant mit emotionalen Prozessen, Kognition, Belohnung und Interozeption (Geschmack, Sexualität) assoziiert war. Der SGC wurde mit denselben Paradigmen und Verhaltensdomänen wie der ACC charakterisiert, jedoch konnte man hier keine Assoziation zu sexueller Interozeption finden. Schaute man nach all jenen Experimenten, welche die ventralen Basalganglien aktivieren, so fand man Involvierung in Emotion, Kognition und Interozeption, sowie Assoziation mit Belohnung (*delay discounting tasks*). Der wichtigste Unterschied zwischen rechten und linken Basalganglien war, dass die rechte Seite eher mit Sexualität assoziiert war, wohingegen die linke Seite signifikant mit Geschmack assoziiert werden konnte. Der vmPFC wurde von Experimenten aktiviert, welche emotionale Prozesse (vor allem Angst) beinhalten, sowie Kognition, Belohnung und Vorstellungskraft. Sowohl PCC/PrC als auch dmPFC wurden vorwiegend von Studien aktiviert, welche soziale Kognition, Emotion, Gedächtnis und *Theory of Mind* (TOM, Fähigkeit, mentale Bewusstseinsvorgänge in anderen Personen zu vermuten) thematisieren. Der dmPFC wurde darüber hinaus mit emotionaler Bildererkennung und Kognition assoziiert, wohingegen der PCC/PrC in Sprachprozessen involviert war. Linke und rechte TPJ wurden von Experimenten aktiviert, welche soziale Kognition und TOM beinhalten. Zudem wurde die linke TPJ mit Sprache assoziiert, der rechte hingegen mit Vorstellungskraft, Beobachtung von Objekten und Szenen, sowie Geruch. Der aMTS/aMTG zeigte ein sehr diverses funktionelles Profil, welches Sprache, explizites Gedächtnis, motorisches Lernen, Lesen, Zeichnen, Hören und TOM umfasst. Amygdala und Hippocampus schließlich, wurden vor allem von Emotionsstudien aktiviert, sowie von Studien zu explizitem Gedächtnis und Gesichtererkennung. Zudem war die rechte Seite auch mit Geruch, Belohnung und Kognition assoziiert.

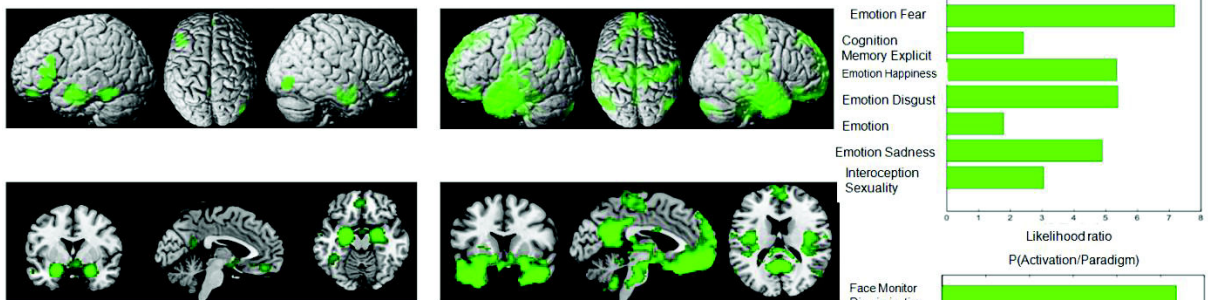
### **3.1.5 MACM Koaktivierung und Resting State Konnektivität der eSAD Regionen**

Um die eSAD Regionen genauer zu charakterisieren, wurden in dieser Arbeit zusätzlich MACM und *Resting State* Analysen für jede Region einzeln durchgeführt. Die Ergebnisse der aufgabenabhängigen und aufgabenunabhängigen FC, sowie die funktionelle Charakterisierung werden für drei eSAD Regionen exemplarisch in Abbildung 7 dargestellt ( $p < 0,05$  FWE (*family wise error*) korrigiert auf Cluster-Ebene für multiple Vergleiche). Die ausführlichen Ergebnisse aller eSAD Regionen werden im Anhang dargestellt.

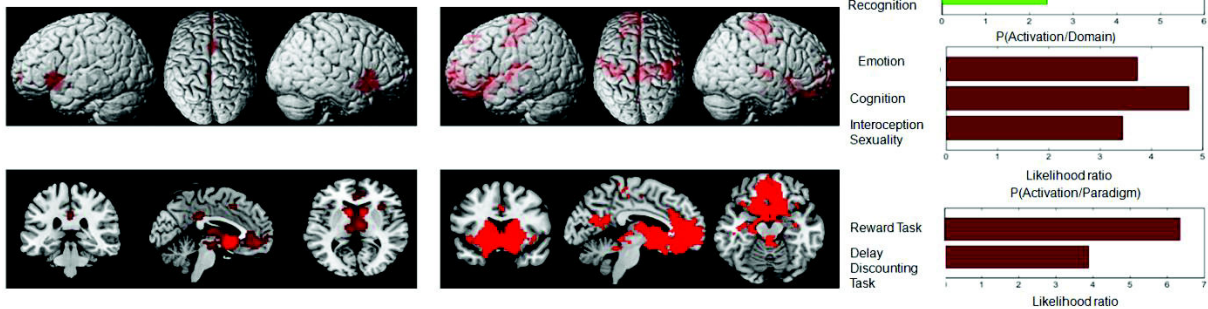
a) dmPFC



b) Amy/Hippo left



c) vBG left

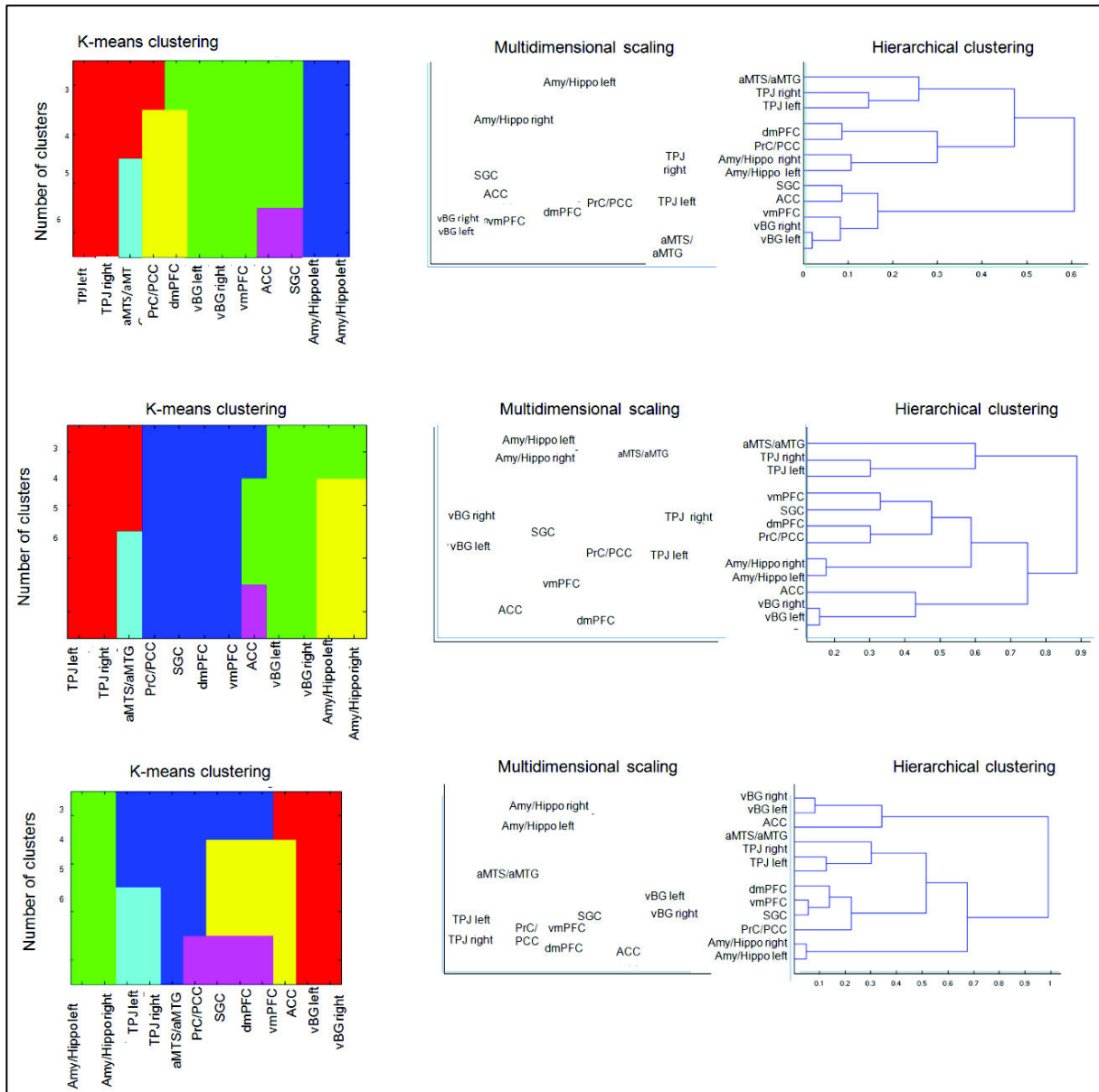


**Abbildung 7 a-c: funktionelle Charakterisierung, MACM und Resting State Analyse der eSAD Regionen**

Die linke Säule repräsentiert die Ergebnisse der MACM Analyse. Die mittlere stellt die Ergebnisse der *Resting State* Analyse dar. Die rechte Säule zeigt die funktionelle Charakterisierung der entsprechenden eSAD Region. Hier werden die Verhaltensdomänen in der oberen, die Paradigmenklassen in der unteren Grafik dargestellt. Abbildung aus Amft et al. (2014).

### 3.1.6 Identifizierung von Cluster innerhalb des eSAD

In dieser Arbeit konnten vier Cluster identifiziert werden, welche konsistent über die drei Clustermethoden (*k-means*, HC and MDS) und zu beobachtenden Aspekte (*Resting State*, MACM und Funktion) gefunden werden konnten. Auffällig (aber auch zu erwarten) war zunächst, dass beide Seiten der Amygdala/Hippocampus, sowie linke und rechte ventralen Basalganglien, als auch die bilateralen TPJ jeweils immer zusammen geclustert wurden. Das Cluster aus beiden TPJ enthielt darüber hinaus auch den linken aMTS/ aMTG. Anzumerken ist, dass innerhalb dieser vier Cluster jenes, welches die bilaterale Amygdala/Hippocampus enthielt, eine eher isolierte Subgruppe war. Dieses Cluster zeigte nur wenig Ähnlichkeit in Konnektivität und Funktion zu anderen eSAD Regionen. Dies gilt auch (wenn auch weniger deutlich) für das Cluster aus den TPJ beider Hemisphären und dem aMTS/ aMTG. Letztere Region zeigte darüber hinaus nur Ähnlichkeiten zum PCC/PrC. Der PCC/PrC wiederum zeigte Gemeinsamkeiten in Konnektivität und Funktion mit dem dmPFC. Die übrigen medialen Regionen im Frontallappen, also vmPFC, ACC und SGC bildeten ein eher heterogenes Cluster, in welchem die Ähnlichkeiten zwischen den einzelnen Regionen stark von beobachtetem Merkmal (Funktion, Koaktivierung oder *Resting State* Konnektivität) abhingen. Abgesehen von Regionen im selben Cluster teilte der vmPFC die meisten Gemeinsamkeiten mit dem dmPFC, wohingegen der ACC den ventralen Basalganglien am ähnlichsten war. Letztere zeigten ebenfalls ein eher isoliertes Profil der Funktion und RS Konnektivität. Zur genauen Darstellung siehe Abbildung 8.



### Abbildung 8 : Clustern der eSAD Regionen

Diese Abbildung stellt die Ergebnisse der drei Clustermethoden (*k-means*, hierarchische Clusteranalyse (HC) und multidimensionales Skalieren) dar. In der oberen Reihe ist das Clustern bezüglich der Funktion dargestellt, während die mittlere Reihe die Ähnlichkeiten in MACM Koaktivierung darstellt. Die untere Reihe zeigt das Clustern bezüglich der *Resting State* Konnektivität. Abbildung aus Amft et al. (2014).

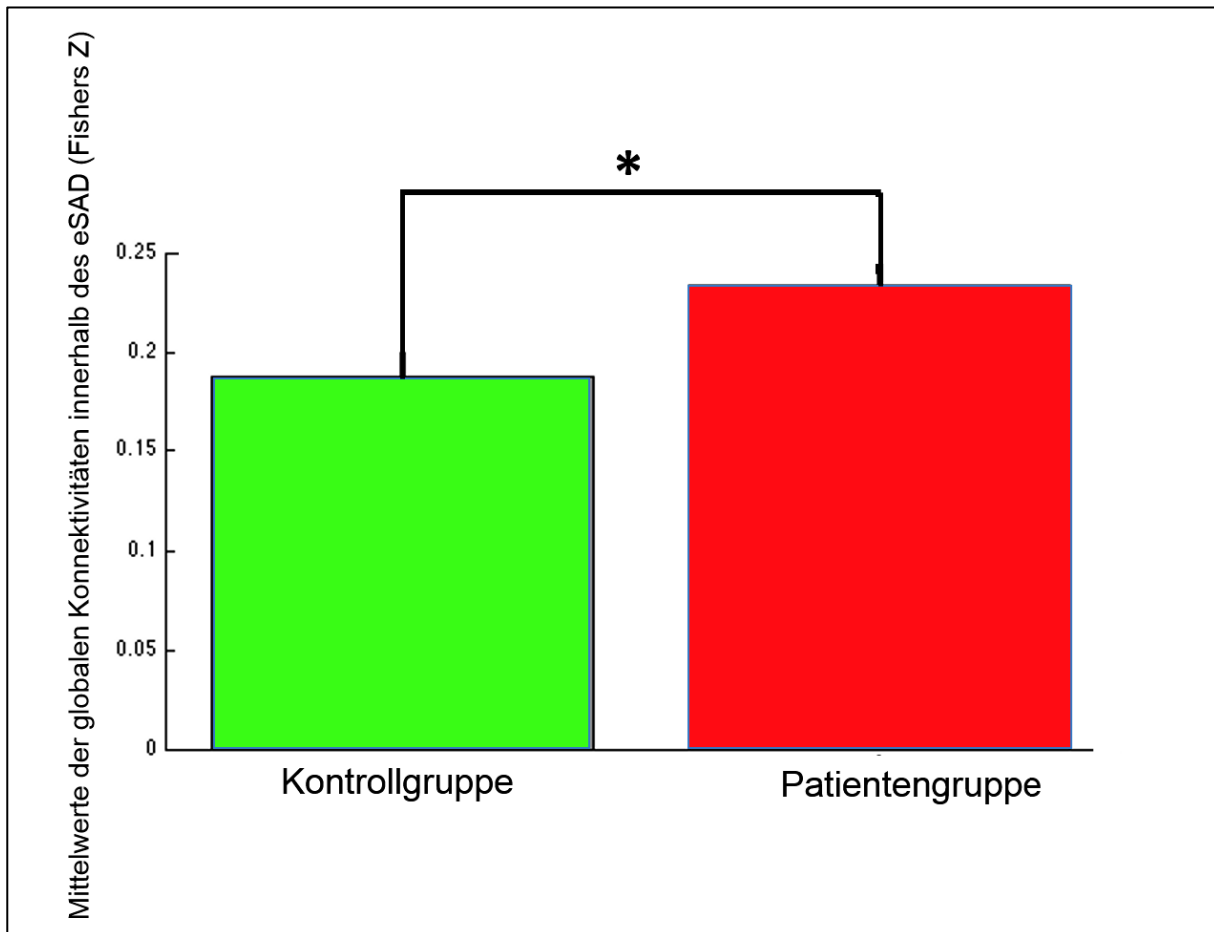
## 3.2 Teil 2:Depressionsstudie

### 3.2.1 Konnektivität innerhalb des eSAD Netzwerkes

Die Analyse der Konnektivität innerhalb des gesamten eSAD Netzwerkes zeigte zunächst, dass sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe der Mittelwert über den globalen funktionellen Konnektivitäten der Probanden (welche wiederum den Median über alle individuellen Verbindungen eines Probanden darstellen) signifikant positiv war. Ein Vergleich des Mittelwertes dieser globalen Konnektivität zwischen den beiden Gruppen zeigte, dass die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante ( $p=0,005$ ) Hyperkonnektivität aufwies, also der Mittelwert der globalen Konnektivität in dieser Gruppe signifikant höher war (*Fisher's* Z-Werte der globalen Konnektivitäten von Patienten vs. Kontrollen: 0.23 vs. 0.19, siehe Abbildung 9). Um zu überprüfen, welche Verbindungen diesen Unterschied in der globalen Konnektivität bedingen, wurden in einem nächsten Schritt die individuellen Konnektivitäten des eSAD zwischen den Gruppen verglichen.

Diese Vergleiche zeigten, dass vor allem die Konnektivitäten mit der linken TPJ ausschlaggebend für die signifikante Hyperkonnektivität innerhalb des eSAD bei Patienten waren. Im Detail zeigte diese Region erhöhte Konnektivität mit Amy/Hippo der linken (*Fisher's* Z Patienten: 0,16; *Fisher's* Z Kontrollen: 0,051) und der rechten Hemisphäre (*Fisher's* Z 0,133 vs. 0,073), TPJ rechts (*Fisher's* Z 0,661 vs. 0,549), vmPFC (*Fisher's* Z 0,309 vs. 0,175), SGC (*Fisher's* Z 0,189 vs. 0,084), PCC/PrC (*Fisher's* Z 0,552 vs. 0,403), sowie mit den Basalganglien der rechten (*Fisher's* Z 0,067 vs. 0,006) und der linken (*Fisher's* Z 0,052 vs. -0,008) Hemisphäre. Darüber hinaus waren auch die Konnektivitäten der Basalganglien für die globale Hyperkonnektivität des eSAD von Bedeutung. Die linken Basalganglien wiesen erhöhte Konnektivität mit dem aMTS (*Fisher's* Z 0,046 vs. -0,024), dmPFC (*Fisher's* Z 0,178 vs. 0,188) und rechter TPJ (*Fisher's* Z 0,064 vs. 0,006) auf, wohingegen die Basalganglien der rechten Hemisphäre mit der rechten TPJ (*Fisher's* Z 0,070 vs. 0,009), sowie dem PCC/PrC (*Fisher's* Z 0,162 vs. 0,111) Hyperkonnektivität aufwiesen. Schließlich war es auch die erhöhte Konnektivität zwischen Amy/Hippo links und PCC/PrC (*Fisher's* Z 0,272 vs. 0,193), welche zu der globalen Steigerung der Konnektivität beitrug. Zur Verdeutlichung dieser Ergebnisse, siehe Abbildung 10. Es ist anzumerken, dass für alle Ergebnisse  $P>0,95$  (unkorrigiert) gilt. Die einzelnen

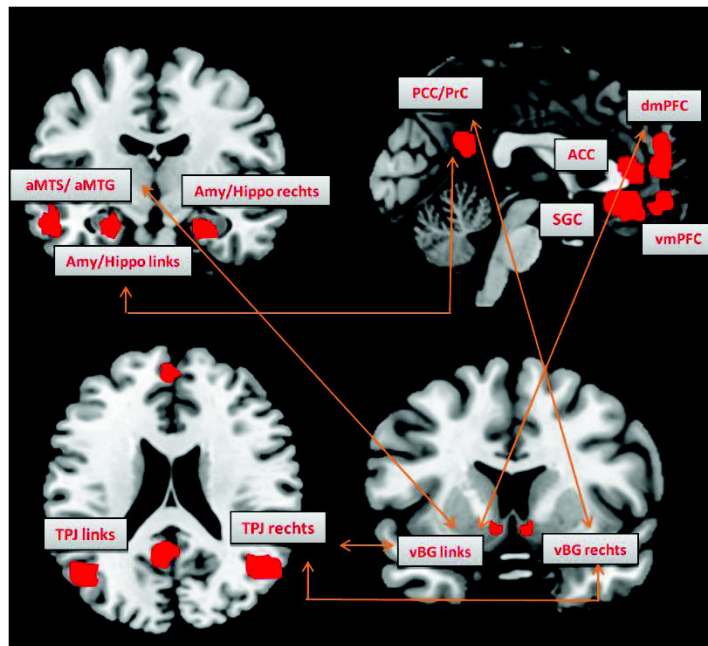
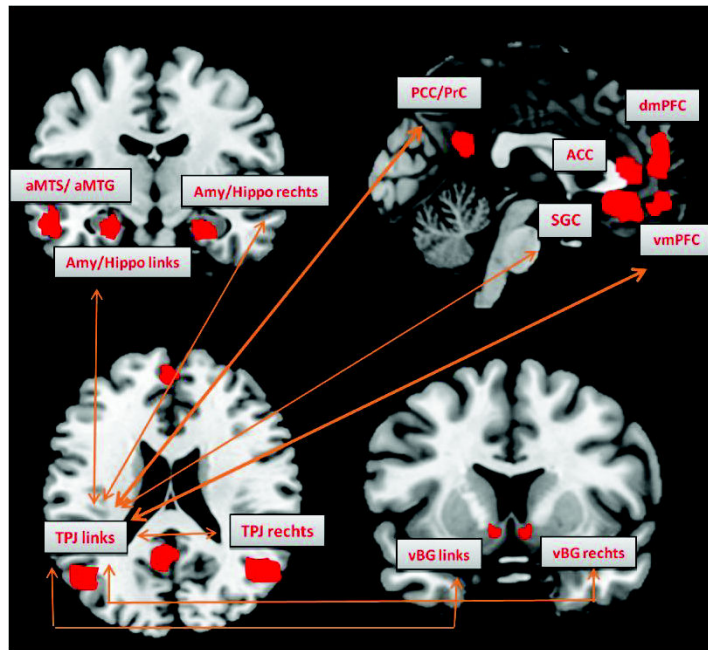
Hyperkonnektivitäten waren also innerhalb der Gruppen nur dann signifikant verschieden, wenn nicht für Multiple Vergleiche korrigiert wurde.



**Abbildung 9: globalen Konnektivität innerhalb des eSAD**

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der globalen Konnektivitäten innerhalb des eSAD Netzwerkes, jeweils für gesunde Kontrollen (grün) und Patienten (rot). Der Abbildung zufolge ist der Mittelwert der globalen Konnektivitäten innerhalb der Patientengruppe signifikant höher als bei den Kontrollen.





**Abbildung 10: Konnektivitäten innerhalb des eSAD**

Die Abbildung illustriert die Ergebnisse der Gruppenvergleiche der einzelnen Verbindungen innerhalb des eSAD. Hierbei wurden die gesteigerten Konnektivitäten innerhalb des Netzwerkes identifiziert, welche die globale Hyperkonnektivität bedingen. In der oberen Abbildung sieht man, dass die linke TPJ gesteigerte Konnektivitäten mit zahlreichen anderen eSAD Regionen aufweist. Im unteren Bild werden die übrigen Hyperkonnektivitäten dargestellt. Alle Ergebnisse sind unkorrigiert.

### **3.2.2 Veränderte Konnektivität mit Regionen außerhalb des eSAD**

Bei dieser Analyse wurde nach Hirnregionen außerhalb des eSAD gesucht, bei denen in depressiven Patienten eine signifikant veränderte Konnektivität mit dem eSAD besteht. Dabei wurden vier Hirnregionen identifiziert, welche bei Depressiven mit mindestens zwei Regionen dieses Netzwerkes eine robust veränderte Konnektivität aufweisen: der mediale Lobus parietalis superior, der linke Gyrus frontalis inferior/ die inferiore frontale Übergangszone, der rechte Lobus parietalis inferior, sowie der rechter Gyrus frontalis inferior (zur Veranschaulichung siehe Abbildungen 11 und 12).

Der mediale Lobus parietalis superior (mSPL, korrespondiert mit Area 7M nach Scheperjans (Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, Hermann, et al., 2008)) war dabei die einzige Region, welche in Patienten eine erhöhte Konnektivität mit den bilateralen TPJ des eSAD aufwies. Der mSPL wies dabei sowohl bei Patienten, als auch bei Kontrollen eine positive Konnektivität mit diesen Hirnregionen auf, wobei jedoch diese Konnektivität in der Patientengruppe signifikant höher war (siehe Abbildung 11). Somit zeigen Patienten eine weitere Erhöhung der bereits bestehenden positiven Konnektivität.

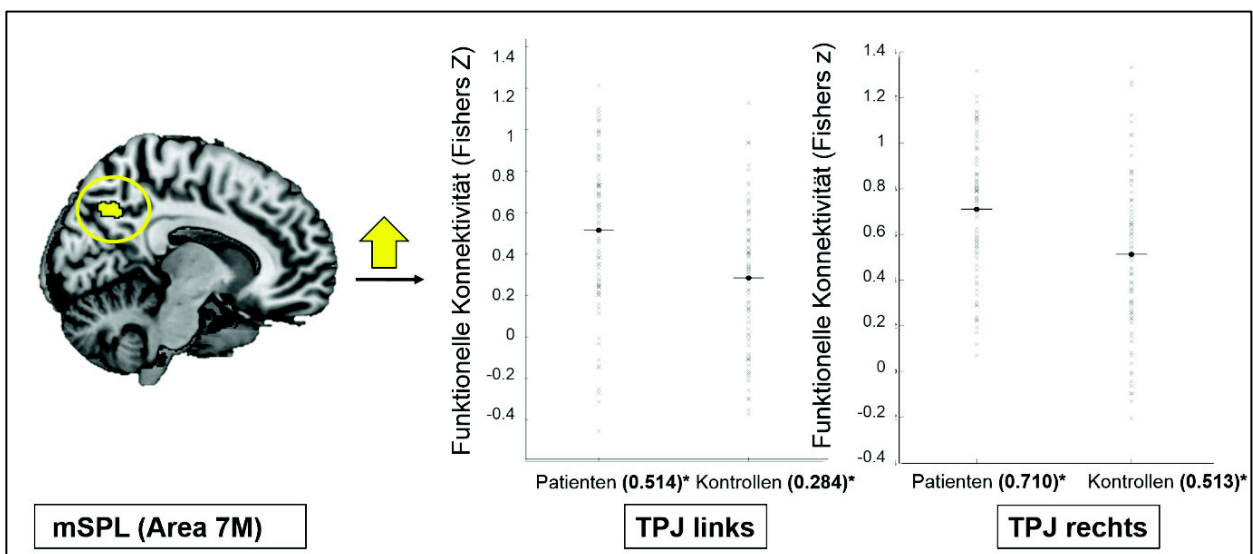
Der linke Gyrus frontalis inferior/ die inferiore frontale Übergangszone (IFG/IFJ), der rechte Lobus parietalis inferior (IPL, korrespondiert mit PFM nach Caspers et al., 2006), sowie der rechte Gyrus frontalis inferior (IFG) hingegen, wiesen in Patienten mit MDD eine verminderte Konnektivität mit dem eSAD auf.

Genauere Analysen sollten Auskunft darüber geben, wodurch die verminderte Konnektivität zustande kam, also ob durch verminderte positive oder durch stärkere negative Konnektivität. Zudem sollten diese Analysen aufschlüsseln, mit welchen eSAD Regionen im Detail eine verminderte Konnektivität besteht.

Diese Analysen zeigten, dass der IFG/IFJ der linken Seite eine verminderte Konnektivität mit den eSAD Regionen ACC und vmPFC bei Patienten aufwies. Während bei gesunden Kontrollen die Konnektivität zwischen linker IFG/IFJ und ACC sich nicht signifikant von null unterschieden hat, zeigte sich bei Patienten mit MDD eine negative Konnektivität zwischen diesen Regionen. Weiterhin wiesen Patienten mit MDD eine stärkere negative Verbindung zwischen IFG/IFJ und dem vmPFC auf, als dies bei gesunden Kontrollen der Fall ist (siehe Abbildung 12 A).

Der IFG der rechten Hemisphäre zeigte eine verminderte Konnektivität mit dem vmPFC und der linken TPJ. Bei beiden Gruppen wies der IFG eine negative Konnektivität mit dem vmPFC auf. Diese negative Konnektivität war jedoch bei Patienten mit MDD ausgeprägter als in der Kontrollgruppe. Während der IFG in der Patientengruppe negative Konnektivität mit der linken TPJ des eSAD Netzwerkes aufwies, war diese Konnektivität in der Kontrollgruppe nicht signifikant von null abweichend. Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 12 B.

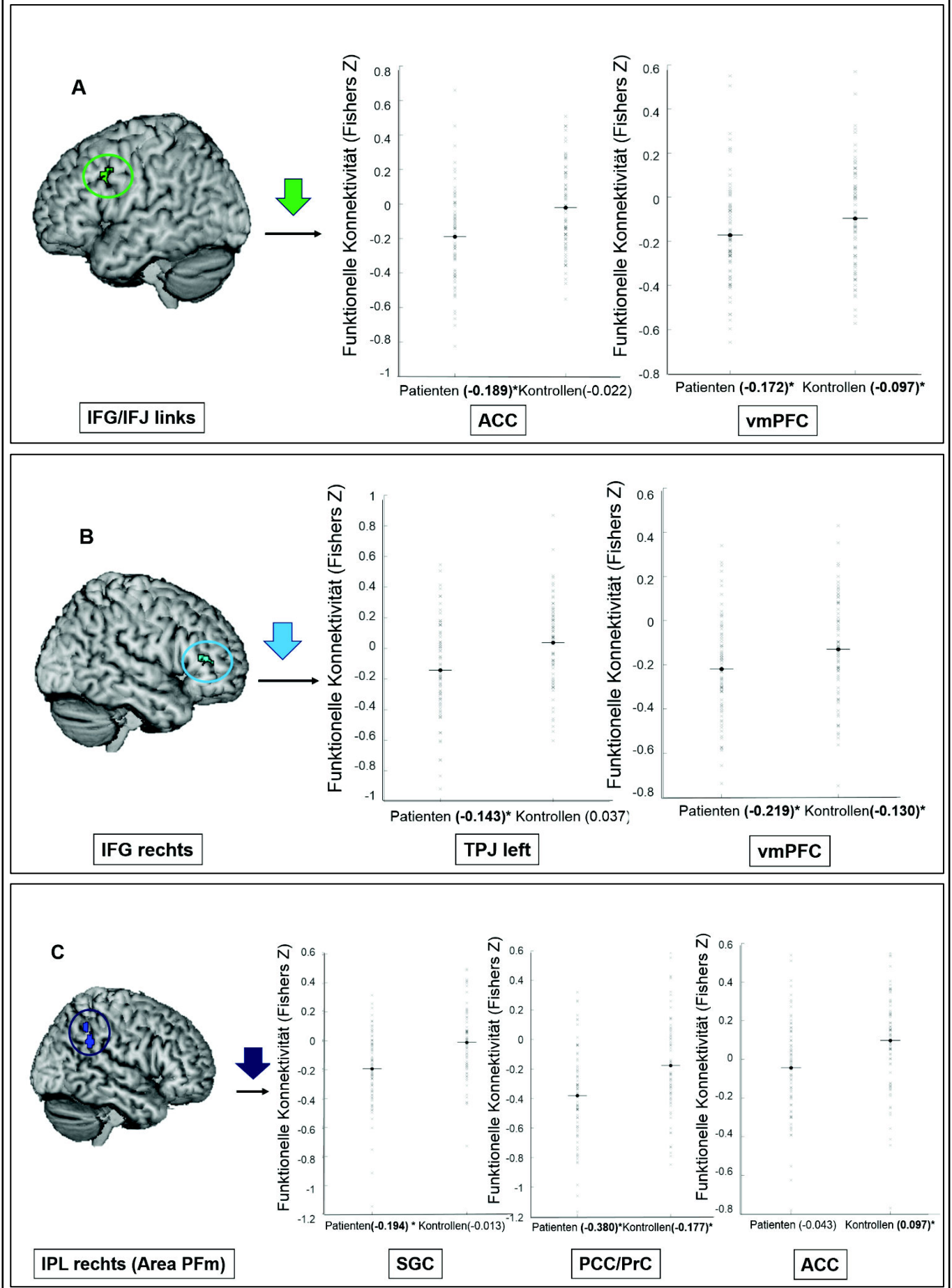
Der rechte IPL wies verminderte Konnektivität mit den eSAD Regionen PCC/PrC, SGC und ACC auf. In Patienten mit MDD zeigte sich eine stärkere negative Konnektivität zwischen IPL und PCC/ PrC. Darüber hinaus war die Konnektivität zwischen rechtem IPC und dem SGC in der Kontrollgruppe nicht signifikant von null abweichend, wohingegen diese Verbindung bei Patienten signifikant negativ war. Zudem zeigte sich bei den Kontrollen eine positive Konnektivität zwischen dem rechten IPC und der eSAD Region ACC, wohingegen sich diese Konnektivität in der Patientengruppe nicht signifikant von null unterschied (siehe Abbildung 12 C).



**Abbildung 11: gesteigerte Konnektivität zwischen eSAD und mSPL (Area 7M)**

Links in der Abbildung wird der mSPL dargestellt, welcher mit dem eSAD eine signifikant gesteigerte Konnektivität aufweist. Die beiden Graphiken auf der rechten Seite repräsentieren die eSAD Regionen, mit denen der mSPL gesteigerte Konnektivität zeigt. Dabei werden jeweils die Mittelwerte der Konnektivitäten für Patienten und Kontrollen im Vergleich dargestellt. Hier ist ersichtlich, dass der mSPL in Patienten mit MDD sowohl mit der linken, als auch mit der rechten TPJ robust gesteigerte Konnektivität aufweist.

Abbildung 12 A-C: Regionen mit verminderter Konnektivität zum eSAD



### **Abbildung 12 A-C: Regionen mit verminderter Konnektivität zum eSAD**

Links stellt die Abbildung jeweils die Region dar, welche mit dem eSAD signifikant verminderte Konnektivität aufweist. Die beiden Graphiken auf der Seite repräsentieren die eSAD Regionen, mit denen jeweils die verminderte Konnektivität besteht. Dabei werden jeweils die Mittelwerte der Konnektivitäten für Patienten und Kontrollen im Vergleich dargestellt.

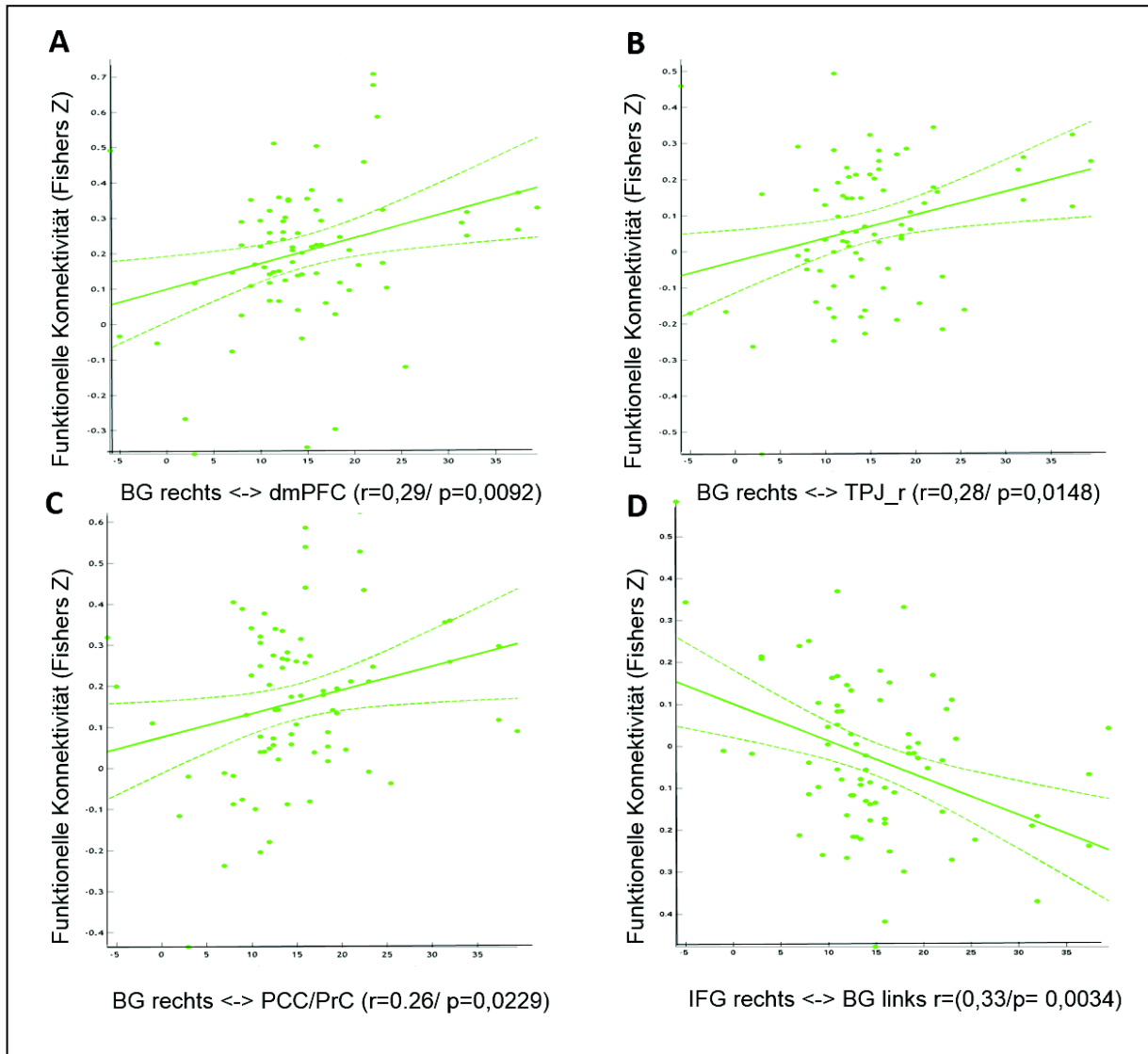
**A** Hier ist ersichtlich, dass der IFG/IFJ in Patienten mit MDD sowohl mit dem ACC, als auch mit dem vmPFC eine verminderte Konnektivität (bzw. eine stärkere negative Konnektivität) aufweist.

**B** Aus Teil B der Abbildung ist ersichtlich, dass der rechte IFG in Patienten mit MDD sowohl mit der linken TPJ, als auch mit dem vmPFC eine signifikant verminderte Konnektivität (bzw. eine stärkere negative Konnektivität) aufweist

**C** Teil C der Abbildung zeigt, dass der rechte IPL in Patienten mit MDD sowohl mit dem SGC, mit dem PCC/PrC, als auch mit dem ACC eine signifikant verringerte Konnektivität (bzw. eine stärkere negative Konnektivität) aufweist.

### **3.2.3 Korrelation mit dem Hamilton-Score**

In der Analyse wurde keine Korrelation von Symptomintensität (gemessen an *Hamilton-Score*) und der Stärke der Konnektivität gefunden, wenn man den globalen Konnektivitätswert betrachtete. Bei der Analyse des Zusammenhangs von den Konnektivitätswerte der individuellen Verbindungen und *Hamilton-Score* hingegen, konnten einige Verbindungen gefunden werden, bei denen die Stärke der Konnektivität mit derer der Symptome korreliert war. Zunächst wurde aus den Analysen ersichtlich, dass je ausgeprägter die funktionelle Konnektivität zwischen den rechten Basalganglien und dem dmPFC war, desto höher war auch der *Hamilton-Score*. Es besteht also eine positive Korrelation ( $r=0,29$ ;  $p=0,0092$ ) zwischen Konnektivität und Symptomstärke zwischen diesen beiden Hirnregionen (siehe Abbildung 13A). Weiterhin ergab die Analyse, dass die Stärke der Konnektivität zwischen rechten Basalganglien und rechter TPJ positiv mit der Intensität der Symptome korreliert ( $r=0,28$ ;  $p=0,0148$ ). Hierzu siehe Abbildung 13B. Dies gilt ebenso für den PCC/PrC: Je stärker die Konnektivität zwischen dieser Region und den Basalganglien war, desto höher der *Hamilton-Score* ( $r=0,26$ ;  $p=0,0229$ ). Zur Verdeutlichung siehe Abbildung 13C. Je stärker hingegen der rechte IFG mit den linken Basalganglien Konnektivität aufwies, desto geringer war die Intensität der Symptome (siehe Abbildung 13D). Hier besteht also eine negative Korrelation zwischen Konnektivität und *Hamilton-Score* ( $r=0,33$ ;  $p= 0,0034$ ). Alle Ergebnisse sind unkorrigiert.



**Abbildung 13: Korrelation mit Hamilton Score**

Die Abbildungen A-D zeigen die Korrelationen zwischen Konnektivitätsstärke und Symptomintensität (gemessen am *Hamilton Score*). Die Ergebnisse zeigten sich nur bei Betrachtung der unkorrigierten Daten signifikant.

### 3.2.4 Funktionelle Charakterisierung der Regionen

Um herauszufinden, welche Bedeutung den Regionen zukommt, welche bei Depressiven mit dem eSAD robust veränderte Konnektivität aufweisen, erfolgte die funktionelle Charakterisierung dieser Regionen.

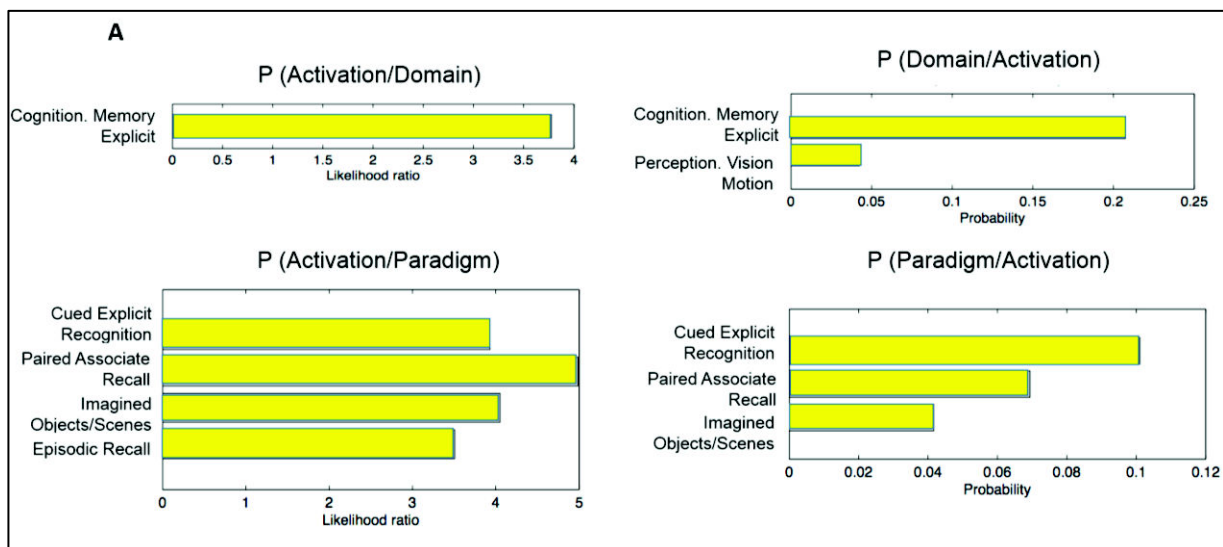
Die funktionelle Charakterisierung für den mSPL ergab, dass diese Hirnregion sowohl in der *Forward* als auch in der *Reverse Inference* vor allem mit explizitem Gedächtnis assoziiert ist. Bei der *Reverse Inference* zeigte sich zusätzlich eine Assoziation mit der Wahrnehmung von Bewegungen. Weiterhin wurde diese Region bei den Paradigmen explizites Erinnern, Vorstellung von Objekten und Szenen und auch beim Wiedererkennen und Zuordnen zuvor präsentierter Items überzufällig häufig aktiviert (gilt sowohl für *Forward* als auch für *Reverse Inference*). Bei der *Forward Inference* war zudem das Paradigma episodisches Erinnern überzufällig häufig vertreten. Zur Verdeutlichung siehe Abbildung 14A.

Der linke IFG/IFJ wurde in der funktionellen Charakterisierung signifikant mit zahlreichen Verhaltensdomänen assoziiert, welche in Sprache involviert sind. Diese Region wurde überzufällig häufig mit Verständnis für Sprache, Semantik und Phonologie assoziiert. Bei der *Forward Inference* zeigte sich zudem eine Assoziation zu Syntax. Darüber hinaus fand man bei der funktionellen Charakterisierung der linken IFG/IFJ in der Datenbank auch ein überzufällig häufiges Vorkommen der Verhaltensdomäne "Arbeitsgedächtnis". Typische Paradigmen, die mit dieser Hirnregion signifikant assoziiert wurden (sowohl in der *Forward*, als auch in der *Reverse Inference*) waren: Wortbildung, phonologische Diskrimination, sowie Benennen von Objekten. Die Assoziation zu Semantik zeigte sich zusätzlich in der *Forward Inference*, wohingegen sich die Paradigmen Belohnung, *Stroop*- Aufgaben (Farbe des geschriebenen Farbwortes benennen) und auch wieder Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis überzufällig häufig bei der *Reverse Inference* zeigten. Letzterer dient der Überprüfung der Gedächtnisfunktion, indem ein vorher dargebotener Reiz erkannt werden soll, wobei Beispiel- und Zielreiz zeitlich verzögert dargeboten werden. Zur Verdeutlichung der Charakterisierung des IFG/IFJ siehe Abbildung 14B.

In der funktionellen Charakterisierung des rechten IFG fand sich in der *Reverse Inference* lediglich eine Assoziation zu Emotionsstudien (zur Veranschaulichung siehe Abbildung 14C).



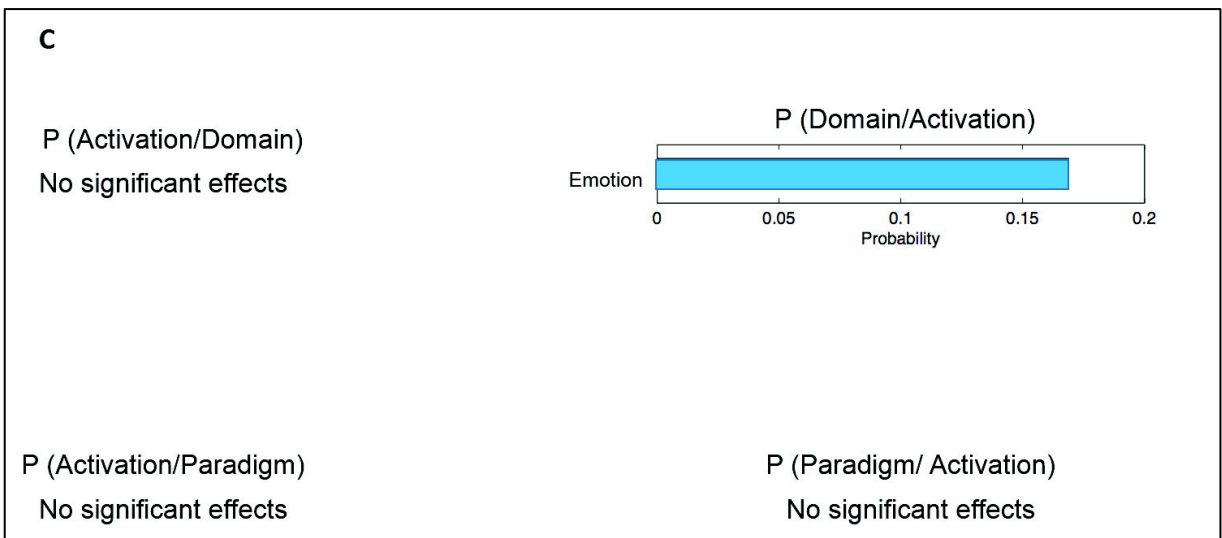
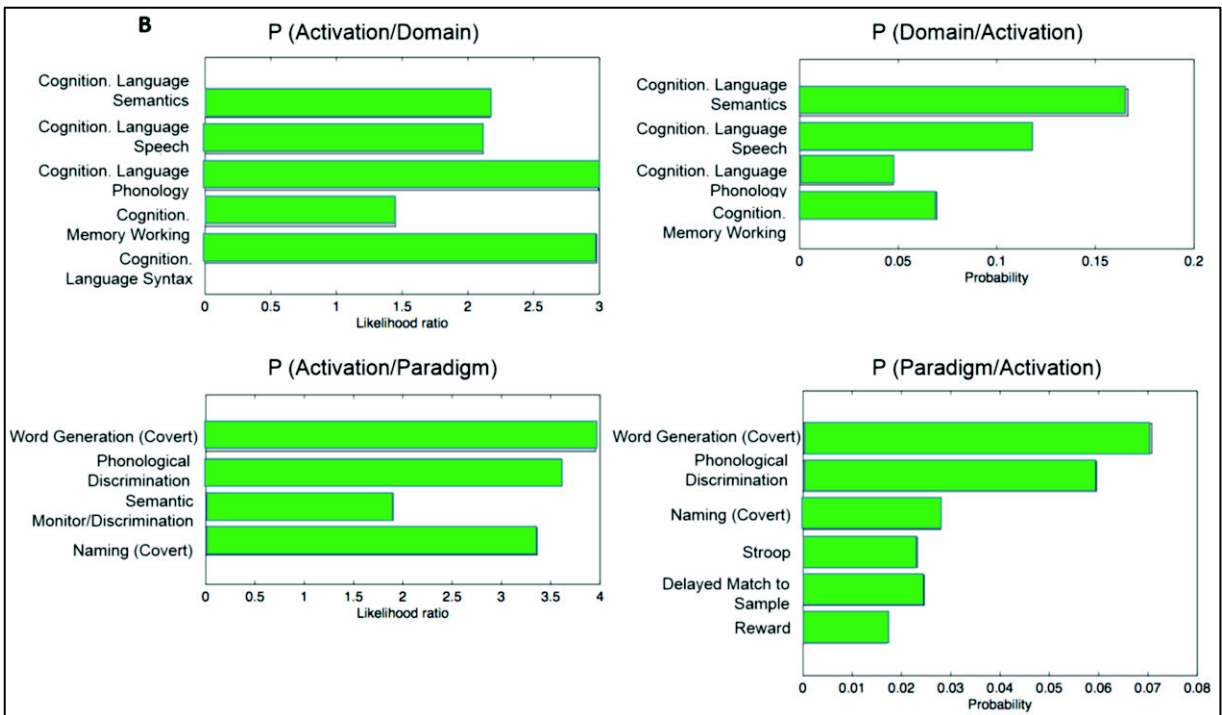
Aktivierung des rechten IPL wurde sowohl in der *Forward* als auch in der *Reverse Inference* überzufällig häufig mit Experimenten, die sich mit Zeit und Musik beschäftigen, assoziiert. Zudem wurde diese Region signifikant mit motorischer Inhibition und Bewegungswahrnehmung in Verbindung gebracht. In der *Reverse Inference* zeigte sich zudem eine signifikante Assoziation zu Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis. Weiterhin führten sowohl in der *Forward* als auch in der *Reverse Inference* Paradigmen wie Anti-Sakkaden und Tests zur motorischen Reaktion und Inhibition von motorischen Reaktionen überzufällig häufig zur Aktivierung im rechten IPL. Auch *n-back* Tests wurden in der Analyse mit dieser Hirnregion assoziiert. Bei diesem Test wurde dem Probanden eine Abfolge von Reizen präsentiert, wobei die Aufgabe im Erkennen eines Reizes bestand, der in der Reihe n Schritte vorher dargeboten wurde. In der *Forward Inference* zeigte sich zudem eine signifikante Assoziation zu dem Paradigma Sakkaden (siehe Abbildung 14D).



**Abbildung 14: Funktionen der Hirnregionen mit robust veränderter Konnektivität**

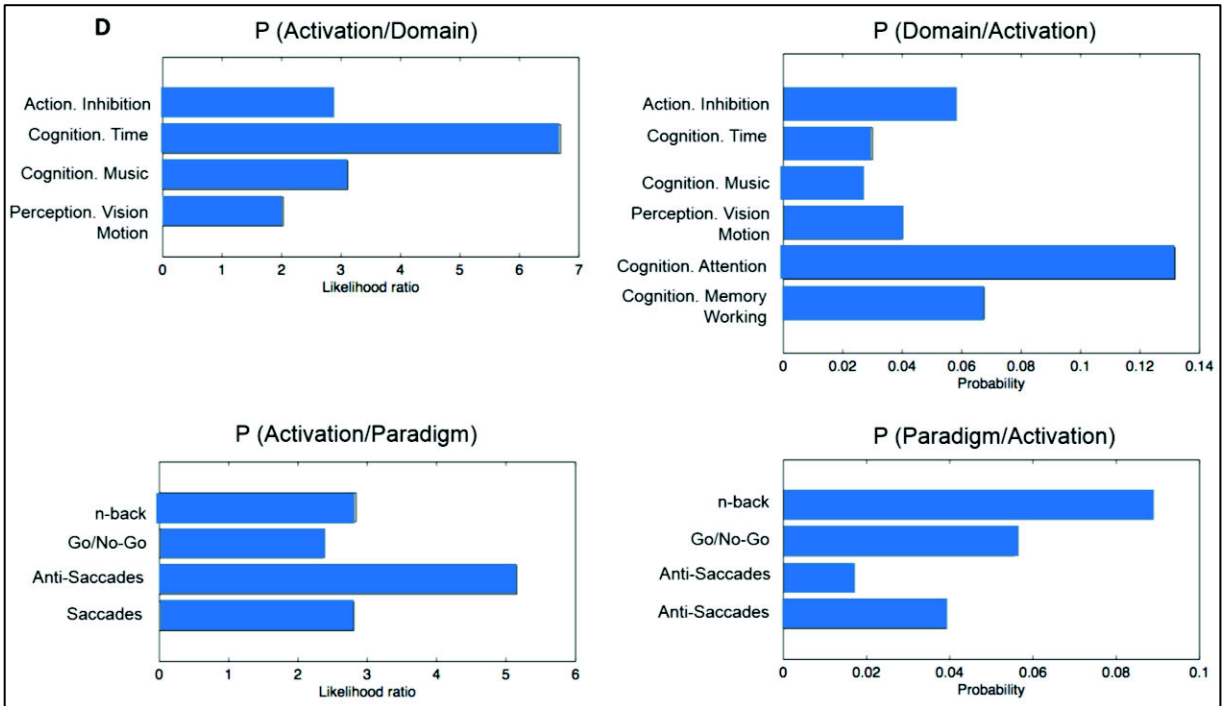
Die Abbildungen A-D zeigen die jeweiligen funktionellen Charakterisierungen der einzelnen Hirnregionen, welche mit dem eSAD robust veränderte Konnektivität aufweisen.





**Abbildung 14: Funktionen der Hirnregionen mit robust veränderter Konnektivität**

Die Abbildungen A-D zeigen die jeweiligen funktionellen Charakterisierungen der einzelnen Hirnregionen, welche mit dem eSAD robust veränderte Konnektivität aufweisen.



**Abbildung 14: Funktionen der Hirnregionen mit robust veränderter Konnektivität**

Die Abbildungen A-D zeigen die jeweiligen funktionellen Charakterisierungen der einzelnen Hirnregionen, welche mit dem eSAD robust veränderte Konnektivität aufweisen.

# 4 Diskussion

## 4.1 Das eSAD Netzwerk

Durch den simultanen Gebrauch zweier unterschiedlicher Konnektivitätsanalysen (MACM und *Resting State*), gelang es in dieser Arbeit ein robustes, erweitertes sozial-affektive *Default* Netzwerk (eSAD) zu erstellen. Dieses eSAD erhält nicht nur solche Regionen, welche Teil des DMN sind und entweder an sozialen oder affektiven Prozessen beteiligt ist (also SAD Regionen), sondern darüber hinaus auch solche Hirnregionen, welche robust mit diesen Regionen Konnektivität aufweisen. Robust bedeutet in diesem Fall, dass die resultierenden eSAD Regionen konsequent über mentale Zustände hinweg (also sowohl im aufgabenfreien, als auch im aufgabenbasierten Zustand) gefunden werden konnten und somit als robust angesehen werden können. Die Analysen ergaben ein eSAD, welches aus zwölf verschiedenen Hirnregionen besteht: posteriorer zingulärer Cortex/ Precuneus (PCC/PrC), dorsomedialer präfrontaler Cortex (dmPFC), ventromedialer präfrontaler Cortex (vmPFC), bilaterale Amygdala/Hippocampus (Amy/Hippo), bilaterale temporoparietale Junction (TPJ), bilaterale ventrale Basalganglien (vBG), subgenualer zingulärer Cortex (SGC), anteriorer zingulärer Cortex (ACC) und anteriorer mittlerer temporaler Gyrus/ Sulcus (aMTS/aMTG). Die funktionelle Charakterisierung und Untersuchung der Konnektivitätseigenschaften der eSAD Regionen erlaubten weiterhin, diese Regionen nach solchen Eigenschaften in Subgruppen bzw. Cluster zu unterteilen, welche im Folgenden beschrieben werden.

## 4.2 PCC/PrC & dmPFC

Der PCC/PrC und der dmPFC zeigten in den Analysen hinsichtlich ihrer Funktion und Konnektivität viele Gemeinsamkeiten, sodass diese beiden Hirnregionen zu einem Cluster zusammengefasst werden können. Bezüglich ihrer Funktion ist diese Subgruppe dem Cluster am ähnlichsten, welches sich aus beiden TPJs und dem aMTS/aMTG zusammensetzt (ein Cluster, welches vor allem für Sprachprozesse von Bedeutung ist).

Die Konnektivitätsanalyse zeigt, dass das Cluster aus PCC/PrC und dmPFC Verbindungen zu einer Vielzahl von anderen eSAD Regionen aufweist. Dies könnte darauf hinweisen, dass dieses Cluster eine Schlüsselrolle innerhalb des eSAD

einnimmt. Für das DMN wird bereits diskutiert, inwieweit PCC/PrC und dmPFC den Kern dieses Netzwerkes bilden. So sehen Schilbach et al. (2012) beispielsweise beide Hirnregionen als Kerngebiete für die Teile des DMN, welche an sozialer Kognition, affektiven und introspektiven Prozessen beteiligt sind. Andere Studien diskutieren den PCC/PrC als wichtigsten Bestandteil des gesamten DMN (Buckner et al., 2009; Fransson & Marrelec, 2008). Auch aufgrund der Beteiligung an höheren kognitiven Funktionen (Cavanna & Trimble, 2006) und der ausgeprägten Konnektivität zu anderen Hirnregionen wird dem PCC/PrC eine zentrale Rolle zugeschrieben. Somit wird der PCC/PrC häufig als Kernregion des DMN gesehen (Andrews-Hanna, Reidler, Sepulcre, Poulin, & Buckner, 2010; Margulies et al., 2009). Betrachtet man all diese Aspekte, scheint es möglich, dass der dmPFC und vor allem der PCC/PrC auch eine entscheidende Rolle innerhalb des hier identifizierten eSAD spielen.

In den Analysen dieser Arbeit konnte weiterhin gezeigt werden, dass das Cluster aus dmPFC und PCC/PrC wesentlich an verschiedenen Arten sozialer Kognition beteiligt ist. So bringen beispielsweise Mar et al. (2011) ein Netzwerk, welches unter anderem den präfrontalen Cortex und PCC involviert, mit *Theory of Mind* Prozessen, also der Fähigkeit, mentale Bewusstseinsvorgänge in anderen Personen zu vermuten, in Zusammenhang. Auch Saxe und Kollegen (2006) konnten zeigen, dass der PCC/PrC für das Zuschreiben mentaler Zustände zu anderen Personen von Bedeutung ist. Darüber hinaus wird der dmPFC häufig mit Empathie in Verbindung gebracht (Schnell, Bluschke, Konradt, & Walter, 2011). Iacoboni et al. (2004) halten beide Hirnregionen (also sowohl PCC/PrC als auch den dmPFC) für das Beobachten sozialer Interaktionen von Bedeutung. Dies könnte durch den Aspekt, dass bei der funktionellen Charakterisierung der dmPFC mit passivem Beobachten assoziiert wird, bestätigt werden. Weiterhin scheint der mediale präfrontale Cortex auch für das Verständnis von Moral eine wichtige Rolle zu spielen (siehe auch Bzdok et al. (2012)). Betrachtet man also, dass dieses Cluster wesentlich an Mentalisierungsprozessen, Empathie, und moralischer Kognition beteiligt ist, so scheint es eine Schlüsselrolle für das Verständnis über andere Personen zu spielen. Vor allem der dmPFC könne laut Denny et al. (2012) mit dieser Art von Kognition in Zusammenhang gebracht werden.

Abgesehen von sozialer Kognition ergaben die Analysen auch, dass das Cluster aus PCC/PrC und dmPFC mit autobiographischen Gedächtnis assoziiert ist. Eine

Metaanalyse von Spreng et al. (2009), welche unter anderem das neuronale Korrelat für das autobiographische Gedächtnis untersuchte, konnte in diesem Zusammenhang ebenfalls diese beiden Regionen identifizieren. Der Aspekt, dass die Regionen dieses Clusters an autobiographischen Gedächtnis beteiligt sind, könnte ein Hinweis darauf sein, dass es eine wichtige Rolle für das "Selbst" und das Verständnis für dieses spielt. Der Aspekt, dass Gedächtnisprozesse essentiell für Selbstreflektion seien (Johnson et al., 2002) legt dies nahe. In der Literatur gibt es weitere Hinweise, dass die Regionen dieses Clusters an Prozesse des "Selbst" beteiligt sind. Unter der Vielzahl von Funktionen, die der PCC/PrC vermittelt, spielen auch die Eigenwahrnehmung, also das Selbstbewusstsein eine gewisse Rolle (Cavanna & Trimble, 2006). Qin und Northoff (2011) bestätigen dies in ihrer Veröffentlichung, indem sie kortikale Mittellinienstrukturen (darunter fallen auch dmPFC und PCC/PrC) gewissermaßen als Zentrum oder Kern des "Selbst" diskutieren. Zudem seien sowohl der dmPFC (Gusnard, Akbudak, Shulman, & Raichle, 2001) als auch der PCC/PrC (Vogt & Laureys, 2005) für Selbstreflektion von enormer Bedeutung.

Allgemein kann man davon ausgehen, dass das Cluster aus dmPFC und PCC/PrC sowohl an mentalen Prozessen um sich selbst, als auch an Prozessen, die sich auf andere Personen beziehen, beteiligt ist. Es besteht somit Grund zur Annahme, dass dieses Cluster wesentlich zur Unterscheidung von "Selbst" und "Fremd" beiträgt. Lombardo und Kollegen (2010) fanden diesbezüglich heraus, dass es sogar ein gemeinsames Netzwerk für mentale Prozesse um das "Selbst" und um Andere gibt, wobei der PCC/PrC auch Teil dieses Netzwerkes ist. Wichtig ist anzuführen, dass diese Funktion auch dem TPJ zugeschrieben werden kann (dazu später mehr).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass dmPFC und PCC/PrC in vielen verschiedenen Prozessen involviert sind, darunter soziale Kognition und autobiographisches Gedächtnis, welche die Basis zur Unterscheidung von "Selbst" und "Fremd" bilden. Zudem scheinen beide Regionen dieses Clusters essentiell für das erfolgreiche Simulieren zukünftiger Ereignisse, also das Vorstellen der Zukunft, zu sein (Buckner & Carroll, 2007). Dies basiert eventuell auf einem gemeinsamen Netzwerk für Erinnerung an die Vergangenheit und das Denken an die Zukunft, welches Andrews-Hanna et al. (2010) in ihrer Publikation als das *Default Mode* Netzwerk beschreiben. Demnach sei das *Default Mode* besonders in passiven

mentalen Zuständen aktiv, in welchen wir Menschen einen Großteil der Zeit mit dem Denken über Zukunft und Vergangenheit verbringen (Bar, 2007; Schilbach et al., 2008). Basierend auf den oben genannten Aspekten kann vermutet werden, dass sowohl dmPFC als auch PrC/PCC an Selbst-Projektion beteiligt sind, welche aus den Bestandteilen autobiographisches Gedächtnis, Imagination der Zukunft sowie des Einnehmens unterschiedlicher Perspektiven zusammengesetzt wird (Buckner & Carroll, 2007). Die Selbst-Projektion, die eine wichtige Funktion dieses Clusters zu sein scheint, könnte für das erfolgreiche Bewältigen zukünftiger (sozialer) Ereignisse von enormer Bedeutung sein.

### 4.3 TPJ & aMTS/aMTG

Dieses Cluster unterscheidet sich bezüglich der funktionellen Konnektivität deutlich von den übrigen eSAD Regionen. Während diese häufig Konnektivität mit frontalen Hirnarealen aufweisen, scheint die Konnektivität von TPJ und aMTS/aMTG mit frontalen Arealen relativ gering zu sein. Dieses Cluster weist umso stärker Konnektivität mit parietalen und temporalen Hirnregionen auf. Trotz dieser Unterschiede ist dieses Cluster hinsichtlich der Funktion und Konnektivität dem PCC/PrC am ähnlichsten, möglicherweise auch durch die gemeinsame Beteiligung an Sprache und sozialer Kognition.

Die funktionelle Charakterisierung beider TPJs hat gezeigt, dass diese Hirnregionen, ebenso wie das Cluster aus dmPFC und PCC/PrC, stark mit sozialer Kognition assoziiert sind. Dabei nehmen *Theory of Mind*- Prozesse (also das Zuschreiben von Gefühlen, Gedanken und Absichten zu einer anderen Person) und Gedankenlesen einen besonderen Stellenwert ein. Dies wird durch die Beobachtung bestätigt, dass die TPJ spezifischer an der Beurteilung mentaler Zustände als an der Beurteilung des äußeren Erscheinungsbild anderer Personen beteiligt sind (Saxe & Kanwisher, 2003). Auch Decety und Lamm (2007) betonen die Involvierung der rechten temporo-parietalen Junction in *Theory of mind*- Prozessen und Empathie.

Viele Studien weisen außerdem auf die Bedeutung der TPJ für das "Selbst" und für die Unterscheidung zwischen "Selbst" und "Fremd" hin. Blanke und Arzy (2005) analysierten beispielsweise TPJ Aktivierung während außerkörperlichen Erfahrungen (damit ist hier das Gefühl gemeint, den eigenen Körper aus einer außerhalb des

Körpers liegenden Perspektive zu betrachten). Sie kamen zu der Einsicht, dass die TPJ ein wichtiger Knotenpunkt für die räumliche Übereinstimmung vom "Selbst" und dem Körper sei und dass pathologische Veränderungen dieser Hirnregion diesen Einklang stören würden. Northoff (2006) und Qin und Northoff (2011) identifizierten die TPJ ebenfalls als Teil dessen, was das "Selbst" ausmacht. Decety und Lamm (2007) fanden darüber hinaus, dass die rechte TPJ für die Selbsterkenntnis (auch Selbstbewusstsein), sowie für die Diskrimination zwischen "Selbst" und "Fremd" von Bedeutung ist. Die gleichzeitige Beteiligung der TPJ an *Theory of Mind*-Prozessen und Prozessen, die das "Selbst" betreffen, könnte diesbezüglich auch bedeuten, dass das Zuweisen von Gefühlen, Gedanken und Ansichten zu einer anderen Person wesentlich auf der Fähigkeit basieren, eigene mentale Zustände mit denen fremder Personen zu vergleichen. Auch autobiographisches Gedächtnis in Form von Erfahrungen könnte eine wichtige Voraussetzung für soziale Kognition sein (Dimaggio, Lysaker, Carcione, Nicolo, & Semerari, 2008).

Abgesehen von der Beteiligung an sozialer Kognition, suggerieren die Ergebnisse dieser Arbeit auch eine Involvierung der rechten TPJ in Vorstellungsvermögen und der Beobachtung von Handlungen. Demnach scheint diese Region für Aufmerksamkeitsprozesse von Bedeutung zu sein. Die Assoziation mit Aufmerksamkeit und Reorientierungsprozessen konnte oftmals durch die Literatur bestätigt werden (Corbetta & Shulman, 2002; Langner & Eickhoff, 2013; Mitchell, 2008). Auch eine kürzlich durchgeführte Parzellierung der rechten TPJ konnte die Involvierung dieser Region in beiden Prozessen, also sowohl in sozialer Kognition als auch in Aufmerksamkeit, zeigen (Bzdok, Langner, Schilbach, Jakobs, et al., 2013). Zusammenfassend ist die rechte TPJ also abgesehen von sozialen Prozessen auch wesentlich an Aufmerksamkeit beteiligt.

Zuletzt ist noch zu betonen, dass die TPJ bezüglich ihrer Funktion lateralisiert ist, also die Funktionen entweder eher der linken oder der rechten Hemisphäre zugeordnet werden können. Demnach könne die linke TPJ semantischen Prozessen zugeordnet werden, wohingegen die TPJ der rechten Hemisphäre eher für das Prozessieren von Bildern bestimmter Objekte von Bedeutung ist (Seghier & Price, 2012). Dies findet sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit wieder, da die linke TPJ hier vor allem mit Sprachprozessen und dem Wiederabrufen von semantischem Wissen in Verbindung

gebracht wird. Auch Binder et al. gehen von einem links-lateralisierten Netzwerk für Semantik aus, wobei die Rolle des linken inferioren parietalen Lobus (häufig wird die TPJ auch so benannt) herausgehoben wird (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009). Betrachtet man die Beteiligung der linken TPJ an sozialer Kognition und Sprachprozessen, lässt sich vermuten, dass diese Region unter anderem für Kommunikation eine Rolle spielt. Diese Annahme wird von Stephens et al. (2010) durch die Beobachtung bekräftigt, dass die neuronale Aktivität des Zuhörers an die neuronale Aktivität des Sprechers während der Kommunikation gekoppelt ist, wobei auch die TPJ aktiviert wird.

Der aMTS/aMTG ist eine eher isolierte eSAD Region, welche nur wenig Konnektivität zu anderen Regionen dieses Netzwerkes aufweist. In dieser Region überlappten zwei der Consensus Maps. Da sonst in keiner der anderen Regionen (abgesehen von denen, in denen drei Consensus Maps überlappten) eine Überlappung von zwei Consensus Maps vorlag, wurde der aMTS/aMTG als Teil des eSAD anerkannt. Obwohl sich diese Region in Hinsicht auf Funktion und Konnektivität sehr von den anderen eSAD Regionen unterscheidet, so teilt sie dennoch einige Gemeinsamkeiten mit den TPJs, wie zum Beispiel die Beteiligung an Semantik. Dies wird von Binder et al. (2009) bestätigt. Die Analysen dieser Dissertation zeigen auch, dass der aMTS/aMTG mit vielen anderen Funktionen assoziiert ist. Abgesehen von *Theory of Mind*-Prozessen und Semantik ist diese Region auch bedeutend für Gedächtnisprozesse und für das Hörverständnis. Dies könnte bedeuten, dass diese Region eine wesentliche Rolle für das Sprachverständnis spielt und die Speicherung desselben in das Gedächtnis. Somit ist es wahrscheinlich, dass der aMTS/aMTG für das Hör- und Sprachgedächtnis und das daraus abrufbare semantische Wissen von Bedeutung ist.

Zusammenfassend ist das Cluster aus TPJs und aMTS/aMTG an vielen unterschiedlichen Prozessen beteiligt, wobei die soziale Kognition in Form von *Theory of Mind* und Interaktion in Form von Kommunikation eine herausragende Rolle spielen. Anders gesagt scheint dieses Cluster eine große Bedeutung für soziale Prozesse und vielleicht sogar für den Austausch sozial relevanter Informationen zu haben. Während die linke TPJ für letzteres von Bedeutung ist, scheint die rechte TPJ eher an Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt zu sein, was für eine Lateralisation der



Hemisphären spricht. Dennoch sind beide TPJs wichtige Regionen für Prozesse des **„Selbst“** inklusive Selbstwahrnehmung und Unterscheidung zwischen **„Selbst“** und **„Fremd“**.

#### **4.4 Amygdala/ Hippocampus**

Das Cluster, welches aus Amygdala und Hippocampus gebildet wird, stellt bezüglich Konnektivität und Funktion eine eher isolierte Subgruppe innerhalb des eSAD dar. Betrachtet man die wichtige Rolle dieser Regionen in Gedächtnisprozessen und Emotionen, so weist dieses Cluster noch am ehesten Ähnlichkeiten mit PCC/PrC und dmPFC auf. In der funktionellen Charakterisierung zeigte sich, dass das Cluster an basalen emotionalen Prozessen wie Angst, aber auch an sexueller Introspektion beteiligt ist. Des Weiteren spielt dieses Cluster unter anderem auch eine Rolle für Gedächtnisprozesse und der Verarbeitung von Gesichtern.

Einige dieser Funktionen lassen darauf schließen, dass dieses Cluster für die Verarbeitung biologisch bedeutsamer Informationen bzw. Reize aus der Umgebung wichtig ist (Sander, Grafman, & Zalla, 2003; Sergerie et al., 2008). Diese Annahme wird auch von Bzdok et al. (2013) bekräftigt, welche in ihrer Publikation vor allem die laterobasalen Kerne der Amygdala mit der Verarbeitung übergeordneter sensorischer Reize in Verbindung bringen, wohingegen die superfiziellen Kerne mit der Verarbeitung sozialer Informationen in Zusammenhang stehen. Die in dieser Arbeit gefundene Assoziation mit affektiven Prozessen wird auch in einem Review wiedergespiegelt, in welchem der Amygdala eine wichtige Rolle in emotionaler Verarbeitung zugeschrieben wird (LeDoux, 2000). Sander et al. (2003) brachten zudem die Amygdala mit der Bewertung selbstbezogener Stimuli aus der Umwelt in Verbindung. Dabei sei die Amygdala wichtig für die Wahrnehmung relevanter Stimuli, wie beispielsweise Gefahr. Das dadurch vermittelte Angstgefühl würde aus evolutionsbiologischer Sicht wichtige Impulse für die Flucht geben.

Abgesehen von der Verarbeitung von emotionalen und biologisch wichtigen Reizen sei diese Hirnregion laut Adolphs et al. (1997) auch bedeutend für das Langzeitgedächtnis, besonders wenn es dabei um die Speicherung emotionaler Inhalte geht. Auch Sergerie et al. (2008) sowie die Resultate dieser Arbeit bestätigen die Annahme, dass Gedächtnisprozesse mit dieser Hirnregion assoziiert sind. In

diesem Kontext muss darauf hingewiesen werden, dass die Amygdala selbst in Gedächtnisprozessen involviert ist, das episodische Gedächtnis jedoch vor allem durch die Interaktion mit dem Hippocampus generiert wird (Burgess, Maguire, & O'Keefe, 2002). Somit scheint es, als habe die Amygdala erst durch die Interaktion mit dem Hippocampus Einfluss auf Gedächtnisprozesse (Adolphs et al., 1997). Phelps (2004) beschreibt die Amygdala und den Hippocampus als zwei voneinander unterschiedliche Systeme des Gedächtnis, welche dennoch miteinander interagieren und sich wechselseitig beeinflussen. Demnach haben emotionale Ereignisse Einfluss auf das Bilden des episodischen Gedächtnisses, welches vom Hippocampus generiert wird. Andererseits wiederum habe der Hippocampus Einfluss auf die Prozesse, welche in der Amygdala stattfinden.

Zusammenfassend ist das Cluster aus Amygdala und Hippocampus wesentlich an der Detektion bedeutender emotionaler Informationen aus der Umwelt und der Speicherung dieser Informationen in das Gedächtnis beteiligt. Innerhalb des eSAD scheint die Amygdala eine Schlüsselrolle für das Filtern von relevanten Stimuli einzunehmen. Solche Informationen, die von der Amygdala verarbeitet werden, scheinen mit Gedächtnisprozessen im Hippocampus zu interagieren. Dies kann man sich so vorstellen, dass der Hippocampus Feedback an die Amygdala gibt und somit den Eingang und das Verarbeiten von Informationen reguliert, wobei andersherum die Amygdala die Speicherung ins Langzeitgedächtnis ebenso beeinflusst.

#### **4.5 vmPFC, ACC, SGC & vBG**

Zunächst muss erwähnt werden, dass diese Regionen weniger eindeutig als Cluster zusammengefasst werden konnten, als es bei den vorherig beschriebenen Cluster der Fall war. Deshalb stellt dieses Cluster eine miteinander eher locker verbundene Gruppe von Regionen dar, deren Ähnlichkeit sehr stark von der betrachteten Funktion, Konnektivität oder Cluster Analyse abhängt. Die funktionelle Charakterisierung ergab, dass alle Regionen dieses Clusters in irgendeiner Weise an emotionalen Prozessen, Belohnung und Kognition beteiligt sind. Zudem sind viele der Regionen zusätzlich in sensorischen Prozessen involviert.

Zahlreiche Studien implizieren die Involvierung dieses Clusters in Belohnungsprozessen. So assoziieren viele neurowissenschaftliche Studien

beispielsweise das ventrale Striatum mit Belohnung (Liu et al., 2007; Schultz, 2006). Schilbach und Kollegen (2010) berichten beispielsweise über die Aktivierung von Belohnungsarealen während selbst-initiiertes Aufmerksamkeit. Zu diesen Belohnungsarealen gehöre auch das ventrale Striatum. Eine andere Studie von Grabenhorst et al. (2010) zeigt die Aktivierung dieser Hirnregion bei Belohnung durch Genuss von Nahrung. Den Autoren zufolge korreliere die Aktivität im ventralen Striatum direkt mit dem Fettgehalt der Nahrung, welcher ein indirekter Parameter für die Zufriedenheit der Probanden mit der Nahrung sei. Zudem wird auch häufig der vmPFC mit Belohnung assoziiert (Schilbach et al., 2010). Xue et al. (2009) identifizierten diese Region bei riskanten Entscheidungen bezüglich des Gewinns von Geld. Auch für den ACC konnte die Beteiligung an Belohnung in Zusammenhang mit dem Treffen von Entscheidungen gezeigt werden (Bush et al., 2002). Eine funktionelle Magnetresonanzstudie von Elliott et al. zeigte zudem, dass neben anderen Hirnregionen auch der SGC mit Belohnungsprozessen assoziiert ist (2000). Die zuvor genannten Studien könnten auch darauf hinweisen, dass das oben genannte Cluster an Motivationsprozessen beteiligt ist, wenn man bedenkt, dass Belohnung eine wichtige Voraussetzung für Motivation ist. Laut Tachibana und Hikosaka (2012) zeigte sich bei der Durchführung von Handlungen Aktivität in den ventralen Basalganglien bei Primaten, wenn erwartet wurde, dass auf den Handlungen eine Belohnung erfolgt. So betont beispielsweise auch Paus (2001) die Rolle des ACC in Primaten bei der Umwandlung von Intention zu Aktion, ein Prozess welcher durchaus auf Motivation beruht. Abgesehen von diesen beiden Hirnregionen wurde auch der mPFC mit zielorientierenden Handlungen in Verbindung gebracht, sodass auch diese Region mit Motivation assoziiert zu sein scheint (Matsumoto, Suzuki, & Tanaka, 2003). Insgesamt lässt sich also festhalten, dass das Cluster aus vmPFC, ACC, vBG und SGC sowohl an Belohnung, als auch an Motivation beteiligt ist, mentale Prozesse, welche zusammen zielgerichtetes Verhalten ermöglichen.

Des Weiteren weisen viele Studien, aber auch die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass die oben genannten Hirnregionen an der Regulierung emotionaler Prozesse beteiligt sind. Daher könnte das aus diesen Regionen gebildete Cluster essentiell für die kognitive Modulation von Affekten (also der Fähigkeit, insbesondere negative Emotionen zu kontrollieren und neu zu bewerten) sein. Dies wird durch die Annahme bestätigt, dass insbesondere der ACC an emotionaler Selbstkontrolle und

Problemlösung beteiligt ist und somit intelligentes Verhalten erst ermöglicht (Allman, Hakeem, Erwin, Nimchinsky, & Hof, 2001). Andere Studien implizieren die Rolle des SGC bei der Aufrechterhaltung emotionalen Gleichgewichts (Mayberg et al., 1999). Drevets et al., (2008) betonen ebenfalls die Rolle des SGC in der Regulation von Laune und emotionalem Verhalten.

Zusammenfassend nimmt das heterogene Cluster aus vmPFC, SGC, ACC und ventralen Basalganglien höchstwahrscheinlich innerhalb des eSAD die Rolle des Vermittlers zwischen Emotion und exekutiven Prozessen ein. Somit ist dieses Cluster wesentlich an Belohnung, Motivation und Emotionsregulation beteiligt. Diese Funktionen ermöglichen zusammen ein erfolgreiches (emotionales) Verhalten.

## **4.6 Veränderte Konnektivität des eSAD bei Depressionen**

Um zu untersuchen ob und inwieweit das oben besprochene eSAD bei Patienten mit Depressionen eine veränderte Konnektivität aufweist, wurde die *Resting State* Konnektivität zwischen Patienten mit MDD und gesunden Kontrollen verglichen. Zum einen zeigte sich bei depressiven Probanden eine Hyperkonnektivität innerhalb des eSAD Netzwerkes. Zudem konnten vier Hirnregionen identifiziert werden, welche mit dem eSAD robust veränderte Konnektivität aufweisen. Einerseits der mediale Lobus parietalis superior (mSPL), welcher gesteigerte Konnektivität mit dem eSAD aufwies, andererseits der linke Gyrus frontalis inferior/ die inferiore frontale Übergangszone (IFG/IFJ), der rechte Lobus parietalis inferior (IPL), sowie der rechte Gyrus frontalis inferior (IFG), welche bei Patienten mit MDD eine verminderte Konnektivität mit dem eSAD zeigten.

### **4.6.1 Ruminationen und affektiv-introspektive Gedanken**

Wie schon oben erwähnt konnte eine signifikante Hyperkonnektivität der eSAD Regionen bei Patienten mit MDD festgestellt werden. Die Konnektivität der eSAD Regionen war also bei Depressiven intensiver ausgeprägt, als es bei gesunden Kontrollen der Fall war. Hierbei ist zu erwähnen, dass die einzelnen Hyperkonnektivitäten zwischen zwei eSAD Regionen nur dann signifikant waren, wenn man die unkorrigierten Daten betrachtet. Demnach scheinen nicht einzelne Verbindungen innerhalb des eSAD ausschlaggebend für diese Hyperkonnektivität bei Depressiven zu sein, sondern vielmehr eine generelle (globale) verstärkte

Konnektivität aller eSAD Regionen. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass bei depressiven Patienten eine erhöhte Konnektivität innerhalb des DMN besteht (Kaiser et al., 2015) Auch Perrin et al. (2012) gehen laut "Hyperkonnektivitäts-Hypothese" bei Depressionen von einer verstärkten Konnektivität innerhalb des frontalen Cortex (welcher verschiedene eSAD Regionen enthält) aus und beschreiben die operative Therapie, die diese Verbindungen unterbricht, um Symptome zu reduzieren. Auch Liston et al. (2014) sehen die Hyperkonnektivität des DMN als Angriffspunkt für die moderne Therapie der Depression. In einer weiteren Studie untersuchten Greicius et al. (2007) die *Resting State*-Konnektivität innerhalb des *Default Mode* und zeigten, dass vor allem die Konnektivität des SGC, aber auch des Precuneus (beides eSAD Regionen) gesteigert ist, wenn man Depressive mit gesunden Kontrollen vergleicht. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass der dmPFC bei Probanden mit Depressionen eine vergleichsweise höhere Konnektivität mit dem DMN aufweist (Sheline, Price, Yan, & Mintun, 2010). Diese gesteigerte Konnektivität innerhalb des eSAD bei Depressionen, die in der Literatur gefunden werden konnte, passt somit recht gut zu der hier gefundenen gesteigerten Konnektivität innerhalb des eSAD. Aus dieser Hyperkonnektivität könnte man schließen, dass bei Patienten mit MDD scheinbar eine stärkere Verknüpfung von emotionalen und sozialen Prozessen vorliegt. Eine Studie von Schilbach et al. (2014) unterstützt diese Annahme. Sie beschreibt eine signifikante Hyperkonnektivität in dem sogenannten introspektiv-sozial-affektivem Netzwerk bei depressiven Probanden. Gibbons (1986) hebt die Rolle von sozialen Vergleichen bei Depressionen hervor. Demnach bevorzugen depressive Patienten den Austausch mit Menschen, die ebenfalls negative Emotionen erleben. Auch Swallow et al. (1988) betonen den Zusammenhang zwischen sozialem Vergleich und Emotionen. Bei Patienten mit MDD sei der Vergleich mit anderen Individuen gestört und halte deshalb eine negative Selbsteinschätzung aufrecht (siehe auch Dagnan and Sandhu (1999); MacMahon and Jahoda (2008)). Auch das emotionale Erleben an sich scheint bei Patienten mit MDD verändert zu sein. So stellte Watkins (2004) fest, dass das ständige Beschäftigen mit den eigenen Emotionen und dem Analysieren der Ursachen für das eigene Befinden zu einer Verschlechterung des emotionalen Befindens beiträgt. In den Analysen zeigte sich, dass das eSAD stark mit Introspektion, Gedächtnis und Selbstreflektion assoziiert ist. Da das eSAD in MDD Patienten stärker gekoppelt ist, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass bei Depressiven solche Prozesse an Bedeutung gewinnen. In der Literatur wird häufig

beschrieben, dass bei Depressiven ein erhöhter Selbst-Focus, also eine höhere Tendenz, sich selbst zu reflektieren, vorliegt (Grimm et al., 2009; Pyszczynski, Holt, & Greenberg, 1987). Laut Rimes und Watkins (2005) sei ein besonders starker analytischer Fokus auf das "Selbst" ausschlaggebend für Gefühle der Wertlosigkeit bei depressiven Patienten, wohingegen dieses Gefühl sich verringert, wenn das Beschäftigen mit dem "Selbst" weniger analytisch erfolgt. Sowohl die stärkere Bedeutung von sozial-affektiven, als auch von introspektiven Prozessen bei Patienten mit MDD könnten die typische Symptome der Depression, wie zum Beispiel das "Gefangensein" in affektiv-introspektiven mentalen Zuständen, das Beziehen dieser sozial-affektiven Themen auf sich selbst und die ständige Beschäftigung mit Selbstreflektion (Nolen-Hoeksema et al., 2008; (Sheline et al., 2009)) erklären. Patienten mit MDD scheinen also stark selbstbezogen zu sein und nur schwer aus diesem Zustand herauszukommen.

Die Analysen dieser Arbeit zeigten zudem, dass der mediale Lobus parietalis superior (mSPL) bei Patienten mit MDD signifikant höhere Konnektivität mit dem eSAD aufweist, als dies bei gesunden Kontrollen der Fall ist. Die funktionelle Charakterisierung zeigte, dass diese Hirnregion im Wesentlichen mit expliziten Gedächtnisprozessen assoziiert ist. Hierzu siehe auch Wiggs et al. (1999). Auch Maguire et al. (1999) zeigten, dass einige Hirnregionen, welche mit Gedächtnis assoziiert werden können, mit der Area 7M (zytoarchitektonisches Areal, welches sich zum Teil auf den superioren parietalen Cortex projiziert) anatomische Konnektivität aufweisen. Dies unterstreicht die Involvierung dieser Hirnregion in Gedächtnisprozessen. Die erhöhte Konnektivität zwischen mSPL und eSAD könnte durch die gemeinsame Funktion erklärt werden, da in dieser Arbeit auch das eSAD mit Gedächtnisprozessen assoziiert wurde. Die Konnektivität könnte jedoch auch die für Depressionen typischen Ruminationen, also das ständige "Wiederkauen" von bestimmten Themen (Seegerstrom et al., 2000; Nolen-Hoeksema, 2000) erklären. Häufig kreisen die Gedanken der Patienten um immer wiederkehrende Themen, dabei werden häufig negative Ereignisse aus der Vergangenheit reflektiert (Snyder & White, 1982). Dieses Grübeln ist nicht nur ein Symptom der Depression, sondern scheint diese auch wiederum zu verstärken (Donaldson & Lam, 2004; Watkins, 2004).

Zusammenfassend könnte also die stärkere Konnektivität des eSAD in Patienten mit MDD, so wie die stärkere Kopplung dieses Netzwerkes mit dem mSPL, die für Depressionen typischen Ruminationen erklären. Demnach ist es möglich, dass diese Ergebnisse Erklärungen für das ständige Wiederkehren von selbstbezogenen affektiv-introspektiven und gedächtniszentrierten Gedanken bieten.

#### **4.6.2 Verminderte Konnektivität mit dem linken IFG/IFJ- Defizite in der Sprachkognition bei Patienten mit MDD?**

Weiterhin zeigte sich eine verminderte Konnektivität des eSAD mit dem linken Gyrus frontalis inferior/ der inferioren frontalen Übergangszone (IFG/IFJ). Genauer gesagt, zeigte sich bei Patienten mit MDD insgesamt eine stärkere negative Konnektivität mit den eSAD Regionen. Die funktionelle Charakterisierung ergab, dass diese Hirnregion vor allem mit Funktionen des Arbeitsgedächtnisses, als auch mit Sprachprozessen assoziiert ist. Hier waren es vor allem Studien zu Sprachkognition, semantischem Gedächtnis und Sprach-Arbeitsgedächtnis, welche zu Aktivität in dieser Hirnregion führen. Deshalb ist davon auszugehen, dass der linke IFG/ die linke IFJ nicht mit dem Sprachprozess an sich assoziiert ist, sondern vielmehr für das tiefe Sprachverständnis und sprachbezogene Gedächtnisprozesse von Bedeutung ist. So brachten beispielsweise Friederici et al. (2003) den linken IFG eher mit sprachassoziiertem Arbeitsgedächtnis in Verbindung als mit Sprachprozessen an sich. Auch Clos et al. (2013), welche die funktionelle Diversität der Area 44 untersuchten, fanden eine Involvierung der anterioren Cluster in Funktionen des Arbeitsgedächtnisses. Die anterioren Cluster seien zudem auch mit Sprachkognition und kognitiver Kontrolle assoziiert. Die Bedeutung der linken IFG für höhere Sprachfunktionen wurde auch von Thompson-Schill und Kollegen (1997) bestätigt. Sie fanden heraus, dass der linke IFG vor allem für das Selektieren von semantischem Wissen von Bedeutung ist. Eine verminderte Kopplung von eSAD und linkem IFG bei Depressiven könnte daher darauf hindeuten, dass bei starken selbstbezogenen Ruminationen (welche durch die erhöhte Konnektivität innerhalb des eSAD zurückzuführen sind) das Arbeitsgedächtnis sowie Sprachkognition schlechter genutzt werden können. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei depressiven Patienten zu viel Aufmerksamkeit auf soziale und emotionale Prozesse gelegen wird. Dass das Arbeitsgedächtnis bei Menschen mit MDD beeinträchtigt ist, ist in der Literatur bekannt (siehe Rose und Erbmeier, 2006; Joormann und Gotlib (2008)). Auch Pelosi et al. (2000) bestätigen, dass Depressionen mit einer gestörten Funktion des Arbeitsgedächtnis einhergehen. Über die

Beeinträchtigung von speziell sprachassoziiertem Arbeitsgedächtnis hingegen ist bisher wenig in der Literatur bekannt. Georgieff et al. (1998) beschreiben zwar eine verlangsamte Reaktion bei Depressiven in einem Experiment zu dieser Thematik, führen das Ergebnis jedoch auf die generelle psychomotorische Verlangsamung bei Depressionen zurück. Das schlechtere Abschneiden depressiver Probanden in Aufgaben zum verbalen Redefluss sei laut Fossati et al. (Fossati, Guillaume le, Ergis, & Allilaire, 2003) ebenfalls auf generelle Störungen der Exekutivfunktionen zurückzuführen. Es ist also nicht ganz klar, ob die Ergebnisse der Analyse tatsächlich eine Beeinträchtigung speziell der Sprachprozesse, wie Sprachkognition, suggerieren, oder ob dies nicht eher ein Effekt der generellen Defizite in Kognition und Ausführung von Aktionen ist. Klar ist jedoch, dass Depressionen mit einer Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses und zahlreicher kognitiver Funktionen einhergehen.

#### **4.6.3 Verminderte Konnektivität mit dem rechten IFG- Defizite der emotionalen Wahrnehmung?**

In den Analysen dieser Arbeit zeigte sich bei Depressiven eine stärkere negative Konnektivität von eSAD Netzwerk und rechten Gyrus frontalis inferior (IFG). In der funktionellen Charakterisierung zeigten sich außer Emotion keine signifikanten Funktionen, welche mit dieser Region assoziiert werden können. Bei Betrachtung der jeweiligen Studien zeigte sich, dass der rechte IFG vor allem an dem Erkennen und Bewerten visueller oder auditiver Emotionen beteiligt ist. Nakamura et al. (1999) assoziieren beispielsweise den rechten inferioren frontalen Cortex mit der Erkennung emotionaler Gesichter. Auch Nomura et al. (2003) fanden bei der Erkennung doppeldeutiger Gesichtsausdrücke Aktivität im rechten IFG. Zudem wird diese Hirnregion in der Literatur häufig mit der Bewertung emotionaler Akzente in Verbindung gebracht (Rota et al., 2009; Wildgruber, Ackermann, Kreifelts, & Ethofer, 2006). Weiterhin zeigten Kan et al. (2004) in einer Studie, dass depressive Probanden dazu tendieren, neutrale prosodische Stimuli negativer zu bewerten, als es bei gesunden Kontrollen der Fall ist. Darüber hinaus zeigte sich in Experimenten Aktivität im rechten IFG bei der Benennung von durch Musik hervorgerufenen Emotionen (Koelsch, Fritz, DY, Muller, & Friederici, 2006). Die verminderte Konnektivität dieser Region mit dem eSAD könnte darauf hinweisen, dass bei Depressionen eine Störung der Emotionserkennung vorliegt. Patienten mit MDD scheinen Emotionen in visuellen Reizen (wie Gesichter) oder auditiven Stimuli verändert wahrzunehmen. Vor allem Studien zur Gesichtererkennung zeigen Defizite in der Erkennung von Emotionen bei



depressiven Probanden (George et al., 1998; Mikhailova, Vladimirova, Iznak, Tsusulkovskaya, & Sushko, 1996). Beispielsweise betonten Leppanen et al. (2004), dass bei Depressiven und gesunden Kontrollen kein Unterschied in der Erkennung fröhlicher und trauriger Gesichter vorliegt. Jedoch sei die Erkennung neutraler Gesichter für Patienten mit MDD deutlich problematischer und häufig fehlerhaft. Raes und Kollegen (2006) gehen sogar davon aus, dass Ruminationen eine Ursache für den oft diskutierten negativen Bias bei der Gesichtserkennung bei Depressiven darstellen. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit wieder, da erhöhte Konnektivität innerhalb des eSAD scheinbar auch mit Ruminationen einhergeht.

Zusammenfassend liefert die verminderte Kopplung von eSAD und dem rechtem IFG Hinweise darauf, warum Emotionen in visuellen oder auditiven Reizen von Depressiven schlechter erkannt werden können. Scheinbar ist dies umso problematischer, je mehr die Patienten auf ihre eigenen Emotionen fixiert sind.

#### **4.6.4 Verminderte Konnektivität mit dem rechten IPL- Hinweis auf kognitive Defizite?**

Bei Patienten mit MDD zeigte sich in den Analysen unter anderem eine verminderte Konnektivität des eSAD mit dem rechten Lobus parietalis inferior (IPL), welche vor allem durch eine stärkere negative Konnektivität hervorgerufen wird. In der funktionellen Charakterisierung wurde diese Hirnregion wesentlich mit Aufmerksamkeitsprozessen wie der Inhibition motorischer Reaktionen, so wie mit Arbeitsgedächtnis und Kognition assoziiert. In der Literatur wurde der inferiore Parietallappen häufig mit räumlicher Vorstellung und räumlicher Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht (Gottlieb, 2007; Mattingley, Husain, Rorden, Kennard, & Driver, 1998). Gottlieb et al. (2007) betrachteten zudem einen Teil dieser Region als Vermittler zwischen Wahrnehmung, Exekution und Kognition. Zudem wird der rechte IPL in der Literatur häufig mit der Inhibition von motorischen Aktionen assoziiert (Garavan, Ross, & Stein, 1999), aber auch in den Funktionen des Arbeitsgedächtnis scheint diese Hirnregion involviert zu sein (LaBar, Gitelman, Parrish, & Mesulam, 1999).

Betrachtet man das Ergebnis, dass der rechte IPL in den Analysen verminderte Konnektivität mit dem eSAD aufwies, so liegt die Vermutung nahe, dass bei Patienten mit MDD solche Hirnregionen, welche Aufmerksamkeit und Kognition vermitteln, mit dem eSAD vermindert interagieren. In der Literatur wird häufig von einer verminderten

Aktivität des exekutiven Netzwerkes bei Depressionen gesprochen. So berichten Maletic et al. (2007) in einem Review von Hypoaktivität des dorsalen Kognitiv-/Exekutivnetzwerks (zu dem unter anderem der dorsale ACC gehört) bei Patienten mit MDD. Zudem sei bei ihnen auch die Konnektivität zum integrativen Cortex (zu dem auch der mediale mPFC gehört) gestört. Eventuell bedeutet dies, dass Patienten, bei denen das eSAD besonders starke Aktivität aufweist, weniger auf kognitive Fähigkeiten zurückgreifen können. Auch die Aufmerksamkeit und Ausführung von Aktionen könnten demnach bei depressiven Patienten stark eingeschränkt sein. In der Literatur konnte diese Annahme bestätigt werden, da MDD Patienten häufig kognitive Defizite aufweisen (Austin, Mitchell, & Goodwin, 2001). So ist bei depressiven Patienten beispielsweise häufig die Fähigkeit Entscheidungen zu treffen, beeinträchtigt. Murphy et al. (2001) forderten Probanden in ihrer Studie auf, durch das Wetten auf Entscheidungen in einem Spiel so viele Punkte wie möglich zu sammeln. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass depressive Patienten für ihre Entscheidungen deutlich länger brauchen, als dies bei gesunden Kontrollen der Fall war. Zudem erlangten sie bei dem Wettspiel auch deutlich weniger Punkte. Somit wird die Annahme, dass depressive Patienten deutliche Defizite in kognitiven und exekutiven Funktionen aufweisen, weiter unterstützt. Dass das Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit MDD beeinträchtigt ist, konnte in einer Studie von Rose und Erbmeier (2006) gezeigt werden. Demnach schnitten depressive Probanden langsamer und insgesamt schlechter in *n-back* Tests (psychologischer Test, bei dem nach Darbietung eines Reizes, dessen Schritte vorher schon einmal aufgezeigt wurden, reagiert werden soll) ab. Auch Harvey et al. (2004) beschrieben, dass depressive Probanden im *n-back* Test wesentlich schlechter als gesunde Probanden waren. In den ebenfalls durchgeführten *Stroop-Tests* (Test, bei dem die Farbe des geschriebenen Farbwortes genannt werden soll) zeigte sich, dass zudem die Fähigkeit zur Inhibition motorischer Reaktionen bei Patienten deutlich verringert sei. Demnach gehen die Autoren von weitreichenden Störungen der exekutiven Funktionen aus.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die verminderte Konnektivität des eSAD mit dem rechten IPL bei Depressiven ein Hinweis darauf ist, dass Patienten, die stark mit introspektiv-affektiven Gedanken beschäftigt sind, erhebliche Defizite in Kognition, Exekution und Aufmerksamkeit aufweisen. Es scheint somit, als könne man das Konzept DMN mit all seinen Funktionen solchen Hirnregionen, welche Kognition

und Exekution vermitteln, direkt entgegensetzen und beide als antagonistische Konzepte betrachten, welche vollkommen verschiedenartige Prozesse vermitteln (dazu später mehr).

#### **4.6.5 Korrelation mit dem Hamilton- Score**

Obwohl in den Analysen Depressionen mit einer Hyperkonnektivität des eSAD einhergehen, konnte in dieser Arbeit interessanterweise keine Korrelation zwischen Symptomintensität und globaler Konnektivitätsstärke gefunden werden. Scheinbar führt eine Zunahme der Symptomintensität nicht automatisch auch zu einem weiteren Anstieg der generellen Konnektivität im eSAD. Es scheint somit keinen direkten linearen Zusammenhang zu geben.

So zeigte sich erst bei Betrachtung der individuellen Konnektivitäten ein signifikanter Zusammenhang zwischen Konnektivitätsstärke und *Hamilton-Score*. Hier waren es vor allem die Konnektivitäten mehrerer eSAD Regionen mit den rechten BG, welche stark positiv mit dem *Hamilton-Score* korrelierten. Je ausgeprägter die Konnektivität der eSAD Regionen mit den rechten BG, desto stärker waren die Symptome. Diese Ergebnisse lassen sich gut in Einklang mit einer generellen Hyperkonnektivität innerhalb des eSAD bei Depressionen bringen. Allerdings scheinen die einzelnen Konnektivitäten nicht ausschlaggebend genug zu sein, als dass sie die Korrelation zwischen Symptomintensität und globaler Konnektivitätsstärke bestimmen könnten. Weiterhin ergaben die Analysen, dass je weniger stark die Konnektivität zwischen IFG der rechten Seite (welcher nicht Teil des eSAD ist) und linken BG war, desto höher war die Symptomstärke. Auch dies passt zur Annahme, dass bei Depressiven das eSAD verminderte Konnektivität zum rechten IFG aufweist. Je ausgeprägter diese Störung in der Konnektivität ist, desto ausgeprägter also die Symptome.

Dass die Symptomstärke vor allem mit der Konnektivität der Basalganglien korreliert, könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Interaktion mit den Basalganglien bei der Depression bzw. der Intensität der Depression eine wichtigere Rolle spielt, als bisher angenommen. In der Literatur werden klassischerweise vor allem kortikale Strukturen wie der SGC, ACC und PCC im Zusammenhang mit der Depression diskutiert (Hamani et al., 2011; Orosz et al., 2012). In der Literatur gibt es aber auch einige Hinweise darauf, dass die Basalganglien bei depressiven Erkrankungen beeinträchtigt sind. So

beschreiben Husain et al. (1991), dass bei depressiven Probanden die Größe des Putamens (welches Teil der Basalganglien ist) signifikant geringer ist, als dies bei gesunden Kontrollen der Fall ist. Zudem gibt es bereits vereinzelt Hinweise darauf, dass die Verbindungen zwischen Basalganglien und Kortex für die Pathogenese der Depression von Bedeutung ist. So verzeichnen Marchand et al. (2012) eine reduzierte Konnektivität zwischen dieser Verbindung in Patienten mit MDD. Allerdings wird hier von einer reduzierten Konnektivität gesprochen, wohingegen in dieser Arbeit eher eine erhöhte Konnektivität gefunden wurde. Es bleibt also weiterhin offen, inwieweit genau die Basalganglien an der Pathogenese der Depression beteiligt sind.

#### **4.6.6 Antagonismus der mentalen Prozesse**

In den Analysen konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit MDD einerseits die Konnektivität innerhalb des eSAD, so wie die Konnektivität zwischen eSAD und mSPL gesteigert ist. Diese Ergebnisse könnten das Korrelat der für Depressionen typischen Ruminationen darstellen. Andererseits zeigte die Analyse, dass die Konnektivität des eSAD zum rechten IPL und IFG, sowie zum linken IFG/IFJ verringert ist. Diese Hirnregionen scheinen vor allem für extern gerichtete Aufmerksamkeitsprozesse von Bedeutung zu sein.

Betrachtet man beide Aspekte, so scheint es, als gäbe es bei Patienten mit Depressionen eine stärkere Gegensätzlichkeit zwischen intern und extern gerichteter Aufmerksamkeit. Es besteht also ein größerer Antagonismus von sozial-affektiven introspektiven Hirnregionen einerseits und andererseits solchen Hirnregionen, welche Aufmerksamkeitsprozesse, Exekution, Arbeitsgedächtnis, Kognition und Emotionserkennung vermitteln, als dies bei gesunden Kontrollen der Fall ist. Zumindest gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass exekutive Netzwerke bei Depressionen verminderte Aktivität aufweisen (Maletic et al., 2007), während für das *Default Mode* häufig eine gesteigerte interne Konnektivität beschrieben wird (Menon, 2011). Eventuell bedeutet der stärkere Antagonismus beider Prozesse, dass Patienten mit Depressionen eine verringerte Fähigkeit besitzen, flexibel zwischen diesen unterschiedlichen Prozessen zu wechseln. Demnach scheint es, als seien Patienten mit MDD gefangen in Gedanken über sich selbst, ihren Emotionen und Lebensereignisse. Dieser starke Selbstbezug und auch die Ruminationen verhindern die adäquate Nutzung von Kognitiv- und Exekutionsfunktionen, sodass Defizite in

zahlreichen kognitiven Prozessen und in der Aufmerksamkeit daraus resultieren (Sheline et al.2010; Joormann und Gotlib 2008).

## 5 Schlussfolgerung

In dieser Dissertation wurde ein erweitertes Konzept des sozial-affektiven Default (SAD) Netzwerk herausgearbeitet. Dieses erweiterte sozial-affektive *Default* (eSAD) Netzwerk ist charakterisiert durch i) Regionen, welche Teil des *Default Mode* Netzwerk sind und zusätzlich entweder an sozialer Kognition oder emotionalen Prozessen beteiligt sind, ii) Hirnregionen welche robust mit solchen Regionen funktionelle Konnektivität aufweisen.

Die Funktionen der einzelnen Cluster weisen darauf hin, dass das eSAD im Wesentlichen wichtige mentale Prozesse und Gedankengänge fördert, welche im Alltag immer wieder aufkommen, wenn man den Gedanken freien Lauf lässt und die Aufmerksamkeit somit auf keine bestimmte Aufgabe oder auf ein bestimmtes Objekt gerichtet ist. Diese aufkommenden Gedanken thematisieren vor allem soziale und emotionale Inhalte. Dabei spielt vor allem das Denken und Reflektieren über sich selbst eine wichtige Rolle, wie auch das Denken über andere Personen. Dies kann zum Beispiel in Form von Vergleichen der eigenen Person mit Personen aus dem Umfeld geschehen. Aber auch das Denken über soziale Beziehungen, so wie das Zuschreiben mentaler Zustände zu den Personen aus dem Umfeld sind Inhalte, welche das eSAD vermittelt. Des Weiteren stehen auch die Reflektion der Vergangenheit und das Planen der Zukunft im Mittelpunkt dieser frei schweifenden Gedanken. Gewissermaßen ist das eSAD somit ein wichtiges Netzwerk an Hirnregionen, welche an dem Denken über das eigene Selbst- und Lebenskonzept beteiligt sind. Das sich Beschäftigen mit dieser Art von Themen könnte eine wichtige Voraussetzung für das Erlernen der erfolgreichen Bewältigung von (sozialen) Alltagssituationen sein, indem immer wieder Geschehnisse reflektiert und neu bewertet werden. Der Aspekt, dass das eSAD auch an Motivation, Belohnung und Emotion beteiligt ist, weist zudem darauf hin, dass dieses Netzwerk unabdingbar ist, um Ziele und Pläne zu verwirklichen.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das eSAD bei Patienten mit Depressionen stärker gekoppelt ist, als es bei gesunden Kontrollen der Fall ist. Man könnte daraus ableiten, dass diese stärkere Konnektivität zu besserer Kompetenz im Verwirklichen von Plänen und Zielen führt. Jedoch ist dem nicht so, denn bei Patienten

mit Depressionen scheint diese Fähigkeit eher gering ausgeprägt zu sein. Man könnte die Ergebnisse vielmehr so interpretieren, als führe die starke Kopplung der eSAD Regionen zu einem Kreisen der Gedanken um die Emotionen und die soziale Umwelt der Patienten, welches über ein gesundes Maß weit hinausgeht. Dies könnte auch erklären, warum Patienten mit Depressionen häufig zum Grübeln über sich selbst und zur Reflektion vergangener Ereignisse neigen. Depressive Patienten sind somit in ihrer Introspektion gefangen, sodass ein normaler Umgang mit Emotion und sozialem Erleben nicht mehr möglich scheint.

Diese Arbeit konnte weiterhin zeigen, dass das eSAD bei depressiven Patienten geringere Konnektivität mit Hirnregionen aufweist, welche kognitive Funktionen und Aufmerksamkeitsprozesse vermitteln. Diese Veränderungen bei Patienten mit MDD gehen häufig mit kognitiven Defiziten einher. Die Ergebnisse der Arbeit weisen somit darauf hin, dass es einen stärkeren Antagonismus zwischen introspektiven, affektiven Prozessen und extern orientierten kognitiven Prozessen bei solchen Patienten gibt. Somit scheint es, als fehle Depressiven die Fähigkeit, flexibel zwischen externen Prozessen (Aufmerksamkeit und Kognition) und intern gerichteten Gedanken zu wechseln. Während sie also stark mit intern gerichteten Gedankengängen beschäftigt sind und sich stark auf diese Inhalte konzentrieren, fehlt ihnen gewissermaßen die Energie, sich externen Prozessen zu widmen, die ihrerseits ebenfalls viel Aufmerksamkeit und Konzentration fordern.

Die Erkenntnis darüber, dass eine gestörte Konnektivität des eSAD mit anderen Hirnregionen bei Depressionen vorliegt, bietet Hilfe beim Verstehen solch einer komplexen psychiatrischen Erkrankung. Eventuell geben uns diese Ergebnisse Hinweise auf die Ursache der depressiven Symptome. Zumindest könnten so einige von ihnen erklärt werden. Darüber hinaus kann das Verständnis über die veränderte Konnektivität zwischen eSAD und anderen Hirnregionen bei Depressionen eventuell Ansätze für Therapiemöglichkeiten bieten, in denen versucht wird, die normale Konnektivität zwischen genau diesen Hirnregionen wieder herzustellen. So könnte beispielsweise die Elektrokrampftherapie (welche ja gewissermaßen die Hyperkonnektivitäten zwischen Hirnregionen vermindert, die mit affektiven Störungen in Verbindung gebracht werden, siehe Perrin et al. (2012)) mit diesem Wissen in Zukunft weiterentwickelt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Acton, P. D., & Friston, K. J. (1998). Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med*, 25(7), 663-667.
- Adams, R. B., Jr., Rule, N. O., Franklin, R. G., Jr., Wang, E., Stevenson, M. T., Yoshikawa, S., . . . Ambady, N. (2010). Cross-cultural reading the mind in the eyes: an fMRI investigation. *J Cogn Neurosci*, 22(1), 97-108. doi: 10.1162/jocn.2009.21187
- Adolphs, R., Cahill, L., Schul, R., & Babinsky, R. (1997). Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learn Mem*, 4(3), 291-300.
- Allman, J. M., Hakeem, A., Erwin, J. M., Nimchinsky, E., & Hof, P. (2001). The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann N Y Acad Sci*, 935, 107-117.
- Amft, M., Bzdok, D., Laird, A. R., Fox, P. T., Schilbach, L., & Eickhoff, S. B. (2014). Definition and characterization of an extended social-affective default network. *Brain Struct Funct*. doi: 10.1007/s00429-013-0698-0
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*, 7(4), 268-277. doi: 10.1038/nrn1884
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Huang, C., & Buckner, R. L. (2010). Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *J Neurophysiol*, 104(1), 322-335. doi: 10.1152/jn.00830.2009
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, 65(4), 550-562. doi: 10.1016/j.neuron.2010.02.005
- Ashburner, John, and K. Friston. "Rigid body registration." (2004): 653-632.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Atique, B., Erb, M., Gharabaghi, A., Grodd, W., & Anders, S. (2011). Task-specific activity and connectivity within the mentalizing network during emotion and intention mentalizing. *Neuroimage*, 55(4), 1899-1911. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.036
- Austin, M. P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry*, 178, 200-206.
- Baas, D., Aleman, A., & Kahn, R. S. (2004). Lateralization of amygdala activation: a systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Res Brain Res Rev*, 45(2), 96-103. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.02.004
- Bar, M. (2007). The proactive brain: using analogies and associations to generate predictions. *Trends Cogn Sci*, 11(7), 280-289. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.005
- Bertalanffy, Ludwig. "An outline of general system theory." (1950).
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Cox, R. W., Rao, S. M., & Prieto, T. (1997). Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 17(1), 353-362.



- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 19(12), 2767-2796. doi: 10.1093/cercor/bhp055
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1124, 1-38. doi: 10.1196/annals.1440.011
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci*, 11(2), 49-57. doi: 10.1016/j.tics.2006.11.004
- Buckner, R. L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F. M., Liu, H., Hedden, T., . . . Johnson, K. A. (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 29(6), 1860-1873. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009
- Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35(4), 625-641.
- Bush, G., Vogt, B. A., Holmes, J., Dale, A. M., Greve, D., Jenike, M. A., & Rosen, B. R. (2002). Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(1), 523-528. doi: 10.1073/pnas.012470999
- Bzdok, D., Laird, A. R., Zilles, K., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2013). An investigation of the structural, connectional, and functional subspecialization in the human amygdala. *Hum Brain Mapp*, 34(12), 3247-3266. doi: 10.1002/hbm.22138
- Bzdok, D., Langner, R., Schilbach, L., Engemann, D. A., Laird, A. R., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2013). Segregation of the human medial prefrontal cortex in social cognition. *Front Hum Neurosci*, 7, 232. doi: 10.3389/fnhum.2013.00232
- Bzdok, D., Langner, R., Schilbach, L., Jakobs, O., Roski, C., Caspers, S., . . . Eickhoff, S. B. (2013). Characterization of the temporo-parietal junction by combining data-driven parcellation, complementary connectivity analyses, and functional decoding. *Neuroimage*, 81, 381-392. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.046
- Bzdok, D., Schilbach, L., Vogeley, K., Schneider, K., Laird, A. R., Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2012). Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. *Brain Struct Funct*, 217(4), 783-796. doi: 10.1007/s00429-012-0380-y
- Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., & Zilles, K. (2006). The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage*, 33(2), 430-448. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.06.054
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(Pt 3), 564-583. doi: 10.1093/brain/awl004
- Cieslik, E. C., Zilles, K., Caspers, S., Roski, C., Kellermann, T. S., Jakobs, O., . . . Eickhoff, S. B. (2013). Is there "one" DLPFC in cognitive action control? Evidence for heterogeneity from co-activation-based parcellation. *Cereb Cortex*, 23(11), 2677-2689. doi: 10.1093/cercor/bhs256
- Clos, M., Amunts, K., Laird, A. R., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2013). Tackling the multifunctional nature of Broca's region meta-analytically: co-activation-based parcellation of area 44. *Neuroimage*, 83, 174-188. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.041
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 3(3), 201-215. doi: 10.1038/nrn755

- Dagnan, D., & Sandhu, S. (1999). Social comparison, self-esteem and depression in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*, 43 ( Pt 5), 372-379.
- Decety, J., & Lamm, C. (2007). The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist*, 13(6), 580-593. doi: 10.1177/1073858407304654
- Delaveau, P., Jabourian, M., Lemogne, C., Guionnet, S., Bergouignan, L., & Fossati, P. (2011). Brain effects of antidepressants in major depression: a meta-analysis of emotional processing studies. *J Affect Disord*, 130(1-2), 66-74. doi: 10.1016/j.jad.2010.09.032
- Dimaggio, G., Lysaker, P. H., Carcione, A., Nicolo, G., & Semerari, A. (2008). Know yourself and you shall know the other... to a certain extent: multiple paths of influence of self-reflection on mindreading. *Conscious Cogn*, 17(3), 778-789. doi: 10.1016/j.concog.2008.02.005
- Donaldson, C., & Lam, D. (2004). Rumination, mood and social problem-solving in major depression. *Psychol Med*, 34(7), 1309-1318.
- Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, 213(1-2), 93-118. doi: 10.1007/s00429-008-0189-x
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage*, 59(3), 2349-2361. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.017
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Roski, C., Caspers, S., Zilles, K., & Fox, P. T. (2011). Co-activation patterns distinguish cortical modules, their connectivity and functional differentiation. *Neuroimage*, 57(3), 938-949. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.021
- Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Grefkes, C., Wang, L. E., Zilles, K., & Fox, P. T. (2009). Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Hum Brain Mapp*, 30(9), 2907-2926. doi: 10.1002/hbm.20718
- Elliott, R., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci*, 20(16), 6159-6165.
- Ferrenberg, A. M., & Swendsen, R. H. (1989). Optimized Monte Carlo data analysis. *Phys Rev Lett*, 63(12), 1195-1198.
- Forbes, C. E., & Grafman, J. (2010). The role of the human prefrontal cortex in social cognition and moral judgment. *Annu Rev Neurosci*, 33, 299-324. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153230
- Forgy, E. W. (1965). Cluster analysis of multivariate data : efficiency versus interpretability of classifications. *Biometrics*, 21, 768-769.
- Fossati, P., Guillaume le, B., Ergis, A. M., & Allilaire, J. F. (2003). Qualitative analysis of verbal fluency in depression. *Psychiatry Res*, 117(1), 17-24.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(27), 9673-9678. doi: 10.1073/pnas.0504136102

- Fransson, P., & Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*, 42(3), 1178-1184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.059
- Friederici, A. D. (2011). The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiol Rev*, 91(4), 1357-1392. doi: 10.1152/physrev.00006.2011
- Friederici, A. D., Ruschemeyer, S. A., Hahne, A., & Fiebach, C. J. (2003). The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: localizing syntactic and semantic processes. *Cereb Cortex*, 13(2), 170-177.
- Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(14), 8301-8306.
- George, M. S., Huggins, T., McDermet, W., Parekh, P. I., Rubinow, D., & Post, R. M. (1998). Abnormal facial emotion recognition in depression: serial testing in an ultra-rapid-cycling patient. *Behav Modif*, 22(2), 192-204.
- Georgieff, N., Dominey, P. F., Michel, F., Marie-cardine, M., & Dalery, J. (1998). Semantic priming in major depressive state. *Psychiatry Res*, 78(1-2), 29-44.
- Gibbons, F. X. (1986). Social comparison and depression: company's effect on misery. *J Pers Soc Psychol*, 51(1), 140-148.
- Gottlieb, J. (2007). From thought to action: the parietal cortex as a bridge between perception, action, and cognition. *Neuron*, 53(1), 9-16. doi: 10.1016/j.neuron.2006.12.009
- Grabenhorst, F., Rolls, E. T., Parris, B. A., & d'Souza, A. A. (2010). How the brain represents the reward value of fat in the mouth. *Cereb Cortex*, 20(5), 1082-1091. doi: 10.1093/cercor/bhp169
- Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., . . . Schatzberg, A. F. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*, 62(5), 429-437. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.020
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (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. doi: 10.1073/pnas.0135058100
- Grimm, S., Ernst, J., Boesiger, P., Schuepbach, D., Hell, D., Boeker, H., & Northoff, G. (2009). Increased self-focus in major depressive disorder is related to neural abnormalities in subcortical-cortical midline structures. *Hum Brain Mapp*, 30(8), 2617-2627. doi: 10.1002/hbm.20693
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(7), 4259-4264. doi: 10.1073/pnas.071043098
- Gusnard, D. A., Raichle, M. E., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2(10), 685-694. doi: 10.1038/35094500
- Hamani, C., Mayberg, H., Stone, S., Laxton, A., Haber, S., & Lozano, A. M. (2011). The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biol Psychiatry*, 69(4), 301-308. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.09.034
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.

- Hartigan, J. A., & Wong, M. A. (1979). Algorithm AS 136: A k-means clustering algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*, 28(1), 100-108.
- Harvey, P. O., Le Bastard, G., Pochon, J. B., Levy, R., Allilaire, J. F., Dubois, B., & Fossati, P. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *J Psychiatr Res*, 38(6), 567-576. doi: 10.1016/j.jpsychires.2004.03.003
- Hui, K. K., Marina, O., Claunch, J. D., Nixon, E. E., Fang, J., Liu, J., . . . Rosen, B. R. (2009). Acupuncture mobilizes the brain's default mode and its anti-correlated network in healthy subjects. *Brain Res*, 1287, 84-103. doi: 10.1016/j.brainres.2009.06.061
- Husain, M. M., McDonald, W. M., Doraiswamy, P. M., Figiel, G. S., Na, C., Escalona, P. R., . . . Krishnan, K. R. (1991). A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res*, 40(2), 95-99.
- Iacoboni, M., Lieberman, M. D., Knowlton, B. J., Molnar-Szakacs, I., Moritz, M., Throop, C. J., & Fiske, A. P. (2004). Watching social interactions produces dorsomedial prefrontal and medial parietal BOLD fMRI signal increases compared to a resting baseline. *Neuroimage*, 21(3), 1167-1173. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.11.013
- Jakobs, O., Langner, R., Caspers, S., Roski, C., Cieslik, E. C., Zilles, K., . . . Eickhoff, S. B. (2012). Across-study and within-subject functional connectivity of a right temporo-parietal junction subregion involved in stimulus-context integration. *Neuroimage*, 60(4), 2389-2398. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.037
- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Wilder, L. S., Pipe, J. G., Heiserman, J. E., & Prigatano, G. P. (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain*, 125(Pt 8), 1808-1814.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2008). Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material. *J Abnorm Psychol*, 117(1), 182-192. doi: 10.1037/0021-843X.117.1.182
- Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 603-611. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0071
- Kashdan, Todd B., and John E. Roberts. "Social anxiety, depressive symptoms, and post-event rumination: Affective consequences and social contextual influences." *Journal of Anxiety Disorders* 21.3 (2007): 284-301.
- Knesevich, J. W., Biggs, J. T., Clayton, P. J., & Ziegler, V. E. (1977). Validity of the Hamilton Rating Scale for depression. *Br J Psychiatry*, 131, 49-52.
- Koelsch, S., Fritz, T., DY, V. C., Muller, K., & Friederici, A. D. (2006). Investigating emotion with music: an fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 27(3), 239-250. doi: 10.1002/hbm.20180
- LaBar, K. S., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. (1999). Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: a functional MRI comparison within subjects. *Neuroimage*, 10(6), 695-704. doi: 10.1006/nimg.1999.0503
- Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Fox, P. M., Uecker, A. M., Ray, K. L., Saenz, J. J., Jr., . . . Fox, P. T. (2011). The BrainMap strategy for standardization, sharing, and meta-analysis of neuroimaging data. *BMC Res Notes*, 4, 349. doi: 10.1186/1756-0500-4-349

- Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Li, K., Robin, D. A., Glahn, D. C., & Fox, P. T. (2009). Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling. *J Neurosci*, 29(46), 14496-14505. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4004-09.2009
- Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2013). Sustaining attention to simple tasks: a meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychol Bull*, 139(4), 870-900. doi: 10.1037/a0030694
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 23, 155-184. doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.155
- Leppanen, J. M., Milders, M., Bell, J. S., Terriere, E., & Hietanen, J. K. (2004). Depression biases the recognition of emotionally neutral faces. *Psychiatry Res*, 128(2), 123-133. doi: 10.1016/j.psychres.2004.05.020
- Liston, C., Chen, A. C., Zebley, B. D., Drysdale, A. T., Gordon, R., Leuchter, B., . . . Dubin, M. J. (2014). Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiatry*, 76(7), 517-526. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.01.023
- Liu, X., Powell, D. K., Wang, H., Gold, B. T., Corbly, C. R., & Joseph, J. E. (2007). Functional dissociation in frontal and striatal areas for processing of positive and negative reward information. *J Neurosci*, 27(17), 4587-4597. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5227-06.2007
- Lombardo, M. V., Chakrabarti, B., Bullmore, E. T., Wheelwright, S. J., Sadek, S. A., Suckling, J., . . . Baron-Cohen, S. (2010). Shared neural circuits for mentalizing about the self and others. *J Cogn Neurosci*, 22(7), 1623-1635. doi: 10.1162/jocn.2009.21287
- MacMahon, P., & Jahoda, A. (2008). Social comparison and depression: people with mild and moderate intellectual disabilities. *Am J Ment Retard*, 113(4), 307-318. doi: 10.1352/0895-8017(2008)113[307:SCADPW]2.0.CO;2
- Maguire, E. A., Frith, C. D., & Morris, R. G. (1999). The functional neuroanatomy of comprehension and memory: the importance of prior knowledge. *Brain*, 122 ( Pt 10), 1839-1850.
- Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*, 61(12), 2030-2040. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x
- Mar, R. A. (2011). The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annu Rev Psychol*, 62, 103-134. doi: 10.1146/annurev-psych-120709-145406
- Marchand, W. R., Lee, J. N., Suchy, Y., Johnson, S., Thatcher, J., & Gale, P. (2012). Aberrant functional connectivity of cortico-basal ganglia circuits in major depression. *Neurosci Lett*, 514(1), 86-90. doi: 10.1016/j.neulet.2012.02.063
- Margulies, D. S., Vincent, J. L., Kelly, C., Lohmann, G., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., . . . Petrides, M. (2009). Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(47), 20069-20074. doi: 10.1073/pnas.0905314106
- Mars, R. B., Neubert, F. X., Noonan, M. P., Sallet, J., Toni, I., & Rushworth, M. F. (2012). On the relationship between the "default mode network" and the "social brain". *Front Hum Neurosci*, 6, 189. doi: 10.3389/fnhum.2012.00189
- Matsumoto, K., Suzuki, W., & Tanaka, K. (2003). Neuronal correlates of goal-based motor selection in the prefrontal cortex. *Science*, 301(5630), 229-232. doi: 10.1126/science.1084204

- Mattingley, J. B., Husain, M., Rorden, C., Kennard, C., & Driver, J. (1998). Motor role of human inferior parietal lobe revealed in unilateral neglect patients. *Nature*, 392(6672), 179-182. doi: 10.1038/32413
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., . . . Fox, P. T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 156(5), 675-682.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*, 15(10), 483-506. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.003
- Mikhailova, E. S., Vladimirova, T. V., Iznak, A. F., Tsusulkovskaya, E. J., & Sushko, N. V. (1996). Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry*, 40(8), 697-705. doi: 10.1016/0006-3223(96)00032-7
- Mitchell, J. P. (2008). Activity in right temporo-parietal junction is not selective for theory-of-mind. *Cereb Cortex*, 18(2), 262-271. doi: 10.1093/cercor/bhm051
- Mitchell, J. P., Macrae, C. N., & Banaji, M. R. (2006). Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron*, 50(4), 655-663. doi: 10.1016/j.neuron.2006.03.040
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, 370(9590), 851-858. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9
- Murphy, F. C., Rubinsztein, J. S., Michael, A., Rogers, R. D., Robbins, T. W., Paykel, E. S., & Sahakian, B. J. (2001). Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med*, 31(4), 679-693.
- Nakamura, K., Kawashima, R., Ito, K., Sugiura, M., Kato, T., Nakamura, A., . . . Kojima, S. (1999). Activation of the right inferior frontal cortex during assessment of facial emotion. *J Neurophysiol*, 82(3), 1610-1614.
- Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol*, 109(3), 504-511.
- Nolen-Hoeksema, Susan, Blair E. Wisco, and Sonja Lyubomirsky. "Rethinking rumination." *Perspectives on psychological science* 3.5 (2008): 400-424.
- Nomura, M., Iidaka, T., Kakehi, K., Tsukiura, T., Hasegawa, T., Maeda, Y., & Matsue, Y. (2003). Frontal lobe networks for effective processing of ambiguously expressed emotions in humans. *Neurosci Lett*, 348(2), 113-116.
- Orosz, A., Jann, K., Federspiel, A., Horn, H., Hofle, O., Dierks, T., . . . Walther, S. (2012). Reduced cerebral blood flow within the default-mode network and within total gray matter in major depression. *Brain Connect*, 2(6), 303-310. doi: 10.1089/brain.2012.0101
- Papathanassiou, D., Etard, O., Mellet, E., Zago, L., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2000). A common language network for comprehension and production: a contribution to the definition of language epicenters with PET. *Neuroimage*, 11(4), 347-357. doi: 10.1006/nimg.2000.0546
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*, 2(6), 417-424. doi: 10.1038/35077500

- Pelosi, L., Slade, T., Blumhardt, L. D., & Sharma, V. K. (2000). Working memory dysfunction in major depression: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol*, 111(9), 1531-1543.
- Perrin, J. S., Merz, S., Bennett, D. M., Currie, J., Steele, D. J., Reid, I. C., & Schwarzbauer, C. (2012). Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(14), 5464-5468. doi: 10.1073/pnas.1117206109
- Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, 14(2), 198-202. doi: 10.1016/j.conb.2004.03.015
- Pyszczynski, T., Holt, K., & Greenberg, J. (1987). Depression, self-focused attention, and expectancies for positive and negative future life events for self and others. *J Pers Soc Psychol*, 52(5), 994-1001.
- Qin, P., & Northoff, G. (2011). How is our self related to midline regions and the default-mode network? *Neuroimage*, 57(3), 1221-1233. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.028
- Raes, F., Hermans, D., & Williams, J. M. (2006). Negative bias in the perception of others' facial emotional expressions in major depression: the role of depressive rumination. *J Nerv Ment Dis*, 194(10), 796-799. doi: 10.1097/01.nmd.0000240187.80270.bb
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682. doi: 10.1073/pnas.98.2.676
- Reetz, K., Dogan, I., Rolfs, A., Binkofski, F., Schulz, J. B., Laird, A. R., . . . Eickhoff, S. B. (2012). Investigating function and connectivity of morphometric findings--exemplified on cerebellar atrophy in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Neuroimage*, 62(3), 1354-1366. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.05.058
- Rimes, K. A., & Watkins, E. (2005). The effects of self-focused rumination on global negative self-judgements in depression. *Behav Res Ther*, 43(12), 1673-1681. doi: 10.1016/j.brat.2004.12.002
- Rose, E. J., & Ebmeier, K. P. (2006). Pattern of impaired working memory during major depression. *J Affect Disord*, 90(2-3), 149-161. doi: 10.1016/j.jad.2005.11.003
- Rota, G., Sitaram, R., Veit, R., Erb, M., Weiskopf, N., Dogil, G., & Birbaumer, N. (2009). Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: the right inferior frontal gyrus and linguistic processing. *Hum Brain Mapp*, 30(5), 1605-1614. doi: 10.1002/hbm.20621
- Sabatinelli, D., Fortune, E. E., Li, Q., Siddiqui, A., Krafft, C., Oliver, W. T., . . . Jeffries, J. (2011). Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage*, 54(3), 2524-2533. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.011
- Sander, D., Grafman, J., & Zalla, T. (2003). The human amygdala: an evolved system for relevance detection. *Rev Neurosci*, 14(4), 303-316.
- Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Gerraty, R. T., Ruparel, K., Loughhead, J., Calkins, M. E., . . . Wolf, D. H. (2013). An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage*, 64, 240-256. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.052
- Saxe, R., & Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage*, 19(4), 1835-1842.
- Saxe, R., & Powell, L. J. (2006). It's the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychol Sci*, 17(8), 692-699. doi: 10.1111/j.1467-9280.2006.01768.x

- Schacter, D. L., Addis, D. R., & Buckner, R. L. (2007). Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci*, 8(9), 657-661. doi: 10.1038/nrn2213
- Scheperjans, F., Eickhoff, S. B., Homke, L., Mohlberg, H., Hermann, K., Amunts, K., & Zilles, K. (2008). Probabilistic maps, morphometry, and variability of cytoarchitectonic areas in the human superior parietal cortex. *Cereb Cortex*, 18(9), 2141-2157. doi: 10.1093/cercor/bhm241
- Scheperjans, F., Hermann, K., Eickhoff, S. B., Amunts, K., Schleicher, A., & Zilles, K. (2008). Observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human superior parietal cortex. *Cereb Cortex*, 18(4), 846-867. doi: 10.1093/cercor/bhm116
- Schilbach, L., Bzdok, D., Timmermans, B., Fox, P. T., Laird, A. R., Vogeley, K., & Eickhoff, S. B. (2012). Introspective minds: using ALE meta-analyses to study commonalities in the neural correlates of emotional processing, social & unconstrained cognition. *PLoS One*, 7(2), e30920. doi: 10.1371/journal.pone.0030920
- Schilbach, L., Eickhoff, S. B., Rotarska-Jagiela, A., Fink, G. R., & Vogeley, K. (2008). Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the "default system" of the brain. *Conscious Cogn*, 17(2), 457-467. doi: 10.1016/j.concog.2008.03.013
- Schilbach, L., Muller, V. I., Hoffstaedter, F., Clos, M., Goya-Maldonado, R., Gruber, O., & Eickhoff, S. B. (2014). Meta-analytically informed network analysis of resting state fMRI reveals hyperconnectivity in an introspective socio-affective network in depression. *PLoS One*, 9(4), e94973. doi: 10.1371/journal.pone.0094973
- Schilbach, L., Wilms, M., Eickhoff, S. B., Romanzetti, S., Tepest, R., Bente, G., . . . Vogeley, K. (2010). Minds made for sharing: initiating joint attention recruits reward-related neurocircuitry. *J Cogn Neurosci*, 22(12), 2702-2715. doi: 10.1162/jocn.2009.21401
- Schnell, K., Bluschke, S., Konradt, B., & Walter, H. (2011). Functional relations of empathy and mentalizing: an fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *Neuroimage*, 54(2), 1743-1754. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.024
- Schultz, W. (2006). Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol*, 57, 87-115. doi: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070229
- Seegerstrom, Suzanne C., et al. "Worry and rumination: Repetitive thought as a concomitant and predictor of negative mood." *Cognitive Therapy and Research* 24.6 (2000): 671-688.
- Seghier, M. L., & Price, C. J. (2012). Functional Heterogeneity within the Default Network during Semantic Processing and Speech Production. *Front Psychol*, 3, 281. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00281
- Sergerie, K., Chochol, C., & Armony, J. L. (2008). The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(4), 811-830. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.12.002
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., . . . Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(6), 1942-1947. doi: 10.1073/pnas.0812686106
- Sheline, Y. I., Price, J. L., Yan, Z., & Mintun, M. A. (2010). Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(24), 11020-11025. doi: 10.1073/pnas.1000446107



- Snyder, M., & White, P. (1982). Moods and memories: elation, depression, and the remembering of the events of one's life. *J Pers*, 50(2), 149-167.
- Sobocki, P., Jonsson, B., Angst, J., & Rehnberg, C. (2006). Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*, 9(2), 87-98.
- Sommer, I. E., Clos, M., Meijering, A. L., Diederer, K. M., & Eickhoff, S. B. (2012). Resting state functional connectivity in patients with chronic hallucinations. *PLoS One*, 7(9), e43516. doi: 10.1371/journal.pone.0043516
- Spreng, R. N., Mar, R. A., & Kim, A. S. (2009). The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci*, 21(3), 489-510. doi: 10.1162/jocn.2008.21029
- Stephens, G. J., Silbert, L. J., & Hasson, U. (2010). Speaker-listener neural coupling underlies successful communication. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(32), 14425-14430. doi: 10.1073/pnas.1008662107
- Swallow, Stephen R., and Nicholas A. Kuiper. "Social comparison and negative self-evaluations: An application to depression." *Clinical Psychology Review* 8.1 (1988): 55-76.
- Tachibana, Y., & Hikosaka, O. (2012). The primate ventral pallidum encodes expected reward value and regulates motor action. *Neuron*, 76(4), 826-837. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.030
- Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K., & Farah, M. J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(26), 14792-14797.
- Turkeltaub, P. E., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Fox, M., Wiener, M., & Fox, P. (2012). Minimizing within-experiment and within-group effects in Activation Likelihood Estimation meta-analyses. *Hum Brain Mapp*, 33(1), 1-13. doi: 10.1002/hbm.21186
- Vogt, B. A., & Laureys, S. (2005). Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res*, 150, 205-217. doi: 10.1016/S0079-6123(05)50015-3
- Watkins, E. (2004). Adaptive and maladaptive ruminative self-focus during emotional processing. *Behav Res Ther*, 42(9), 1037-1052. doi: 10.1016/j.brat.2004.01.009
- Wiggs, C. L., Weisberg, J., & Martin, A. (1999). Neural correlates of semantic and episodic memory retrieval. *Neuropsychologia*, 37(1), 103-118.
- Wildgruber, D., Ackermann, H., Kreifelts, B., & Ethofer, T. (2006). Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: fMRI studies. *Prog Brain Res*, 156, 249-268. doi: 10.1016/S0079-6123(06)56013-3
- Wirth, M., Jann, K., Dierks, T., Federspiel, A., Wiest, R., & Horn, H. (2011). Semantic memory involvement in the default mode network: a functional neuroimaging study using independent component analysis. *Neuroimage*, 54(4), 3057-3066. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.039
- Xue, G., Lu, Z., Levin, I. P., Weller, J. A., Li, X., & Bechara, A. (2009). Functional dissociations of risk and reward processing in the medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, 19(5), 1019-1027. doi: 10.1093/cercor/bhn147
- Zilles, K., Eickhoff, S., & Palomero-Gallagher, N. (2003). The human parietal cortex: a novel approach to its architectonic mapping. *Adv Neurol*, 93, 1-21.

zu Eulenburg, P., Caspers, S., Roski, C., & Eickhoff, S. B. (2012). Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *Neuroimage*, 60(1), 162-169. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.032

## 7 Danksagung

Zunächst einmal möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. Simon B. Eickhoff, dafür danken, dass er mir mit dieser Arbeit viele Möglichkeiten geboten hat, die mich sowohl fachlich, aber vor allem auch persönlich weitergebracht haben. Ich bedanke mich herzlich für die gute Betreuung, bei der Fragen jederzeit willkommen waren und für die gute Atmosphäre, die das Arbeiten für mich angenehm machte.

Weiterhin danke ich Dr. Veronika Müller für die kontinuierliche Betreuung bei dieser Arbeit. Auch hier waren Fragen jederzeit willkommen. Zudem möchte ich mich auch für die Unterstützung bei der Vorbereitung der Kongressbesuche herzlich bedanken.

Ich danke auch Dr. Danilo Bzdok, der vor allem am ersten Teil der Studie wesentlich mitgewirkt hat und mich bei der Verfassung des Papers sehr unterstützt hat.

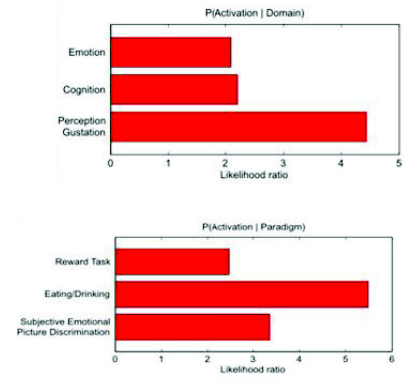
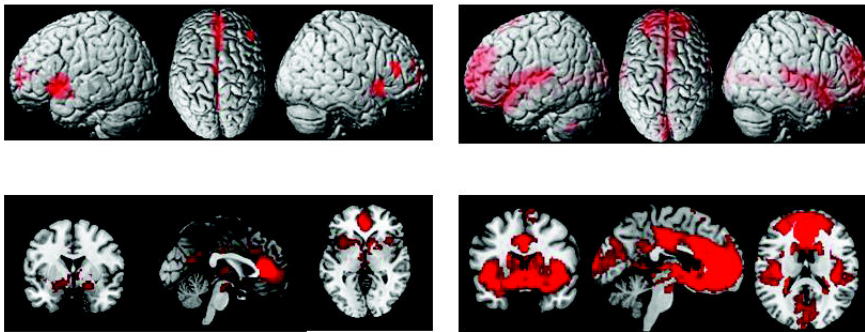
Mein Dank gilt auch Dr. Felix Hoffstaedter, Dr. Edna Cieslik, Dr. Robert Langner und Dr. Claudia Rottschy, die mich mit Literatur versorgten und mich die Grundlagen des Neuroimagings lehrten. Ich danke Ihnen auch für die Unterstützung und Motivation beim Schreiben des Papers, sowie bei der Vorbereitung der Präsentationen auf Konferenzen. Ich bin dankbar, dass ich mich in diesem Team sehr wohl fühlen konnte.

Danke auch an all meine Mitdoktoranden für die gegenseitige Motivation und Unterstützung. Es war eine tolle Zeit mit euch!

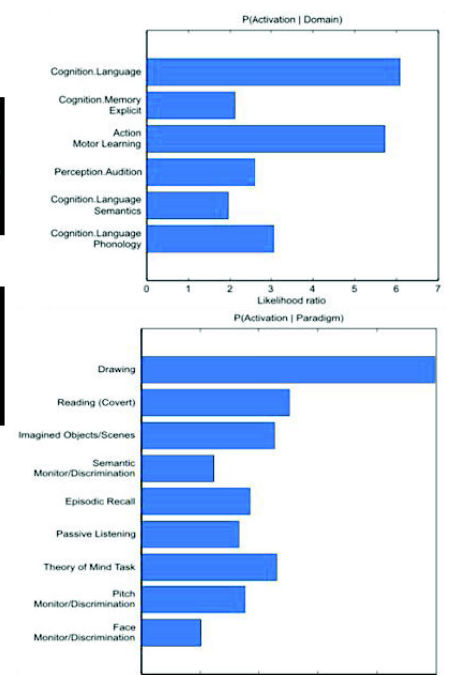
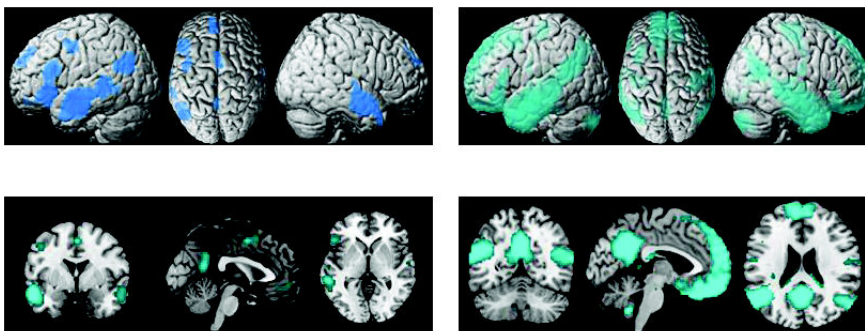
Vor allem aber danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf meinem Weg stets unterstützten und mir auch zur Seite standen, wenn der Weg mal holprig war. Besonders meinem Bruder Tobias möchte ich dafür danken, dass er mir stets Vorbild war und immer einen guten Rat für mich parat hatte.

# 8 Anhang

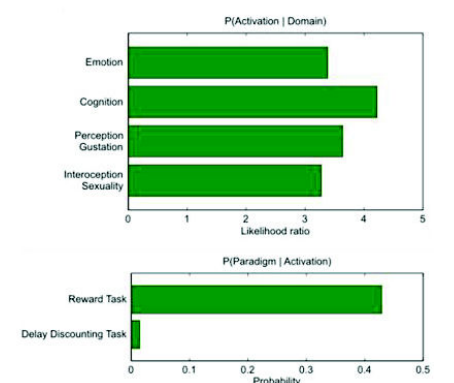
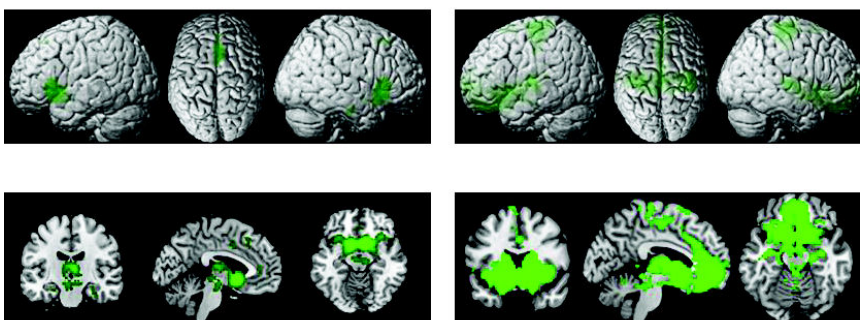
## ACC



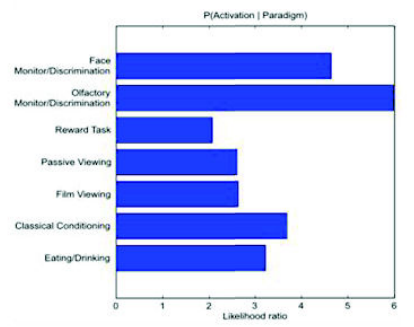
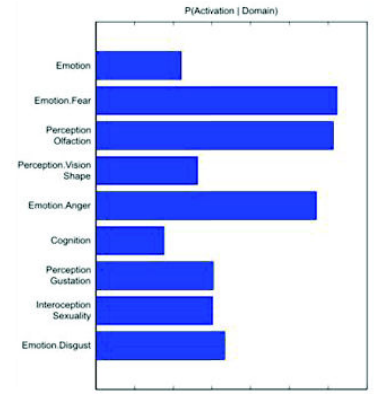
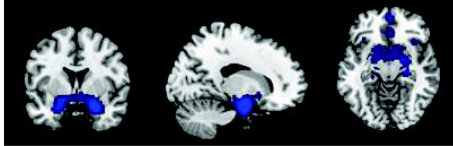
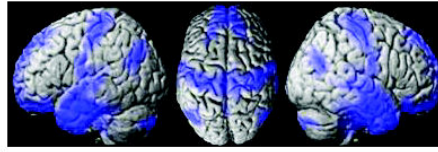
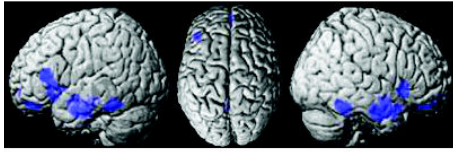
## aMTS



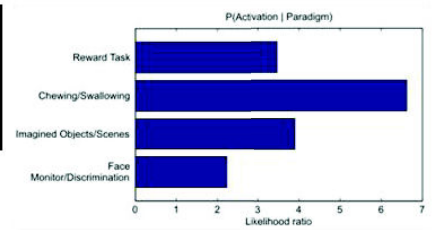
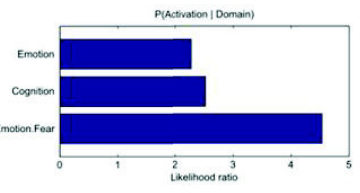
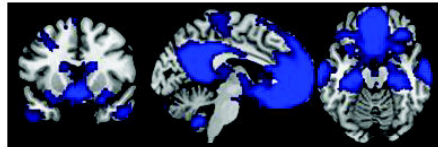
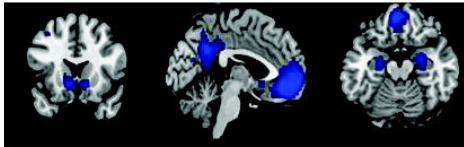
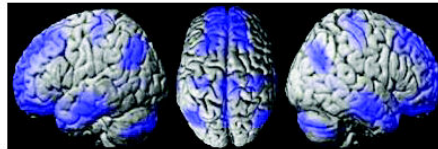
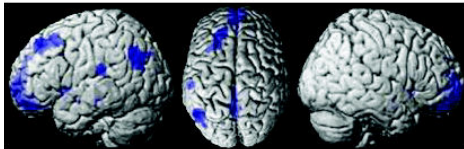
## vBG right



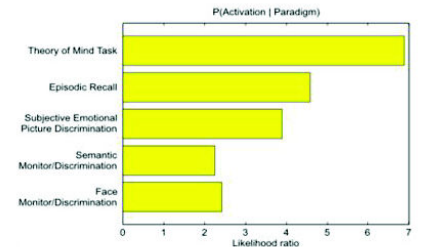
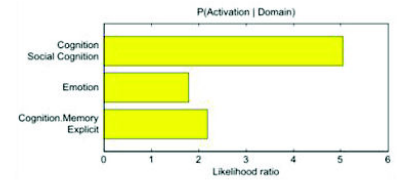
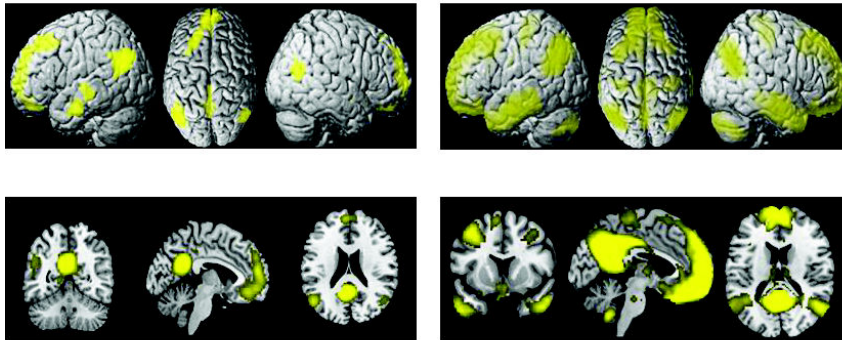
Amy/Hippo right



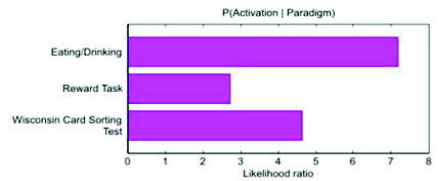
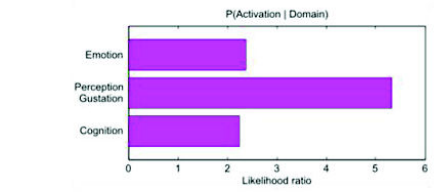
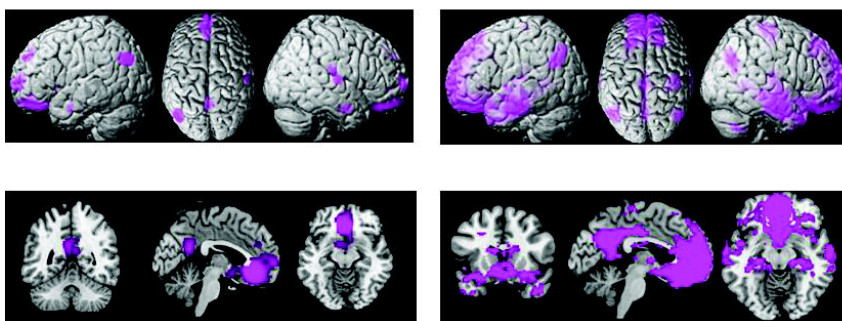
vmPFC



### PCC/PrC



### SGC



**Abbildung 15: funktionelle Charakterisierung, MACM und Resting State Analyse der eSAD Regionen**

Die linke Säule repräsentiert die Ergebnisse der MACM Analyse. Die mittlere stellt die Ergebnisse der *Resting State* Analyse dar. Die rechte Säule zeigt die funktionelle Charakterisierung der entsprechenden eSAD Region. Hier werden die Verhaltensdomänen in der oberen, die Paradigmenklassen in der unteren Grafik dargestellt (Quelle: Amft et al., 2014, supplementary material).

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift