

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Charité Campus Mitte,
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Auswirkung von Schlafmangel und psychosozialem Stress
auf die funktionelle Konnektivität der Amygdala
in der Resting-State-fMRT**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jonathan Raphael Nowak (geb. Schaake)

aus Schwelm

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract (Deutsch)	3
2. Abstract (English)	5
3. Einleitung	6
3.1 Darstellung des Forschungsstandes.....	6
3.2 Funktionelle Konnektivität und Resting-State-fMRT	7
3.3 Stress und Amygdala-Konnektivität.....	8
3.4 Default Mode Network und Salience Network	8
3.5 Fragestellung: Stress und Amygdala-Konnektivität unter chronischem Schlafentzug.....	9
4. Vertiefte Schilderung der Methodik	9
4.1 Teilnehmer und Schlafparameter	9
4.2 Das ScanSTRESS-Paradigma	12
4.3 Speichel-Cortisol, subjektive Stressbewertung und Herzfrequenz(-variabilität)	13
4.4 MRT-Messung	14
4.5 Vorverarbeitung und Datenanalyse.....	15
5. Schilderung der wesentlichen neuen Ergebnisse	17
5.1 Schlafmangel, Cortisol, Stressbewertung, Herzfrequenz(-variabilität)	17
5.2 Funktionelle Konnektivität der Amygdala	18
6. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	21
6.1 Einordnung der Ergebnisse	21
6.1.1 Funktionelle Konnektivität der Amygdala	21
6.1.2 Cortisol, Stressbewertung und Herzfrequenz(-variabilität).....	22
6.1.3 Parameter für Schlafmangel (SLoss [MCTQ] und [diary]).....	22
6.2 Limitationen und weiterführende Fragestellungen	23
6.2.1 Schlafmangel und Psychopathologie	23
6.2.2 Weitere Limitationen und Fragestellungen	24
6.3 Abschließende Zusammenfassung.....	25
7. Literatur	26
8. Eidesstattliche Versicherung	30
9. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	31
10. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)	32
11. Druckexemplar der ausgewählten Publikation	33
12. Lebenslauf	46
13. Publikationsliste	47
14. Danksagung	48

1. Abstract (Deutsch)

Einleitung:

Schlafstörungen gehören zur Symptomatik einer Vielzahl psychischer Störungsbilder. Auch ist bekannt, dass sich akuter Schlafentzug auf die Stressregulation des Gehirns auswirkt, z.B. in Form einer gesteigerten Amygdala-Aktivität und einer reduzierten funktionellen Konnektivität zwischen der Amygdala und dem medialen präfrontalen Cortex. Allerdings gibt es bislang nur wenige Erkenntnisse über die Folgen von alltäglicheren Formen von Schlafmangel für die Stressverarbeitung des Gehirns. In der dieser medizinischen Dissertation zugrunde liegenden Studie wurden gesunde Versuchsteilnehmer mit einer Neigung zur Akkumulation von Schlafmangel über die Arbeitswoche rekrutiert. Ziel war es, die Auswirkungen von kumulativem Schlafmangel in Verbindung mit psychosozialen Stress auf die funktionelle Konnektivität der Amygdala in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) zu untersuchen.

Methoden:

45 gesunde männliche Versuchsteilnehmer mit spätem Chronotyp und einer Tendenz zur Akkumulation von Schlafmangel über die Arbeitswoche wurden einer 3T-fMRT-Messung des Gehirns unterzogen. Zur Quantifizierung von Schlafmangel wurde der Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ) verwendet, zusätzlich füllten die Teilnehmer ein Schlaftagebuch in der Woche vor dem Scan-Termin aus. Innerhalb des Scanners erfolgte die Induktion von psychosozialen Stress mithilfe des ScanSTRESS-Paradigmas. Vor und nach der Stressinduktion wurde jeweils eine Resting-State-Messung zur Bestimmung der saatsbasierten funktionellen Konnektivität der Amygdala durchgeführt. Des Weiteren wurden während des Experiments zu verschiedenen Messzeitpunkten Speichelproben zur Bestimmung der Cortisol-Konzentration entnommen, die subjektive Stressbewertung der Teilnehmer erfasst sowie periphere Pulsdaten zur Ermittlung der Herzfrequenz(-variabilität) aufgezeichnet.

Ergebnisse:

Es zeigte sich eine negative Assoziation zwischen dem aus dem Schlaftagebuch ermittelten Schlafmangel und der zeitlichen Veränderung der funktionellen Konnektivität der linken Amygdala (post-Stress > prä-Stress) zu Teilen des Default Mode Networks (posteriorer Gyrus cinguli, medialer präfrontaler Cortex), des Salience Networks (anterioren Gyrus cinguli, anteriore Inselrinde) und des lateralen präfrontalen Cortex. Das heißt, mit zunehmendem Schlafmangel bestand eine stärkere stressabhängige Konnektivitätsreduktion der linken Amygdala zu den genannten kortikalen Regionen.

Schlussfolgerungen:

Die Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Befunden aus früheren Studien, in denen bei Versuchspersonen ohne Schlafentzug eine Erhöhung der Amygdala-Konnektivität zu Regionen des Default Mode Networks und Salience Networks infolge Stressinduktion gezeigt wurde. Dies könnte möglicherweise auf eine Störung der Stressregulation des Gehirns durch alltägliche Formen von Schlafmangel hindeuten.

2. Abstract (English)

Introduction:

Sleep disturbances are part of the symptoms of a large number of mental disorders. It is also known that acute sleep deprivation affects brain stress regulation, for instance, in the form of increased amygdala activity and reduced functional connectivity between the amygdala and the medial prefrontal cortex. So far, however, there is little knowledge about the consequences of more everyday forms of sleep loss for the stress processing of the brain. In the study on which this medical dissertation is based, healthy subjects with a tendency to accumulate sleep loss over the working week were recruited. The aim was to investigate the effects of cumulative sleep loss in connection with psychosocial stress on the functional connectivity of the amygdala during functional magnetic resonance imaging (fMRI).

Methods:

45 healthy male subjects with late chronotype and a tendency to accumulate sleep loss over the working week underwent a 3T fMRI scan of the brain. The Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ) was used to quantify sleep loss, additionally participants filled out a sleep diary the week before scanning. Within the scanner, psychosocial stress was induced using the ScanSTRESS paradigm. Before and after stress induction, a resting-state scan was carried out to determine the functional connectivity of the amygdala in a seed-based correlation approach. Furthermore, saliva samples were collected at various times during the experiment to determine cortisol concentrations. Also, subjective stress ratings of the participants were assessed, and peripheral pulse data were recorded to determine heart rate (variability).

Results:

A negative association between sleep loss determined from the sleep diary and the temporal change in functional connectivity of the left amygdala (post-stress > pre-stress) to parts of the default mode network (posterior cingulate cortex, medial prefrontal cortex), the salience network (anterior cingulate cortex, anterior insular cortex) and the lateral prefrontal cortex was found. That is, with increasing sleep loss, there was a greater stress-dependent reduction in connectivity of the left amygdala to the described cortical regions.

Conclusions:

The results are in contrast to findings from previous studies, in which an increase in amygdala connectivity to regions of the default mode network and salience network as a result of stress induction was seen in subjects without sleep deprivation. This could possibly indicate a disturbance in the brain's stress regulation in conjunction with everyday forms of sleep loss.

3. Einleitung

*„Der Mensch muß seinen Schlaf haben“
(Franz Kafka, Die Verwandlung)*

3.1 Darstellung des Forschungsstandes

Schlafmangel hat Auswirkungen auf den Funktionszustand des menschlichen Gehirns (Krause et al., 2017). In Untersuchungen aus dem Bereich der kognitiven Neurowissenschaften konnte mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) gezeigt werden, dass bei akuter Schlafdeprivation Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit mit messbaren funktionellen Veränderungen verschiedener Hirnregionen einhergehen. So führte totaler nächtlicher Schlafentzug zu Leistungsdefiziten in den Bereichen Aufmerksamkeitssteuerung und Arbeitsgedächtnis, die von Aktivitätsveränderungen in frontoparietalen und thalamischen Hirnarealen begleitet wurden (Choo et al., 2005; Chee et al., 2008). Ebenso war bei akuter Schlafdeprivation gesteigertes Risikoverhalten bei Belohnungsaufgaben in Verbindung mit erhöhten striatalen und veränderten präfrontalen Aktivierungsmustern zu beobachten (Venkatraman et al., 2007; Mullin et al., 2013). Auch waren infolge totalen Schlafentzugs Einschränkungen der nächtlichen Gedächtniskonsolidierung zusammen mit reduzierter Aktivität und funktioneller Konnektivität des Hippocampus nachweisbar (Yoo et al., 2007b).

Ebenso ist bei akutem Schlafmangel der Bereich der neuronalen Emotionsverarbeitung betroffen – insbesondere die Amygdala als Kernregion des limbischen Systems (Goldstein and Walker, 2014). In der Pionierstudie auf diesem Gebiet (Yoo et al., 2007a) konnte beobachtet werden, dass nach 35 Stunden totalen Schlafentzugs aversive visuelle Stimuli zu einer erhöhten Aktivität der Amygdala sowie zu einer erniedrigten funktionellen Konnektivität zwischen Amygdala und medialem präfrontalem Cortex (medial prefrontal cortex, MPFC) führten, woraus geschlossen wurde, dass akute Schlafdeprivation in einer reduzierten präfrontalen Top-down-Regulation der Amygdala resultiere. Ähnliche Muster kortikolimbischer Funktionsveränderung bei akutem Schlafentzug konnten auch in weiteren Studien beobachtet werden. So war infolge totaler Schlafdeprivation eine Verschlechterung der Arbeitsgedächtnisleistung in einer emotionalen Distraktionsaufgabe mit einer Erhöhung der Amygdala-Aktivität und einer Verringerung der funktionellen Konnektivität der Amygdala zum dorsolateralen präfrontalen Cortex (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) assoziiert (Chuah et al., 2010). Ebenso wurde in einer Studie mit graduellem Schlafentzug (5 Nächte mit jeweils 4 Stunden Schlaf) bei der Präsentation ängstlicher Gesichtsausdrücke eine erhöhte Amygdala-Aktivität sowie eine Reduktion der funktionellen Konnektivität der Amygdala zum anterioren Gyrus cinguli (anterior cingulate cortex, ACC) festgestellt (Motomura et al., 2013). Darüber hinaus konnte nach einer Nacht totalen Schlafentzugs eine erhöhte Amygdala-Aktivität und erniedrigte funktionelle Konnektivität zum MPFC auch bei visuellen Stimuli mit neutraler und positiver Valenz (in Verbindung mit einer positiveren Bewertung der letzteren) ermittelt werden (Gujar et al., 2011).

Epidemiologischen Studien zufolge stellt Insomnie ein mögliches Symptom bei einer Vielzahl psychischer Störungen dar (Benca et al., 1992; Baglioni et al., 2016). Dabei kommt Schlafmangel nicht nur als Folgeerscheinung, sondern auch als Faktor bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von psychischen Störungsbildern eine potentielle Rolle zu. So scheinen Schlafstörungen eine Funktion in der Pathophysiologie der Posttraumatischen Belastungsstörung (posttraumatic stress disorder, PTSD) einzunehmen, möglicherweise über gesteigerte Noradrenalin-Spiegel infolge verkürzter REM-Schlafdauer (Mallick and Singh, 2011; Germain, 2013). Ebenso werden Schlafstörungen als risikoe erhöhend für die Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen angesehen (Hasler et al., 2016), und für die Entstehung depressiver Störungen wurde in einer Metaanalyse eine mehr als zweifache Risikoerhöhung durch Insomnie ermittelt (Baglioni et al., 2011). Nicht zuletzt ist Schlafverlust, z.B. im Zusammenhang mit Schichtarbeit, als Risikofaktor für eine Vielzahl somatischer Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Adipositas, Diabetes Typ II, aber auch Mamma-, Prostata- und Kolonkarzinom) etabliert (Kecklund und Axelsson, 2016).

3.2 Funktionelle Konnektivität und Resting-State-fMRT

Unter funktioneller Konnektivität wird in der fMRT-Forschung die Korrelation des Aktivitätsmusters einer bestimmten Hirnregion mit den Aktivitätsmustern anderer Hirnregionen verstanden (Buckner et al., 2013). Die Konnektivitätsanalyse dient der Untersuchung funktioneller Netzwerke des Gehirns. Ihre physiologische Grundlage liegt in hämodynamisch bedingten Fluktuationen des fMRT-Signals, die weniger als 1 Hz betragen. Werden derartige spontane Aktivitätsfluktuationen miteinander korreliert, können gekoppelte Fluktuationen zwischen Hirnregionen mit mono- oder polysynaptischen anatomischen Verbindungen nachgewiesen werden. Die Stärke der Korrelation bildet das Maß für die funktionelle Konnektivität zwischen diesen Regionen. Eine klassische Strategie der Konnektivitätsanalyse besteht in der „saatbasierten Korrelation“ (seed-based correlation). Hierbei werden Netzwerke von Hirnregionen bestimmt, deren Aktivität über die Zeit mit derjenigen einer ausgewählten „Saatregion“ (seed region; z.B. ein einzelnes Voxel eines bestimmten Hirnareals oder die mittlere Aktivität mehrerer Voxel einer bestimmten Region) korreliert.

Eine bedeutsame Methodik stellt die Analyse der funktionellen Konnektivität im „Ruhezustand“ (resting-state functional connectivity) dar (ibid.). Bei einer Resting-State-Messung liegt die Versuchsperson in passivem Ruhezustand, d.h. ohne eine konkrete Aufgabe zu vollziehen oder an etwas Spezifisches zu denken, mit geöffneten oder geschlossenen Augen im MRT-Scanner, ggf. wird hierbei ein Fixationskreuz betrachtet. Der Vorteil dieser Technik besteht insbesondere in der Abwesenheit komplexer Aufgabenstellungen während der fMRT-Messung. Hierdurch können vergleichsweise unkompliziert nicht nur Daten von gesunden Versuchspersonen,

sondern beispielsweise auch von Kindern oder neuropsychiatrisch beeinträchtigten Patienten erhoben werden.

3.3 Stress und Amygdala-Konnektivität

Eine zentrale Funktion der Amygdala bei der neuronalen Stressantwort besteht in der Detektion emotional salienter Stimuli (LeDoux, 2003; Adolphs, 2010). Eine Aktivierung der Amygdala ist zuverlässig infolge emotionaler Stimuli zu erwarten, am stärksten bei Stimuli visueller und gustatorisch-olfaktorischer Natur sowie bei emotionalen Stimuli negativer Valenz (z.B. Furcht), jedoch auch bei Stimuli positiver emotionaler Valenz (z.B. Humor) sowie bei Stimuli aus dem Bereich komplexer sozialer Emotionen (z.B. Liebe, Schuld; Costafreda et al., 2008).

Ein wichtiger Hirnmechanismus der Stressregulation besteht fMRT-Studien zufolge in einer Stärkung der funktionellen Konnektivität der Amygdala zu anderen Hirnregionen infolge akuter Stress-induktion (van Oort et al., 2017). In einer Studie, in der Versuchsteilnehmer sozialem Stress in Form aversiver Filmszenen ausgesetzt wurden (van Marle et al., 2010), konnte in einer direkt anschließenden Messung in der Resting-State-fMRT eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität der Amygdala u.a. zum dorsalen ACC (dACC) und der anterioren Inselrinde (anterior insular cortex, AI) festgestellt werden, die mit der Amygdala das sogenannte Salience Network (SN) bilden (Menon und Uddin, 2010). In einer Folgestudie wurde zudem ein Zusammenhang zwischen stressbedingter Erhöhung der Interkonnektivität des SN und der beta-adrenergen Aktivität des autonomen Nervensystems aufgezeigt (Hermans et al., 2011). Des Weiteren war 60 Minuten nach psychosozialer Stressinduktion mittels Trier Social Stress Test (TSST) eine erhöhte Amygdala-Konnektivität mit dem MPFC, dem posterioren Gyrus cinguli (posterior cingulate cortex, PCC) und dem Precuneus feststellbar (Veer et al., 2011), die zu den zentralen Knotenpunkten des Default Mode Networks (DMN) gehören. Ferner war eine verzögerte Erholung der Amygdala-Konnektivität zum Hippocampus, einer weiteren Teilregion des DMN, in einem Zeitraum von 2 Stunden nach sozialer Stressinduktion mit der Abwesenheit stressbedingter Cortisol-Erhöhung assoziiert (Vaisvaser et al., 2013). Auch wurde ein Zusammenhang zwischen der Amygdala-Konnektivität zum Precuneus und subjektivem Stresserleben ermittelt (Maron-Katz et al., 2016).

3.4 Default Mode Network und Salience Network

Das Default Mode Network (DMN) ist ein spezifisches Netzwerk anatomisch definierter Hirnregionen, das aktiviert wird, wenn Individuen nicht mit äußeren Umweltreizen, sondern mit introspektiven Prozessen beschäftigt sind (Raichle et al., 2001; Buckner et al., 2008). Beispiele für Aufgaben, bei denen das DMN aktiviert wird, sind das Abrufen autobiografischer Gedächtnisinhalte, die Vergegenwärtigung zukünftiger Ereignisse, Perspektivübernahme

anderer Personen („Theory of Mind“) oder das Treffen moralisch konfliktreicher Entscheidungen. Die funktionelle Anatomie des DMN ist assoziiert mit den folgenden Kernregionen: ventromedialer präfrontaler Cortex (ventral medial prefrontal cortex, VMPFC), posteriorer Gyrus cinguli (posterior cingulate cortex, PCC) und retrosplenialer Cortex, inferiorer Parietallappen (inferior parietal lobule, IPL), lateraler Temporallappen (lateral temporal cortex, LTC), dorsomedialer präfrontaler Cortex (dorsomedial prefrontal cortex, DMPFC) und Hippocampusformation (inklusive entorhinalem Cortex). Funktionelle Beeinträchtigungen des DMN sind insbesondere assoziiert mit Autismus-Spektrum-Störung, Schizophrenie und Alzheimer-Krankheit.

Ein weiteres wichtiges funktionelles Hirnnetzwerk stellt das Salience Network (SN) dar, dessen Hauptknotenpunkte durch die anteriore Inselrinde (AI) und das dorsale ACC (dACC) gebildet werden (Menon und Uddin, 2010). Die zentrale Funktion des SN besteht in der Markierung emotional bedeutsamer sensorischer Umweltreize, sodass kognitive Verarbeitungsprozesse eingeleitet werden können, die das Verhalten steuern. Neben AI und dACC erstreckt sich die funktionelle Anatomie des SN auch auf subkortikale Strukturen wie Amygdala, Substantia nigra, Area tegmentalis ventralis (ventral tegmental area, VTA) und Thalamus. Fehlfunktion des SN sind unter anderem assoziiert mit Angststörungen bei SN-Überaktivität oder Autismus-Spektrum-Störungen bei SN-Unteraktivität.

3.5 Fragestellung: Stress und Amygdala-Konnektivität unter chronischem Schlafentzug

In den bislang durchgeführten Studien wurden alltagsbedingte Formen von Schlafmangel nicht als Faktor für stressbedingte Veränderungen der funktionellen Amygdala-Konnektivität berücksichtigt. In der dieser medizinischen Dissertation zugrundeliegenden Studie wurden männliche Versuchsteilnehmer mit unterschiedlich stark ausgeprägter Tendenz zur Akkumulation von Schlafmangel im Alltagsleben rekrutiert und einem psychosozialen Stressparadigma mit vorheriger und anschließender Resting-State-Messung in der fMRT ausgesetzt. Die Forschungshypothese bestand darin, dass ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Amygdala-Konnektivität infolge von Stressexposition und der Menge kumulativen Schlafentzugs in der Woche vor der fMRT-Messung aufzufinden sein würde.

4. Vertiefte Schilderung der Methodik

4.1 Teilnehmer und Schlafparameter

Rekrutiert wurden 50 gesunde männliche Versuchsteilnehmer im Alter zwischen 20 und 48 Jahren ($M = 30.23$, $SD = 5.39$). Die Einschlusskriterien umfassten eine reguläre Arbeitswoche von Montag bis Freitag über 30-50 Stunden mit freien Wochenenden, die Abwesenheit von Schichtarbeit, keine psychiatrischen Vorerkrankungen sowie Nichtraucher-Status. Daneben

wurde als Einschlusskriterium die Tendenz zur Akkumulation von Schlafmangel infolge eines späten Chronotyps („Spätaufsteher“) bei frühen morgendlichen Arbeitszeiten festgelegt.

Zum Zweck der Rekrutierung durchliefen die Teilnehmer ein 45-minütiges Telefoninterview, das zum Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SCID-I; Wittchen et al., 1997) enthielt. Des Weiteren wurde im Telefon-Screening zur Einschätzung des Chronotyps und des kumulativen Schlafmangels der Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ; Roenneberg et al., 2003; Roenneberg et al., 2019) eingesetzt. Die hierbei ermittelten Schlafparameter (vgl. *Tabelle 1*) umfassten:

- Schlafbeginn (sleep onset) an Arbeitstagen / freien Tagen (SO_w , SO_f)
- Schlafende (sleep end) an Arbeitstagen / freien Tagen (SE_w , SE_f)
- Durchschnittliche Schlafdauer (sleep duration) an Arbeitstagen / freien Tagen (SD_f , SD_w)
- Durchschnittliche Schlafdauer an Wochentagen (weekly sleep duration; SD_{week})
- Mittlerer Nachtzeitpunkt an freien Tagen (mid-point of sleep on free days; MSF)

Der Parameter MSF wurde hierbei als Schätzwert für den Chronotyp verwendet, jedoch in einer modifizierten Version, die eine Korrektur für kompensatorisches Schlafverhalten an freien Tagen enthielt (sleep corrected, MSF_{sc}). Hintergrund hierfür bildete die Annahme, dass Menschen mit an Arbeitstagen sukzessiv aufgebautem Schlafmangel diesen an Wochenenden bzw. freien Tagen durch zusätzlichen Erholungsschlaf auszugleichen versuchen (Roenneberg et al., 2007). Diese Korrektur entfiel, wenn die Schlafdauer an freien Tagen die durchschnittliche Schlafdauer eines Wochentages unterschritt ($SD_f \leq SD_w$). Wenn die Schlafdauer an freien Tagen höher war als die durchschnittliche Schlafdauer eines Wochentages ($SD_f > SD_w$), wurde zur Korrektur die folgende Formel verwendet: $MSF_{sc} = MSF - (SD_f - SD_{week}) / 2$. Zum systematischen Einschluss von Teilnehmern mit spätem Chronotyp wurde basierend auf epidemiologischen Daten (Roenneberg et al., 2004) ein Schwellenwert von $MSF_{sc} > 4:30$ Uhr (frühmorgens) als Einschlusskriterium festgelegt.

Im letzten Schritt wurden zwei Parameter für Schlafmangel berechnet, S_{Loss} [MCTQ] und S_{Loss} [diary]. S_{Loss} [MCTQ] diente zur Erfassung chronisch-habitueller Aspekte des wöchentlich aufgebauten Schlafmangels und wurde aus den mittels MCTQ erfassten Daten des Telefoninterviews gebildet. S_{Loss} [diary] diente der Erfassung subakut-rezenter Aspekte des über die vergangene Woche erworbenen Schlafmangels und wurde mithilfe eines Schlafstagebuchs ermittelt, das jeder Teilnehmer zu Hause für die 7 Nächte vor dem Termin der MRT-Messung auszufüllen hatte. Die Berechnungswege für beide Variablen waren identisch: Wenn die durchschnittliche wöchentliche Schlafdauer (SD_{week}) größer war als die durchschnittliche Schlafdauer an Arbeitstagen (SD_w), lautete die Formel: $(SD_{week} - SD_w) \times \text{Anzahl der wöchentlichen Arbeitstage}$; wenn SD_{week} kleiner als oder gleichgroß wie SD_w war, lautete die Formel: $(SD_{week} - SD_f) \times \text{Anzahl der wöchentlichen freien Tage}$.

Tabelle 1

Schlafparameter, die mithilfe des Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ; Roenneberg et al., 2003; Roenneberg et al., 2019) erhoben wurden. Die Erhebung erfolgte bei der Rekrutierung mittels Telefoninterview zur Ermittlung des chronischen Schlafmangels (SLoss [MCTQ]) sowie in der Woche vor dem jeweiligen Scantermin mittels eines Schlaftagebuchs zur Ermittlung des subakuten Schlafmangels (SLoss [diary]). Die Tabelle ist Nowak et al. (2020) entnommen.

Variable	Format	Abbreviation	Computation
Number of work days / free days the week before scanning	n	WD, FD	-
Sleep onset / end on work days / free days	hh:mm	SO _w , SO _f / SE _w , SE _f	-
Sleep duration on work days / free days	hh:mm	SD _w / SD _f	-
Mid-Sleep on free days	hh:mm	MSF	SO _f + SD _f / 2
Average weekly sleep duration	hh:mm	SD _{week}	(SD _w x WD + SD _f x FD) / 7
Chronotype (MSF sleep corrected)	hh:mm	MSF _{sc}	If SD _f ≤ SD _w : MSF If SD _f > SD _w : MSF - (SD _f - SD _{week}) / 2
Weekly sleep loss from MCTQ / sleep diary	hh:mm	SLoss [MCTQ] / SLoss [diary]	If SD _{week} > SD _w : (SD _{week} - SD _w) x WD If SD _{week} ≤ SD _w : (SD _{week} - SD _f) x FD

Die MRT-Messungen fanden an Mittwoch- oder Donnerstagabenden zwischen 17 und 22 Uhr statt. Die Probanden wurden angewiesen, auf die Einnahme koffeinhaltiger Getränke 2 Stunden vor den Messungen sowie auf die Ausübung sportlicher Aktivitäten (inklusive Fahrradfahren) über den gesamten Tag zu verzichten. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Alle Versuchsteilnehmer wurden mündlich über die Versuchsbedingungen aufgeklärt, erteilten eine schriftliche Einwilligung und erhielten eine finanzielle Entschädigung.

50 Probanden nahmen an den MRT-Messungen teil, 5 Datensätze mussten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Grund hierfür waren in 3 Fällen strukturelle Auffälligkeiten mit potentiell klinischer Relevanz sowie in 2 zusätzlichen Fällen das Fehlen eines ausgefüllten Schlaftagebuchs. Die endgültige Stichprobe umfasste die Daten von 45 Teilnehmern (20–48 Jahre, $M = 29.271$, $SD = 4.84$, 3 Linkshänder).

4.2 Das ScanSTRESS-Paradigma

Zum Zweck der Stressinduktion wurde eine über die Software Presentation® (Version 18.1, www.neurobs.com) implementierte und für die Zwecke dieser Studie adaptierte Version des ScanSTRESS-Paradigmas (Streit et al., 2014) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein Block-Design, das entwickelt wurde, um bei Versuchsteilnehmern psychosozialen Stress innerhalb eines MRT-Scanners zu erzeugen. Das Prinzip des Paradigmas besteht darin, dass die Teilnehmer unter Zeitdruck geometrische und arithmetische Aufgaben lösen müssen, während sie unter dem Eindruck stehen, von einem „Expertengremium“ außerhalb des MRT-Raumes beobachtet und bewertet zu werden. Hierbei existieren zwei Aufgaben-Blöcke: ein „Stress-Block“ mit kognitiv anspruchsvollen Aufgaben und sozialer Bewertung von außen sowie ein „Kontroll-Block“ mit anspruchslosen Aufgaben ohne soziale Bewertung.

Der „Stress-Block“ enthielt zwei Aufgabentypen (vgl. *Abb. 1*). Der erste Aufgabentyp bestand aus einer mentalen Rotationsaufgabe, bei der eine dreidimensionale geometrische Figur im oberen Teil des Bildschirms abgebildet wurde. Im unteren Bildschirmteil wurde dieselbe Figur aus einer rotierten Perspektive präsentiert und musste korrekt aus drei möglichen Vorschlägen ausgewählt werden. Der zweite Aufgabentyp wurde durch eine arithmetische Aufgabe gebildet, bei der eine vierstellige Ziffer präsentiert wurde, von der die Zahl 13 subtrahiert werden musste. Aus vier vorgegebenen Möglichkeiten in der unteren Bildschirmhälfte musste das korrekte Ergebnis ausgewählt werden, dieses musste anschließend im Kopf behalten und erneut die Zahl 13 subtrahiert werden usf. Bei einer fehlerhaften Antwort begann die Aufgabenreihe von vorne.

Für beide Aufgabentypen bestand während des „Stress-Blocks“ ein Zeitlimit, das über eine Zeitleiste im unteren Teil des Bildschirms veranschaulicht wurde. Die Schnelligkeit der Zeitleiste passte sich dabei der Lösungsgeschwindigkeit der Teilnehmer an, sodass Teilnehmer mit hoher Arbeitsgeschwindigkeit mit einem vergleichbaren Schwierigkeitsgrad wie Teilnehmer mit langsamerer Arbeitsgeschwindigkeit konfrontiert waren. Zusätzlich wurde bei fehlerhaften Antworten die Meldung „Fehler!“ und bei einem Abfall der Arbeitsgeschwindigkeit die Anweisung „Arbeiten Sie schneller!“ eingeblendet.

Das „Expertengremium“ im Kontrollraum bestand aus einer weiblichen Beobachterin und einem männlichen Beobachter aus dem Forschungsteam, die weiße Laborkittel trugen und die Anweisung hatten, mit neutralem Gesichtsausdruck in die Webcam des Stimulationslaptops zu

schauen. Ein Live-Video hiervon wurde auf den Monitor im Inneren des Scanners übertragen, sodass bei den Probanden der Eindruck erweckt wurde, sie würden direkt durch das „Expertengremium“ bei der Aufgabenlösung beobachtet.

Während des „Kontroll-Blocks“ wurde das Live-Video des „Expertengremiums“ verdunkelt und die Beobachter waren angewiesen, nicht mehr in die Kamera zu schauen. Die Aufgaben während dieses Blocks waren kognitiv anspruchslos. Während des ersten Aufgabentyps musste eine geometrische Figur einer von drei Auswahlmöglichkeiten zugeordnet werden, wobei die korrekte Figur diesmal nicht rotiert, sondern in der identischen Abbildung vorlag. Während des zweiten Aufgabentyps wurde eine vierstellige Ziffer abgebildet, die einer von vier Auswahlmöglichkeiten zugeordnet werden musste, wobei diesmal keine Rechenoperation verlangt wurde.

Vor dem eigentlichen Durchlauf des Experiments (11:00 min) wurde eine Trainingseinheit (2:50 min) durchlaufen, an die sich ein verbales Feedback durch das „Expertengremium“ anschloss (vgl. *Abb. 1*). Während dieses standardisierten Feedbacks wurde den Probanden mitgeteilt, dass ihre in der Trainingseinheit gezeigte Leistung bei der Aufgabenlösung nicht ausreichend gewesen und für den folgenden Durchlauf eine größere Anstrengung erforderlich sei, um die Ergebnisse des Experiments nicht zu gefährden. Das Feedback wurde durch das weibliche Gremiumsmitglied erteilt, um bei den durchweg männlichen Versuchspersonen eine stärkere Stressreaktion zu erzielen (Duchesne et al., 2012). Während der Trainingseinheit dauerten die jeweiligen Aufgabenblöcke nur halb so lange wie während des Hauptteils (30 vs. 60 sec). Zusätzlich wurde während des Hauptteils des Experiments, nicht jedoch während der Trainingseinheit, eine fMRT-Messung durchgeführt. Im Anschluss an das Experiment erfolgte ein „Debriefing“ der Versuchsteilnehmer, bei der die eigentliche Absicht und der Hintergrund des Experiments enthüllt und nachbesprochen wurden.

4.3 Speichel-Cortisol, subjektive Stressbewertung und Herzfrequenz(-variabilität)

Im zeitlichen Verlauf des Experiments wurden 7 Speichelproben zur Messung der Konzentration des Stresshormons Cortisol entnommen (vgl. *Abb. 1*). Die erste Probenentnahme erfolgte unmittelbar bevor die Teilnehmer den Scanner betraten. Jeweils eine Probe wurde nach den beiden Resting-State-Messungen sowie nach der Stressaufgabe entnommen. Drei weitere Messungen erfolgten vor bzw. nach einem weiteren Experiment im Scanner sowie nach dem endgültigen Verlassen des Scanners. Zur Probenentnahme wurden Salivetten® Cortisol code blue der Firma Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland) verwendet. Die entnommenen Proben wurden für 15 Minuten mit 2500 n/min zentrifugiert und anschließend bei -20 °C zwischengelagert. Die Labormessungen erfolgten im Max-Planck-Institut für Psychiatrie München mithilfe eines Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) auf dem Analysemodul cobas® e 601 der

Firma Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland). Die Intra-Assay-Variabilität betrug unter 10 %, die Inter-Assay-Variabilität unter 15 %.

Zusätzlich bewerteten die Teilnehmer ihr subjektives Stresserleben zu jedem Messzeitpunkt auf einer 10-stufigen Likert-Skala, wobei „1“ einem sehr niedrigen und „10“ einem sehr hohen Stresslevel entsprach. Des Weiteren wurde während der Stressaufgabe und jeder Resting-State-Messung die Herzfrequenz mit einem 50-Hz-Pulsoximeter gemessen, das am Zeigefinger der nicht-dominanten Hand platziert wurde. Mithilfe von MATLAB R2012a (The MathWorks Inc.) wurden die Intervalle zwischen den Signalspitzen des Herzschlagsignals extrahiert, mittels Physiological Noise Modelling (Brooks et al., 2008) wurde manuell auf fehlerhafte Signaldetektion und ektope Signale kontrolliert. Zur anschließenden Berechnung der Herzfrequenzvariabilität wurde Kubios HRV (Tarvainen et al., 2014) verwendet.

Die statistische Analyse der Werte für Speichel-Cortisol, Stressbewertung und Herzfrequenz(-variabilität) erfolgte in SPSS®, Version 25.0 (IBM®, Armonk, NY). Hierbei wurden Kovarianzanalysen (analyses of covariance, ANCOVAs) mit Messwiederholungen durchgeführt, wobei das Alter der Teilnehmer sowie SLoss [MCTQ] und SLoss [diary] als Kovariaten fungierten. Für anschließende Post-hoc-Analysen erfolgten *t*-Tests für abhängige Stichproben.

4.4 MRT-Messung¹

Jeweils vor und nach der Stressaufgabe wurde eine Resting-State-fMRT-Messung durchgeführt. Die Messungen fanden auf einem Siemens 3 Tesla Magnetom Trio System unter Verwendung einer 32-Kanal-Kopfspule (Siemens, Erlangen, Deutschland) am Berlin Center for Advanced Neuroimaging (BCAN) statt. Hierbei wurde eine T2*-gewichtete Sequenz für Echoplanarbildgebung (echo-planar imaging, EPI) verwendet, die Echozeit (echo time, TE) betrug 25 ms, die Repetitionszeit (repetition time, TR) 1560 ms, der Flip-Winkel 64°. Bei einer Gesamtzahl von 308 EPI-Volumen pro Messung wurden innerhalb eines Sichtfeldes (field of view, FoV) von 192 x 192 mm 28 Einzelschichten in absteigender Reihenfolge akquiriert, eine Schicht enthielt 64 x 64 Bildpunkte (3 mm isotrope Voxel), der Abstand zwischen den Schichten betrug 0,75 mm. Die Dauer einer Messung belief sich auf 8 min 4 s. Die Teilnehmer waren angewiesen stillzuliegen, die Augen geöffnet zu halten und ein Fixationskreuz auf dem Bildschirm zu fixieren. Des Weiteren wurde eine strukturelle Ganzhirn-Messung zum Zweck der Normalisierung auf den Standardraum durchgeführt, hierbei wurde eine T1-gewichtete MPRAGE (magnetization prepared rapid gradient echo) Sequenz verwendet, bei der die TE 2,52 ms, die TR 1900 ms und der Flip-Winkel 9° betrug. Die FoV lag bei 256 x 256 x 192 mm, die Auflösung betrug 1 mm isotrope Voxel. Die Gesamtdauer der Messung belief sich auf 4 min 24 s.

¹ Die Nomenklatur der aus dem Englischen ins Deutsche übersetzten technischen Fachbegriffe ist im Folgenden an Schneider und Fink (2013) orientiert.

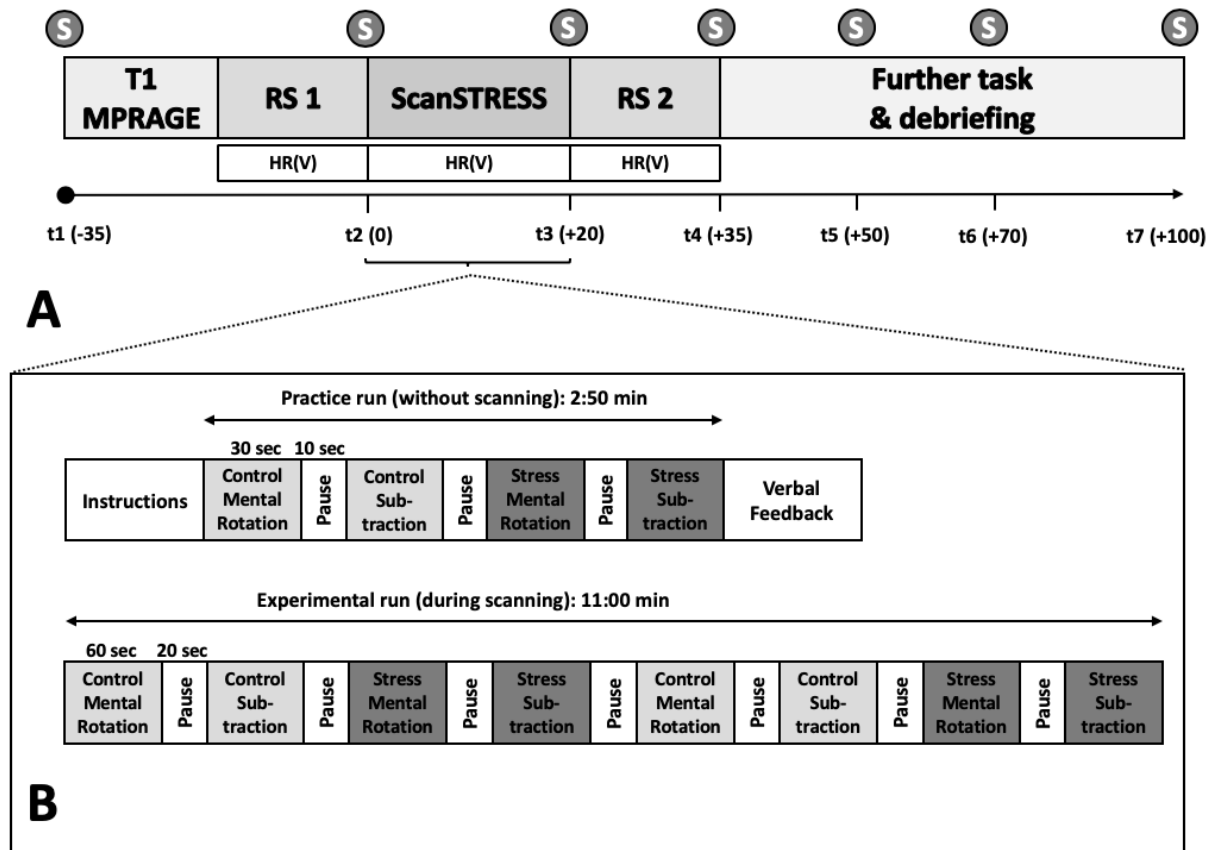


Abb. 1. Ablauf der MRT-Messung (A). Es erfolgte zunächst eine strukturelle Ganzhirnmessung mittels T1-gewichteter MPRAGE-Sequenz (T1 MPRAGE). Danach wurde jeweils eine Resting-State-Messung (RS) vor und nach der Stressaufgabe (ScanSTRESS) durchgeführt. Hierauf folgte eine weitere fMRT-Messung im Rahmen einer zusätzlichen Aufgabe (Arbeitsgedächtnisaufgabe mit emotionalen Distraktoren) sowie nach Verlassen des Scanners das Debriefing. Die Speichelproben (S) wurden zu den Zeitpunkten t_1 bis t_7 (min) entnommen. HR(V) = Heart Rate (Variability). Das ScanSTRESS-Paradigma (B) wurde innerhalb des Scanners durchgeführt und enthielt neben dem Hauptteil (Experimental run, 11:00 min) eine Trainingseinheit (Practice run, 2:50 min). Die Abbildung entstammt Nowak et al. (2020).

4.5 Vorverarbeitung und Datenanalyse

Die Vorverarbeitung und Analyse der Resting-State-Daten wurde mit FSL (FMRIB Software Library, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) Version 5.0 (Smith et al., 2004) durchgeführt. Die Vorverarbeitung enthielt die folgenden Schritte: Bewegungskorrektur mittels MCFLIRT (Jenkinson et al., 2002), Slice Time Correction für eine absteigende Schichtfolge, Segmentation des Hirngewebes mittels BET (Smith, 2002), räumliche Glättung („smoothing“) mit einem Gauß-Filter von 6.0 mm FWHM, Entfernung von Artefakten mittels ICA-AROMA (Pruim et al., 2015), Anwendung eines Hochpassfilters von 125 s (0,008 Hz).

Zum Zweck der Bildregistrierung auf den Standardraum wurden die folgenden Schritte durchgeführt: Koregistrierung der Resting-State-Bilder auf die T1-Aufnahme mittels BBR (Greve and Fischl, 2009), nichtlineare Normalisierung der T1-Aufnahme auf die 2 mm MNI Standardraum-Vorlage (Montreal Neurological Institute, Quebec, Kanada) mittels ANTs (Avants et al., 2011), Normalisierung der Resting-State-Bilder auf den Standardraum unter Verwendung der Normalisierungsparameter der beiden vorherigen Registrierungsschritte.

Für die Analyse der Resting-State-Daten wurde der Ansatz der seedbasierten Korrelationsanalyse (seed-based correlation analysis; Fox und Raichle, 2007) gewählt. Ziel war es, die funktionelle Konnektivität der Amygdala (resting-state functional connectivity) vor und nach der Stressmanipulation zu analysieren.

Zunächst wurden als Saatregionen (seed regions) zwei binäre Masken der rechten und linken Amygdala mithilfe des Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas in FSL erzeugt, hierbei wurde eine Wahrscheinlichkeitsschwelle von 80 % festgesetzt, dass die ausgewählten Voxel innerhalb der Amygdala lagen. Aus den vorverarbeiteten Resting-State-Daten wurde anschließend für jede Amygdala-Maske und jeden einzelnen Probanden der durchschnittliche zeitliche Verlauf des Aktivitätssignals extrahiert; ebenso wurde der durchschnittliche Zeitverlauf für Liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid, CSF) und weiße Substanz (white matter, WM) bestimmt.

Die resultierenden Variablen wurden als Regressoren in einem Allgemeinen Linearen Modell (ALM) verwendet, das für jede Amygdala und jeden Zeitpunkt (Prä-/Post-Stress) getrennt berechnet wurde. Der Zeitverlauf der Amygdala-Aktivität diente hierbei als Hauptregressor, die Zeitverläufe für CSF und WM als Störvariablen (nuisance regressors). Im Anschluss wurde die Differenz zwischen Prä- und Post-Stress-Konnektivität für jeden Teilnehmer und jede Amygdala-Saatregion innerhalb eines Fixed-Effects-Modells berechnet, die resultierenden Konnektivitätskarten wurden dann in einer Higher-Level-Analyse mit entweder SLoss [MCTQ] oder SLoss [diary] als Prädiktorvariable und Alter als Kovariate verrechnet. Die erzeugten *t*-statistischen Karten unterliefen Threshold-free Cluster Enhancement (TFCE; Smith and Nichols, 2009), die Korrektur für multiple Vergleiche (Signifikanzniveau: 0,05) erfolgte mittels Permutationsverfahren (4000 Iterationen) unter Verwendung von TFCE_mediation (Lett et al., 2017).

Basierend auf vorherigen Studienergebnissen bezüglich Amygdala-Konnektivität infolge psychosozialer Stressinduktion (Veer et al., 2011) wurde zudem eine Region-of-Interest-Analyse (ROI-Analyse) für Regionen innerhalb des DMN (MPFC, PCC, Precuneus) durchgeführt. Die mithilfe des in FSL implementierten Harvard-Oxford (Sub-)Cortical Structural Atlas erzeugte ROI-Maske enthielt zusätzlich die Hauptregionen des SN (AI, dACC) sowie DLPFC und Hippocampus. Die statistische Analyse für Voxel innerhalb der ROI-Maske erfolgte mit den gleichen Parametern wie für die Ganzhirnanalyse.

5. Schilderung der wesentlichen neuen Ergebnisse

5.1 Schlafmangel, Cortisol, Stressbewertung, Herzfrequenz(-variabilität)

Zwischen SLoss [diary] ($M = 1,9$ h/Woche; $SD = 1,79$; $n = 45$) und SLoss [MCTQ] ($M = 2,38$ h/Woche; $SD = 2,04$; $n = 45$) bestand eine schwache Korrelation ($r_s = 0,27$, $p = 0,035$).

Für die Cortisol-Konzentrationen (Tabelle 2; Abb. 2A) zeigte die ANCOVA mit Messwiederholungen über die 7 Messzeitpunkte eine Änderung über die Zeit ($F[2,976; 116,072] = 9,995$, $p < 0,001$, $\eta^2_{\text{partial}} = 0,204$). In der Post-hoc-Analyse ergab sich ein erwarteter Anstieg der Cortisol-Konzentration zwischen den Zeitpunkten t1 und t3 ($f[42] = -1,84$, $p = 0,036$, einseitig). Des Weiteren zeigte sich ein Rückgang der Cortisol-Konzentrationen von t1 zu t7 ($f[40] = 5,15$, $p < 0,001$), t4 zu t6 ($f[43] = 3,62$, $p < 0,001$) und t4 zu t7 ($f[42] = 5,297$, $p < 0,001$).

Die ANCOVA der subjektiven Stressbewertung (Tabelle 2; Abb. 2B) ergab ebenfalls eine Änderung über die Zeit ($F[2,601; 114,45] = 43,335$, $p < 0,001$, $\eta^2_{\text{partial}} = 0,496$). Die Post-hoc-Tests zeigten einen Anstieg der Bewertungen von t2 zu t3 ($f[44] = 9,97$, $p < 0,001$) und von t2 zu t4 ($f[44] = 3,16$, $p = 0,003$) sowie einen Rückgang von t3 zu t4 ($f[44] = -8,96$, $p < 0,001$).

Die Mittelwerte der Herzfrequenz lagen bei 65,36 bpm ($SD = 8,85$) während der ersten Resting-State-Messung, 78,64 bpm ($SD = 12,66$) während der Stressaufgabe sowie 65,72 bpm ($SD = 9,63$) während der zweiten Resting-State-Messung. Die ANCOVA zeigte hier ebenfalls eine Änderung über die Zeit ($F[1,139; 45,565] = 91,239$, $p < 0,001$, $\eta^2_{\text{partial}} = 0,695$), es bestand eine höhere Herzfrequenz während der Stressaufgabe im Vergleich zur ersten Resting-State-Messung ($f[40] = -9,18$, $p < 0,001$) und eine niedrigere Herzfrequenz während der zweiten Resting-State-Messung im Vergleich zur Stressaufgabe ($f[41] = 11,03$, $p < 0,001$).

Für die Herzfrequenzvariabilität zeigte sich keine Änderung über die Zeit ($F[1,611; 64,437] = 0,45$, $p = 0,597$, $\eta^2_{\text{partial}} = 0,011$).

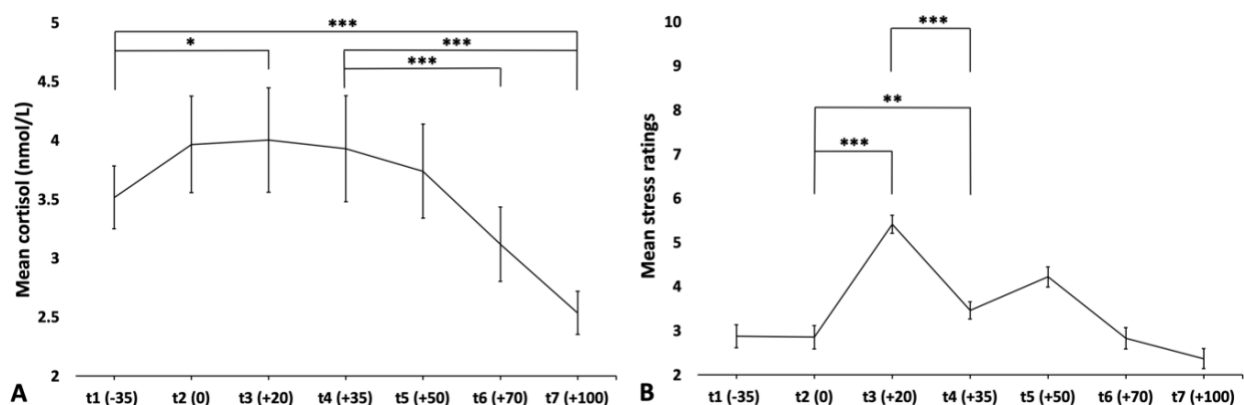


Abb. 2. Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte von (A) Speichel-Cortisol-Konzentration (nmol/L) sowie (B) subjektiver Stressbewertung (1 = sehr geringer Stress, 10 = sehr hoher Stress). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Fehlerbalken = Standardfehler des Mittelwertes. Die Abbildung ist Nowak et al. (2020) entnommen.

Tabelle 2

Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) von Speichel-Cortisol-Konzentration (nmol/L) und subjektiver Stressbewertung (10-stufige Likert-Skala). Die Tabelle ist Nowak et al. (2020) entnommen.

	n	t1 (-35)	t2 (0)	t3 (+20)	t4 (+35)	t5 (+50)	t6 (+70)	t7 (+100)
Cortisol, nmol/L (SD)	40	3.52 (1.69)	3.97 (2.59)	4 (2.81)	3.93 (2.84)	3.74 (2.53)	3.12 (1.99)	2.53 (1.16)
Stress (SD)	41	2.88 (1.66)	2.85 (1.68)	5.41 (1.32)	3.46 (1.25)	4.22 (1.46)	2.83 (1.55)	2.37 (1.44)

5.2 Funktionelle Konnektivität der Amygdala

Die in der Resting-State-fMRT gemessene funktionelle Konnektivität der linken und rechten Amygdala zu beiden Hemisphären war für alle Teilnehmer über beide Resting-State-Messungen vergleichbar mit vorherigen Studienergebnissen ausgeprägt (Roy et al., 2009; Veer et al., 2011), insbesondere zum präfrontalen Cortex (PFC) inklusive orbitofrontalem Cortex (OFC), zu den Temporallappen, zum Hippocampus sowie zu Teilen des Hirnstamms (Abb. 3).

In der Ganzhirnanalyse (vgl. Tabelle 3) ergab sich eine negative Korrelation zwischen SLoss [diary] und der zeitlichen Konnektivitätsdifferenz der linken Amygdala (Post-Stress > Prä-Stress; TFCE-korrigiert für multiple Vergleiche, $p < 0,05$) zum rechten OFC, zum rechten inferioren Gyrus frontalis (inferior frontal gyrus, IFG), zur rechten anterioren Inselrinde (anterior insular cortex, AI), zum rechten Frontalpol sowie zum rechten Gyrus paracingularis. In der ROI-Analyse (vgl. Tabelle 3, Abb. 4) zeigte sich zusätzlich eine negative Korrelation zwischen SLoss [diary] und der zeitlichen Konnektivitätsdifferenz der linken Amygdala (Post-Stress > Prä-Stress; TFCE-korrigiert für multiple Vergleiche innerhalb der ROI-Maske, $p < 0,05$) zum rechten superioren Gyrus frontalis (superior frontal gyrus, SFG), zum rechten und linken posterioren Gyrus cinguli (posterior cingulate cortex, PCC), zum rechten Gyrus frontalis medius (middle frontal gyrus, MFG) sowie zum linken dorsalen anterioren Gyrus cinguli (dorsal anterior cingulate cortex, dACC).

Für SLoss [MCTQ] wurde in Ganzhirn- und ROI-Analyse keine solche Assoziation ermittelt.

In der Datenreihe für SLoss [diary] fanden sich drei Extremwerte, die mit 9,8 h außerhalb des 3-Fachen sowie mit 6,45 h und 5,68 h außerhalb des 1,5-Fachen des Interquartilsabstandes lagen. Nach Entfernen der Extremwerte aus den Berechnungen zeigten sich in der Ganzhirnanalyse weiterhin signifikante Ergebnisse für die Konnektivität der linken Amygdala zu Teilen des rechten IFG, der rechten AI und des rechten OFC. In der ROI-Analyse waren nach Ausschluss der Extremwerte keine signifikanten Ergebnisse mehr ersichtlich, jedoch zeigten sich in den nicht-korrigierten Berechnungen ab einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ zwei Cluster (Gyrus paracingularis rechts, OFC rechts), die bereits Teil der Ergebnisse der initialen ROI-Analyse waren (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3

Peak-Voxel und dazugehörige t -Werte für die negative Assoziation zwischen SLoss [diary] und der zeitlichen Differenz der funktionellen Konnektivität der linken Amygdala (Resting-State 2 > Resting-State 1; TFCE-korrigiert für multiple Vergleiche, $p < 0,05$). R, rechts; L, links. Die Tabelle entstammt Nowak et al. (2020).

Atlas Region	Hemi- sphere	Cluster size 2 mm voxels	Peak voxel coordinates (MNI)			t -value
			x	y	z	
<i>Whole-brain analysis</i>						
Orbitofrontal cortex, inferior frontal gyrus, anterior insular cortex	R	572	40	26	-8	4.34
Frontal pole	R	79	16	48	38	3.96
Paracingulate gyrus	R	44	6	32	40	3.88
<i>ROI analysis</i>						
Frontal pole, superior frontal gyrus, paracingulate gyrus	R	892	4	60	26	3.97
Posterior cingulate cortex	L/R	312	4	-18	42	4.17
Orbitofrontal cortex, inferior frontal gyrus	R	246	40	28	-8	4.30
Posterior cingulate cortex	R	197	12	-46	30	4.45
Middle frontal gyrus	R	154	42	28	40	4.00
Paracingulate gyrus	R	122	12	46	-2	4.03
Dorsal anterior cingulate cortex	L	96	-6	28	16	4.03
Frontal pole	L	8	-8	44	38	3.51

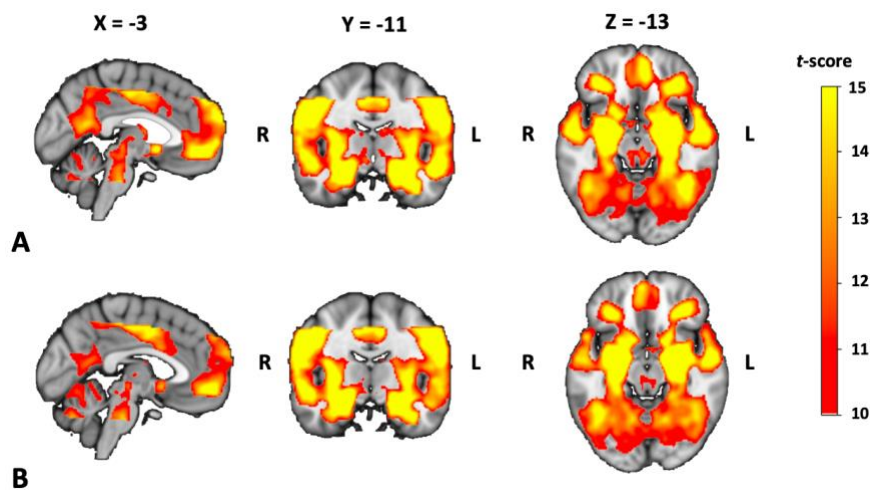


Abb. 3. Funktionelle Konnektivität der linken (A) und rechten (B) Amygdala für sämtliche Teilnehmer über beide Resting-State-Messungen (t -Werte zwischen 10 und 15, TFCE-korrigiert für multiple Vergleiche, $p < 0,05$). R, rechts; L, links. Die Abbildung entstammt Nowak et al. (2020).

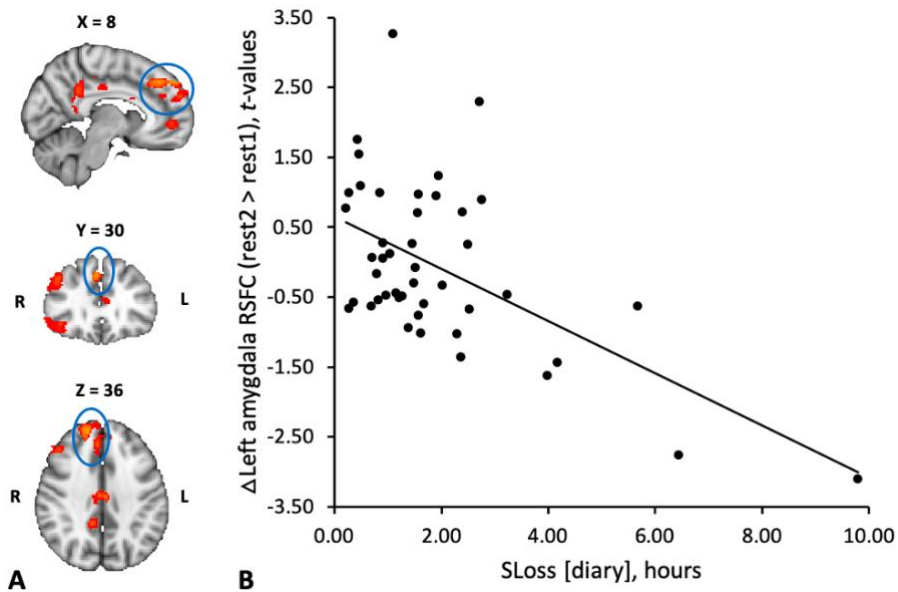


Abb. 4. (A) Negativer Zusammenhang zwischen SLoss [diary] und der zeitlichen Differenz der funktionellen Konnektivität (resting-state functional connectivity, RSFC) der linken Amygdala (Resting-State 2 > Resting-State 1, t -Werte, TFCE-korrigiert für multiple Vergleiche innerhalb der ROI-Maske, $p < 0,05$). R, rechts; L, links. (B) Veranschaulichung mittels Streudiagramm für die in (A) blau markierte präfrontale Aktivierung. Die Abbildung ist Nowak et al. (2020) entnommen.

6. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

6.1 Einordnung der Ergebnisse

6.1.1 Funktionelle Konnektivität der Amygdala

Das Ziel der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie bestand darin, die Auswirkungen alltäglicher Formen von Schlafmangel auf die funktionelle Konnektivität der Amygdala im Zusammenhang mit psychosozialen Stress zu untersuchen.

Es zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen kumulativem Schlafmangel in der Woche vor dem Scannen (SLoss [diary]) und der stressbedingten Veränderung der funktionellen Konnektivität der Amygdala zu verschiedenen kortikalen Regionen. Diese Regionen umfassten den medialen präfrontalen Cortex (MPFC: Frontalpol, orbitofrontaler Cortex, superiorer Gyrus frontalis, anteriorer Gyrus paracingularis), den lateralen präfrontalen Cortex (LPFC: Gyrus frontalis medius und inferior), die anteriore Inselrinde (AI), den anterioren Gyrus cinguli (anterior cingulate cortex, ACC) und den posterioren Gyrus cinguli (posterior cingulate cortex, PCC). Das heißt, je höher die Werte für SLoss [diary] lagen, desto ausgeprägter zeigte sich im Anschluss an die Stressexposition eine Abnahme der funktionellen Konnektivität der linken Amygdala zu den beschriebenen kortikalen Regionen.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen Studienergebnissen zu den Auswirkungen akuter Schlafdeprivation, bei denen eine reduzierte Amygdala-Konnektivität zu MPFC, DLPFC und PCC (Lei et al., 2015; Shao et al., 2014; Yoo et al., 2007a) gezeigt wurde. Zudem liefern die Ergebnisse Vergleichswerte zu Bildgebungsstudien aus dem Bereich der Stressforschung, bei denen die Versuchsteilnehmer nicht explizit unter Schlafmangel litten. Hierbei wurde in Bezug auf das Default Mode Network (DMN) eine erhöhte Amygdala-Konnektivität zu MPFC und PCC eine Stunde nach Stressexposition (Veer et al., 2011) und zum Precuneus direkt nach Stressexposition (Maron-Katz et al., 2016) ermittelt. Ebenso wurde infolge sozialer Stressinduktion eine erhöhte Amygdala-Konnektivität zu den Hauptregionen des SN (dACC, AI) gezeigt (van Marle et al., 2010).

Im Vergleich zu den erwähnten Studien, bei denen die Anwesenheit von Schlafmangel nicht systematisch erhoben und eine *Erhöhung* der Amygdala-Konnektivität im Anschluss an die Stressexposition festgestellt wurde, zeigten sich in der vorliegenden Studie tendenziell gegenteilige Ergebnisse in Form einer *reduzierten* Amygdala-Konnektivität in Abhängigkeit des vorliegenden Schlafmangels. Dies lässt vermuten, dass die vorbekannten Gehirnmechanismen der neuronalen Stressverarbeitung in Form einer reaktiv erhöhten Konnektivität zwischen der Amygdala und Teilen des DMN bzw. SN möglicherweise in ihr Gegenteil in Form einer erniedrigten Konnektivität der Amygdala zu DMN, SN und anderen Cortexarealen moduliert werden könnten, wenn Schlafmangel besteht. Während die bisherigen Ergebnisse einer erhöhten Amygdala-Konnektivität nach Stressexposition als potentiell adaptive Regulationsmechanismen

interpretiert wurden (van Marle et al., 2010; Veer et al., 2011), könnte die in der vorliegenden Studie beobachtete graduelle Umkehrung dieses Funktionsmusters unter Schlafmangel auf eine Störung der physiologischen Stressregulation des Gehirns hindeuten.

6.1.2 Cortisol, Stressbewertung und Herzfrequenz(-variabilität)

Speichel-Cortisol, Stressbewertung und Herzfrequenz zeigten Verlaufsveränderungen, die analog zum Verlauf der Stressinduktion bestanden (stressbedingter akuter Anstieg der jeweiligen Parameter gefolgt von erholungsbedingtem Abfall). Hieraus lässt sich auf die Effektivität der verwendeten Stressaufgabe schließen, die im Einklang mit bisherigen Studienergebnissen zum ScanSTRESS-Paradigma steht (Streit et al., 2014). Zu erwähnen ist allerdings, dass für die errechnete Herzfrequenzvariabilität keine stressbedingte Verlaufsveränderung bei den Versuchsteilnehmern zu beobachten war.

Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen Schlafmangel und den Messwerten für Cortisol, Stressbewertung und Herzfrequenz(-variabilität), weder für SLoss [MCTQ] noch für SLoss [Diary]. Dies steht im Einklang mit jüngsten Ergebnissen zu akuter Schlafdeprivation, bei denen keine Auswirkung von Schlafentzug auf Cortisol, Stressbewertung und Herzfrequenzvariabilität zu beobachten war (Schwarz et al., 2018).

6.1.3 Parameter für Schlafmangel (SSloss [MCTQ] und [diary])

In der zugrundeliegenden Studie wurden mit SLoss [MCTQ] und SLoss [diary] zwei Parameter zur Quantifizierung von Schlafmangel erhoben. Die Erhebung von SLoss [MCTQ] erfolgte mithilfe des Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ) während der Probandenrekrutierung mit dem Ziel, chronischen Schlafmangel auf der Grundlage der Selbsteinschätzung der Versuchsteilnehmer abzubilden. Demgegenüber wurde die Variable SLoss [diary] aus den Daten des Schlaftagebuchs eine Woche vor den MRT-Messungen berechnet, was dem Ziel diente, zusätzlich ein Maß für subakuten Schlafmangel zu erheben.

Die Ergebnisse der Konnektivitätsanalysen zeigten die beschriebenen Zusammenhänge nur für SLoss [diary], nicht jedoch für SLoss [MCTQ]. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine stressbedingte Beeinflussung der Amygdala-Konnektivität in erster Linie durch kürzlich erworbenen subakuten Schlafmangel verursacht wird. Nichtsdestoweniger ist zu vermuten, dass subakuter Schlafmangel (SSloss [diary]) zu einem gewissen Maß auch durch allgemeine Schlafgewohnheiten, die sich z.B. in Form von chronischem Schlafmangel (SSloss [MCTQ]) abbilden lassen, beeinflusst wird. Diese Vermutung wird gestützt durch eine schwache Korrelation zwischen SLoss [diary] und SLoss [MCTQ] ($r = 0,27$, $p = 0,035$).

6.2 Limitationen und weiterführende Fragestellungen

6.2.1 Schlafmangel und Psychopathologie

Angesichts des bekannten Zusammenhangs zwischen Schlafstörungen und psychiatrischen Erkrankungen (Baglioni et al., 2016; Benca et al., 1992) können die Ergebnisse der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie möglicherweise zum pathophysiologischen Verständnis von psychischen Störungsbildern beitragen. So besteht einer kürzlich erschienenen Studie (Wassing et al., 2019) zufolge ein möglicher pathogenetischer Hintergrundmechanismus von affektiven Störungen und Angststörungen in einer Beeinträchtigung des REM-Schlafes und damit verbundener Fehlregulation der Amygdala-Aktivität. Auch weisen die Ergebnisse der zugrunde liegenden Studie Ähnlichkeiten mit Befunden bei depressiven Störungen auf, bei denen eine reduzierte Amygdala-Konnektivität zum ventromedialen präfrontalem Cortex (VMPFC) sowie zu dACC und AI ermittelt wurde (Veer et al., 2010). Im Hinblick auf die zukünftige Erforschung des Zusammenhangs zwischen Schlafmangel, Stressvulnerabilität und funktioneller Amygdala-Konnektivität könnte daher der Einbezug psychometrischer Verfahren in Form standardisierter Fragebögen sowie der Einschluss von Patientengruppen ein Forschungsdesiderat darstellen.

Einen wichtigen Anknüpfungspunkt für zukünftige Forschungsvorhaben könnte des Weiteren das „Tripel-Netzwerk-Modell“ („triple network model“) zur Entstehung von Psychopathologie einnehmen (Menon, 2011). Diesem Modell gemäß könnte eine übergreifende Dysfunktion der drei Hirnnetzwerke DMN, SN sowie des frontoparietalen Central Executive Network (CEN) eine Schlüsselrolle bei depressiven Störungen, Angststörungen, Schizophrenie oder Demenzerkrankungen zukommen. Neben gestörter intrinsischer Konnektivität und Interaktion zwischen diesen Netzwerken wird innerhalb dieses Modells ein wichtiger Einfluss auch limbischen Regionen wie der Amygdala zugesprochen.

Da in der zugrundeliegenden Studie eine durch Schlafmangel bedingte Reduktion der Amygdala-Konnektivität nicht nur zu Regionen des SN und DMN, sondern mit dem DLPFC auch zu einer Hauptregion des CEN ermittelt wurde, könnte das Tripel-Netzwerk-Modell für zukünftige Replikationen der Studienergebnisse eine wichtige konzeptuelle Rolle einnehmen. Beispielsweise könnte eine Forschungsfrage darin bestehen, inwiefern die Interaktion zwischen SN, DMN, CEN und der Amygdala durch Schlafmangel in Verbindung mit psychosozialer Stressinduktion beeinflusst und möglicherweise beeinträchtigt wird. Da DMN, SN und CEN fundamental unterschiedliche Hirnnetzwerke mit jeweils spezifischen Funktionen darstellen, könnten bei zukünftigen Re-plikationen auch spezifische Konsequenzen von Schlafmangel für das Verhalten in Abhängigkeit des jeweils betroffenen Netzwerks untersucht werden.

6.2.2 Weitere Limitationen und Fragestellungen

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich männliche Versuchsteilnehmer rekrutiert mit dem Ziel, die Studienpopulation möglichst homogen zu halten und geschlechtsspezifische Varianz bei der Stressantwort zu minimieren. So ist bekannt, dass Frauen eine schwächere Cortisol-Reaktivität infolge psychosozialer Stressinduktion zeigen und dass hormonelle Einflüsse durch Menstruation und Kontrazeption hierbei eine Rolle spielen (Dedovic et al., 2009; Kirschbaum et al., 1992). Zur Untersuchung geschlechtsspezifischer Effekte von Schlafmangel auf die Amygdala-Konnektivität unter Stressexposition sollten zukünftige Replikationsversuche auch Studienteilnehmerinnen als Vergleichsgruppe einschließen.

Eine weitere wichtige Limitation der zugrundeliegenden Studie wird dadurch gebildet, dass die verwendeten Parameter zur Quantifizierung des Schlafmangels ausschließlich durch Befragung der Teilnehmer, nicht jedoch durch objektivere Messmethoden wie Polysomnographie oder Aktigraphie ermittelt wurden. Da beispielsweise Aspekte der REM-Schlafarchitektur eine Rolle bei der nächtlichen Regulation der Amygdala-Reaktivität einzunehmen scheinen (Wassing et al., 2019), könnte insbesondere der Verwendung von nächtlichen EEG-Messungen eine wichtige Funktion bei zukünftigen Replikationen der Studienergebnisse zukommen.

Zu berücksichtigen ist des Weiteren, dass bei den Versuchsteilnehmern in Abhängigkeit der jeweiligen Menge des vorliegenden Schlafmangels höhere Maße an Erschöpfung und Schläfrigkeit nach Absolvieren der Stressaufgabe nicht ausgeschlossen werden können. Dies könnte zumindest teilweise die Ergebnisse der Konnektivitätsanalysen beeinflusst haben, auch wenn versucht wurde, potentielle Effekte von Schläfrigkeit während der Resting-State-Messungen zu minimieren, indem die Teilnehmer angewiesen wurden, ihre Augen geöffnet zu halten.

Ein anderer wichtiger Aspekt bei der Interpretation der Studienergebnisse wird durch potentielle Einflüsse des Tageszeitpunktes der Messungen gebildet. So kann durch den Umstand, dass die Messungen spätabends durchgeführt wurden, nicht ausgeschlossen werden, dass der physiologische abendliche Abfall des Cortisol-Spiegels mit dem beobachteten Cortisol-Abfall im Rahmen der Stresserholung interagiert haben könnte. Um zwischen diesen beiden Effekten genauer differenzieren zu können, wäre bei zukünftigen Replikationen der Einschluss einer Kontrollgruppe ohne Stressmanipulation zu begrüßen.

Ein zusätzlicher Einfluss des Messzeitpunktes auf die Ergebnisse könnte auch durch die sogenannte „Wake maintenance zone“ (WMZ) erfolgt sein. Hierbei handelt es sich um eine spätabendliche Phase erhöhter kognitiver Leistungsfähigkeit zwei bis drei Stunden vor Einsetzen der Melatonin-Sekretion (Shekleton et al., 2013). Da für die vorliegende Studie gezielt Versuchsteilnehmer mit spätem Chronotyp und somit späten Einschlafzeiten (Schlafbeginn an Arbeitstagen durchschnittlich 0:11 a.m. \pm 59 min gemäß Schlaftagebuch) rekrutiert wurden, dürfte

der Beginn der WMZ bei der Mehrzahl der Versuchsteilnehmer zum Zeitpunkt der Stressaufgabe noch nicht erreicht worden sein. Allerdings wäre für zukünftige Replikationen eine Ermittlung des Zeitpunkts der Melatonin-Sekretion prinzipiell wünschenswert, um den genauen Zeitpunkt der WMZ der Teilnehmer zu bestimmen und für potentielle Einflüsse auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu kontrollieren.

Zu erwähnen ist zudem, dass drei Extremwerte bei SLoss [diary] ermittelt wurden, die jedoch nicht aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Grund hierfür bildete die Annahme, dass die Extremwerte einen Teil des natürlichen Spektrums des in der Gesamtbevölkerung vorherrschenden Schlafmangels repräsentieren. Da sich dieses Spektrum bei einer größeren Stichprobe wahrscheinlich kontinuierlicher gezeigt hätte, sollten zur Überprüfung der vorliegenden Studienergebnisse Replikationen mit größeren Teilnehmerzahlen durchgeführt werden.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass in der zugrundeliegenden Studie zwar ein Einfluss von Schlafmangel auf die stressbedingte Veränderung der Amygdala-Konnektivität ermittelt wurde, nicht jedoch eine statistisch signifikante stressbedingte Veränderung der Amygdala-Konnektivität unabhängig vom jeweils vorliegenden Schlafmangel. Das Ausbleiben des letztgenannten Effekts ist möglicherweise durch eine zu geringe Stichprobengröße erklärbar. Jedoch ist anzumerken, dass angesichts des beobachteten Effekts durch Schlafmangel auch ein stärkerer alleiniger Effekt der Stressmanipulation auf die Amygdala-Konnektivität zu erwarten gewesen wäre. Die Interpretation der Studienergebnisse sollte daher bis zum Vorliegen von Replikationen mit Vorsicht erfolgen.

6.3 Abschließende Zusammenfassung

In der dieser medizinischen Dissertation zugrundeliegenden Studie wurden 45 männliche Versuchsteilnehmer mit einer Tendenz zur Akkumulation von Schlafmangel über die Arbeitswoche rekrutiert. Die Teilnehmer wurden einer Messung in der Resting-State-fMRT vor und nach der Erzeugung von psychosozialen Stress unterzogen. Es zeigte sich eine negative Assoziation zwischen dem mittels Schlaftagebuch errechneten Schlafmangel und der stressbedingten Veränderung der saar-basierten funktionellen Konnektivität der linken Amygdala zu Regionen des DMN (PCC, MPFC) und SN (dACC, AI) sowie zum LPFC – das heißt, Teilnehmer mit größerem Schlafmangel wiesen infolge der Stressinduktion eine stärkere Reduktion der Amygdala-Konnektivität zu den genannten Hirnregionen auf. Da bisherige Studien ohne relevanten Schlafentzug eine Erhöhung der Amygdala-Konnektivität zu DMN- und SN-Regionen durch Stress gezeigt haben, könnten die Ergebnisse auf eine potentielle Beeinträchtigung der neuronalen Stressregulation unter alltäglichen Formen von Schlafmangel hinweisen.

7. Literatur

- Adolphs, R., 2010. What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1191, 42-61.
- Avants, B.B., Tustison, N.J., Song, G., Cook, P.A., Klein, A., Gee, J.C., 2011. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage* 54, 2033-2044.
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., Riemann, D., 2011. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J. Affect. Disord.* 135, 10-19.
- Baglioni, C., Nanovska, S., Regen, W., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., Reynolds, C.F., Riemann, D., 2016. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol. Bull.* 142, 969-990.
- Benca, R.M., Obermeyer, W.H., Thisted, R.A., Gillin, J.C., 1992. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 651-668; discussion 669-670.
- Brooks, J.C., Beckmann, C.F., Miller, K.L., Wise, R.G., Porro, C.A., Tracey, I., Jenkinson, M., 2008. Physiological noise modelling for spinal functional magnetic resonance imaging studies. *Neuroimage* 39, 680-692.
- 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.
- Buckner, R.L., Krienen, F.M., Yeo, B.T., 2013. Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nat. Neurosci.* 16, 832-837.
- Chee, M.W., Tan, J.C., Zheng, H., Parimal, S., Weissman, D.H., Zagarodnov, V., Dinges, D.F., 2008. Lapsing during sleep deprivation is associated with distributed changes in brain activation. *J. Neurosci.* 28, 5519-5528.
- Choo, W.C., Lee, W.W., Venkatraman, V., Sheu, F.S., Chee, M.W., 2005. Dissociation of cortical regions modulated by both working memory load and sleep deprivation and by sleep deprivation alone. *Neuroimage* 25, 579-587.
- Chuah, L.Y., Dolcos, F., Chen, A.K., Zheng, H., Parimal, S., Chee, M.W., 2010. Sleep deprivation and interference by emotional distracters. *Sleep* 33, 1305-1313.
- Costafreda, S.G., Brammer, M.J., David, A.S., Fu, C.H., 2008. Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: a meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Res. Rev.* 58, 57-70.
- Dedovic, K., Wadiwalla, M., Engert, V., Pruessner, J.C., 2009. The role of sex and gender socialization in stress reactivity. *Dev. Psychol.* 45, 45-55.
- Duchesne, A., Tessera, E., Dedovic, K., Engert, V., Pruessner, J.C., 2012. Effects of panel sex composition on the physiological stress responses to psychosocial stress in healthy young men and women. *Biol. Psychol.* 89, 99-106.
- Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 700-711.
- Germain, A., 2013. Sleep disturbances as the hallmark of PTSD: where are we now? *Am. J. Psychiatry* 170, 372-382.
- Goldstein, A.N., Walker, M.P., 2014. The role of sleep in emotional brain function. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 10, 679-708.
- Goldstein-Piekarski, A.N., Greer, S.M., Saletin, J.M., Walker, M.P., 2015. Sleep Deprivation Impairs the Human Central and Peripheral Nervous System Discrimination of Social Threat. *J. Neurosci.* 35, 10135-10145.
- Greve, D.N., Fischl, B., 2009. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage* 48, 63-72.
- Gujar, N., Yoo, S.S., Hu, P., Walker, M.P., 2011. Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences. *J. Neurosci.* 31, 4466-4474.
- Hasler, B.P., Kirisci, L., Clark, D.B., 2016. Restless Sleep and Variable Sleep Timing During

- Late Childhood Accelerate the Onset of Alcohol and Other Drug Involvement. *J. Stud. Alcohol Drugs* 77, 649-655.
- Hermans, E.J., van Marle, H.J., Ossewaarde, L., Henckens, M.J., Qin, S., van Kesteren, M.T., Schoots, V.C., Cousijn, H., Rijpkema, M., Oostenveld, R., Fernández, G., 2011. Stress-related noradrenergic activity prompts large-scale neural network reconfiguration. *Science* 334, 1151-1153.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., Smith, S., 2002. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 17, 825-841.
- Kecklund, G., Axelsson, J., 2016. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ* 355, i5210.
- Kirschbaum, C., Wüst, S., Hellhammer, D., 1992. Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom. Med.* 54, 648-657.
- Krause, A.J., Simon, E.B., Mander, B.A., Greer, S.M., Saletin, J.M., Goldstein-Piekarski, A.N., Walker, M.P., 2017. The sleep-deprived human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 404-418.
- LeDoux, J., 2003. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol* 23, 727-738.
- Lei, Y., Shao, Y., Wang, L., Ye, E., Jin, X., Zou, F., Zhai, T., Li, W., Yang, Z., 2015. Altered superficial amygdala-cortical functional link in resting state after 36 hours of total sleep deprivation. *J. Neurosci. Res.* 93, 1795-1803.
- Lett, T.A., Waller, L., Tost, H., Veer, I.M., Nazeri, A., Erk, S., Brandl, E.J., Charlet, K., Beck, A., Vollstädt-Klein, S., Jorde, A., Kiefer, F., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A., Chakravarty, M.M., Walter, H., 2017. Cortical surface-based threshold-free cluster enhancement and cortexwise mediation. *Hum. Brain. Mapp.* 38, 2795-2807.
- Mallick, B.N., Singh, A., 2011. REM sleep loss increases brain excitability: role of noradrenaline and its mechanism of action. *Sleep Med. Rev.* 15, 165-178.
- Maron-Katz, A., Vaisvaser, S., Lin, T., Hendler, T., Shamir, R., 2016. A large-scale perspective on stress-induced alterations in resting-state networks. *Sci. Rep.* 6, 21503.
- Menon, V., 2011. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn. Sci.* 15, 483-506.
- Menon, V., Uddin, L.Q., 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct. Funct.* 214, 655-667.
- Motomura, Y., Kitamura, S., Oba, K., Terasawa, Y., Enomoto, M., Katayose, Y., Hida, A., Moriguchi, Y., Higuchi, S., Mishima, K., 2013. Sleep debt elicits negative emotional reaction through diminished amygdala-anterior cingulate functional connectivity. *PLoS One* 8, e56578.
- Mullin, B.C., Phillips, M.L., Siegle, G.J., Buysse, D.J., Forbes, E.E., Franzen, P.L., 2013. Sleep deprivation amplifies striatal activation to monetary reward. *Psychol. Med.* 43, 2215-2225.
- Nowak, J., Dimitrov, A., Oei, N.Y.L., Walter, H., Adli, M., Veer, I.M., 2020. Association of naturally occurring sleep loss with reduced amygdala resting-state functional connectivity following psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 114, 104585.
- Pruim, R.H., Mennes, M., van Rooij, D., Llera, A., Buitelaar, J.K., Beckmann, C.F., 2015. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *Neuroimage* 112, 267-277.
- 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, 676-682.
- Roenneberg, T., Kuehne, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M., Mellow, M., 2007. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med. Rev.* 11, 429-438.
- Roenneberg, T., Kuehne, T., Pramstaller, P.P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A., Mellow, M., 2004. A marker for the end of adolescence. *Curr. Biol.* 14, R1038-1039.
- Roenneberg, T., Pilz, L.K., Zerbini, G., Winnebeck, E.C., 2019. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. *Biology (Basel)* 8.
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., Mellow, M., 2003. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J. Biol. Rhythms* 18, 80-90.
- Roy, A.K., Shehzad, Z., Margulies, D.S., Kelly, A.M., Uddin, L.Q., Gotimer, K., Biswal, B.B.,

- Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2009. Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI. *Neuroimage* 45, 614-626.
- Schneider, F., Fink, G.R., 2013. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie, 2., überarb. und aktualisierte Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg.
- Schwarz, J., Gerhardsson, A., van Leeuwen, W., Lekander, M., Ericson, M., Fischer, H., Kecklund, G., Åkerstedt, T., 2018. Does sleep deprivation increase the vulnerability to acute psychosocial stress in young and older adults? *Psychoneuroendocrinology* 96, 155-165.
- Shao, Y., Lei, Y., Wang, L., Zhai, T., Jin, X., Ni, W., Yang, Y., Tan, S., Wen, B., Ye, E., Yang, Z., 2014. Altered resting-state amygdala functional connectivity after 36 hours of total sleep deprivation. *PLoS One* 9, e112222.
- Shekleton, J.A., Rajaratnam, S.M., Gooley, J.J., Van Reen, E., Czeisler, C.A., Lockley, S.W., 2013. Improved neurobehavioral performance during the wake maintenance zone. *J. Clin. Sleep Med.* 9, 353-362.
- Smith, S.M., 2002. Fast robust automated brain extraction. *Hum. Brain Mapp.* 17, 143-155.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D.E., Niazy, R.K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J.M., Matthews, P.M., 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 (Suppl. 1), S208-219.
- Smith, S.M., Nichols, T.E., 2009. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 44, 83-98.
- Streit, F., Haddad, L., Paul, T., Frank, J., Schäfer, A., Nikitopoulos, J., Akdeniz, C., Lederbogen, F., Treutlein, J., Witt, S., Meyer-Lindenberg, A., Rietschel, M., Kirsch, P., Wüst, S., 2014. A functional variant in the neuropeptide S receptor 1 gene moderates the influence of urban upbringing on stress processing in the amygdala. *Stress* 17, 352-361.
- Tarvainen, M.P., Niskanen, J.P., Lipponen, J.A., Ranta-Aho, P.O., Karjalainen, P.A., 2014. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput. Methods Programs Biomed.* 113, 210-220.
- Vaisvaser, S., Lin, T., Admon, R., Podlipsky, I., Greenman, Y., Stern, N., Fruchter, E., Wald, I., Pine, D.S., Tarrasch, R., Bar-Haim, Y., Hendler, T., 2013. Neural traces of stress: cortisol related sustained enhancement of amygdala-hippocampal functional connectivity. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 313.
- van Marle, H.J., Hermans, E.J., Qin, S., Fernández, G., 2010. Enhanced resting-state connectivity of amygdala in the immediate aftermath of acute psychological stress. *Neuroimage* 53, 348-354.
- van Oort, J., Tendolkar, I., Hermans, E.J., Mulders, P.C., Beckmann, C.F., Schene, A.H., Fernández, G., van Eijndhoven, P.F., 2017. How the brain connects in response to acute stress: A review at the human brain systems level. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 83, 281-297.
- Veer, I.M., Beckmann, C.F., van Tol, M.J., Ferrarini, L., Milles, J., Veltman, D.J., Aleman, A., van Buchem, M.A., van der Wee, N.J., Rombouts, S.A., 2010. Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Front. Syst. Neurosci.* 4.
- Veer, I.M., Oei, N.Y., Spinhoven, P., van Buchem, M.A., Elzinga, B.M., Rombouts, S.A., 2011. Beyond acute social stress: increased functional connectivity between amygdala and cortical midline structures. *Neuroimage* 57, 1534-1541.
- Venkatraman, V., Chuah, Y.M., Huettel, S.A., Chee, M.W., 2007. Sleep deprivation elevates expectation of gains and attenuates response to losses following risky decisions. *Sleep* 30, 603-609.
- Wassing, R., Lakbila-Kamal, O., Ramautar, J.R., Stoffers, D., Schalkwijk, F., Van Someren, E.J.W., 2019. Restless REM Sleep Impedes Overnight Amygdala Adaptation. *Curr. Biol.* 29, 2351-2358.e2354.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Fydrich, T., 1997. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Hogrefe, Göttingen.

- Yoo, S.S., Gujar, N., Hu, P., Jolesz, F.A., Walker, M.P., 2007a. The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. *Curr. Biol.* 17, R877-878.
- Yoo, S.S., Hu, P.T., Gujar, N., Jolesz, F.A., Walker, M.P., 2007b. A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat. Neurosci.* 10, 385-392.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jonathan Raphael Nowak, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Auswirkung von Schlafmangel und psychosozialem Stress auf die funktionelle Konnektivität der Amygdala in der Resting-State-fMRT“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Jonathan Raphael Nowak hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Nowak, J., Dimitrov, A., Oei, N.Y.L., Walter, H., Adli, M., Veer, I.M., 2020. Association of naturally occurring sleep loss with reduced amygdala resting-state functional connectivity following psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 114, 104585.

Beitrag im Einzelnen:

- Probandenrekrutierung (gemeinsam mit Annika Dimitrov und Armin Ligdorf)
- Datenerhebung: „Basic User“ bei den MRT-Messungen („Advanced User“: Annika Dimitrov, Irina Unruh; weitere „Basic User“: Ilya Veer, Armin Ligdorf, Florian Seyfarth)
 - Betreuung der Probanden außerhalb und innerhalb des Scannerraums
 - Bedienung des Stimulationslaptops
 - Abnahme der Speichelproben, Erhebung der subjektiven Stressbewertung
 - Debriefing der Probanden am Ende des Experiments
- Datenanalyse: Analyse der vorverarbeiteten MRT-Daten sowie der weiteren relevanten Anteile des vorliegenden Datensatzes (Speichel-Cortisol-Konzentrationen, Stressbewertung, Herzfrequenz[-variabilität]) unter Supervision von Ilya Veer (Vorverarbeitung der MRT-Daten: Annika Dimitrov und Ilya Veer)
- Erstellung des Manuskripts inkl. sämtlicher Tabellen und Abbildungen unter fortlaufender Supervision und Ergänzung von Ilya Veer und Annika Dimitrov

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

10. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,
Selected Categories: **"PSYCHIATRY"** Selected Category
Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 142 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	World Psychiatry	4,055	30.000	0.010540
2	JAMA Psychiatry	8,414	16.642	0.044550
3	Lancet Psychiatry	3,223	15.233	0.015210
4	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	42,369	13.391	0.037870
5	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	3,597	13.122	0.005520
6	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	42,494	11.982	0.056910
7	MOLECULAR PSYCHIATRY	18,460	11.640	0.047200
8	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
9	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	15,697	6.944	0.027700
10	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	24,537	6.544	0.042870
11	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	18,604	6.486	0.023410
12	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,482	6.250	0.019260
13	ADDICTION	18,607	5.953	0.028990
14	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	24,481	5.867	0.022960
15	Epidemiology and Psychiatric Sciences	950	5.684	0.003550
16	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	23,080	5.475	0.039400
17	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,989	5.182	0.004700
18	AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY	6,624	5.084	0.008440
19	DEPRESSION AND ANXIETY	7,923	5.043	0.015870
20	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	12,498	4.984	0.010890
21	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,808	4.738	0.010900
22	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	16,507	4.731	0.030420
23	Translational Psychiatry	5,384	4.691	0.021220
24	BIPOLAR DISORDERS	5,070	4.490	0.007870
25	CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY	3,675	4.266	0.006830
26	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	18,677	4.247	0.020820
27	CNS DRUGS	4,364	4.206	0.007540
28	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,823	4.185	0.013170
29	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,920	4.129	0.015110
29	EUROPEAN PSYCHIATRY	4,876	4.129	0.007890
31	JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH	14,397	4.000	0.022480

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
32	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,259	3.981	0.014550
33	SCHIZOPHRENIA RESEARCH	19,650	3.958	0.032460
34	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	8,732	3.897	0.010160
35	Current Psychiatry Reports	3,447	3.864	0.009390
36	PSYCHOSOMATIC MEDICINE	12,288	3.810	0.010150
37	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	26,957	3.786	0.053380
38	WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY	2,191	3.713	0.004710
39	Journal of Attention Disorders	3,100	3.668	0.006190
40	Journal of Behavioral Addictions	945	3.628	0.002700
41	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	3,837	3.617	0.005400
42	CANADIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY-REVUE CANADIENNE DE PSYCHIATRIE	4,997	3.612	0.006340
43	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	4,492	3.553	0.007980
44	CNS SPECTRUMS	2,200	3.504	0.003180
45	AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	6,363	3.480	0.010470
46	DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE	16,889	3.322	0.033280
47	HARVARD REVIEW OF PSYCHIATRY	1,527	3.264	0.002310
48	PSYCHOPHARMACOLOGY	22,959	3.222	0.025210
49	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,259	3.199	0.003780
50	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	4,928	3.134	0.005340
51	AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART B- NEUROPSYCHIATRIC GENETICS	4,061	3.016	0.006150
52	GENERAL HOSPITAL PSYCHIATRY	4,909	2.989	0.007420
53	JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC RESEARCH	12,468	2.947	0.011540
54	INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	8,476	2.940	0.010410
55	Early Intervention in Psychiatry	1,240	2.923	0.003380
56	SOCIAL PSYCHIATRY AND PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY	7,477	2.918	0.013170
57	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY	2,677	2.901	0.004860
58	DEMENTIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	4,507	2.886	0.004780
59	Behavioral Sleep Medicine	1,007	2.871	0.002420

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
60	Frontiers in Psychiatry	3,308	2.857	0.012340
61	HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY- CLINICAL AND EXPERIMENTAL	2,238	2.806	0.003070
62	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	6,711	2.777	0.007740
63	AGING & MENTAL HEALTH	4,282	2.663	0.007050
64	EUROPEAN ADDICTION RESEARCH	1,158	2.653	0.002240
65	EPILEPSY & BEHAVIOR	9,684	2.600	0.016330
66	Archives of Womens Mental Health	2,535	2.565	0.004920
67	PSYCHOSOMATICS	3,762	2.534	0.003110
68	INTERNATIONAL JOURNAL OF METHODS IN PSYCHIATRIC RESEARCH	2,658	2.500	0.003100
69	PSYCHIATRY RESEARCH- NEUROIMAGING	5,247	2.455	0.009550
70	BEHAVIORAL MEDICINE	752	2.442	0.001100
71	BMC Psychiatry	8,221	2.419	0.021920
72	EXPERIMENTAL AND CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	2,454	2.354	0.003290
73	ACTA NEUROPSYCHIATRICA	746	2.333	0.001520
74	INTERNATIONAL CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	1,953	2.284	0.001910
75	INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRICS	5,621	2.261	0.010530
76	Revista de Psiquiatria y Salud Mental	297	2.233	0.000610
77	PSYCHIATRY RESEARCH	17,911	2.223	0.030760
78	PSYCHIATRIC SERVICES	10,185	2.205	0.014640
79	Neuropsychiatric Disease and Treatment	4,303	2.195	0.009840
80	PSYCHIATRY-INTERPERSONAL AND BIOLOGICAL PROCESSES	2,230	2.186	0.002010
81	JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY AND NEUROLOGY	1,567	2.183	0.001880
82	Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia Bulimia and Obesity	1,138	2.154	0.001880
83	COMPREHENSIVE PSYCHIATRY	6,054	2.128	0.009680
84	PSYCHOLOGY AND PSYCHOTHERAPY- THEORY RESEARCH AND PRACTICE	1,019	2.097	0.001180
85	REVISTA BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA	1,724	2.093	0.002840
86	PHARMACOPSYCHIATRY	1,718	2.064	0.001520
87	Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health	938	2.033	0.002180
87	International Journal of Mental Health Nursing	1,389	2.033	0.001860
89	JOURNAL OF NERVOUS AND MENTAL DISEASE	8,037	1.940	0.006740
90	Annals of General Psychiatry	779	1.915	0.001400

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
91	JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC OBSTETRICS & GYNECOLOGY	1,262	1.900	0.001100
92	JOURNAL OF ECT	1,556	1.896	0.002100
93	JOURNAL OF NEUROPSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,586	1.854	0.003060
94	CLINICAL EEG AND NEUROSCIENCE	888	1.807	0.001490
95	NORDIC JOURNAL OF PSYCHIATRY	1,744	1.764	0.002430
96	Journal of Psychiatric Practice	996	1.722	0.001560
97	Clinical Child Psychology and Psychiatry	1,103	1.705	0.001360
98	Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing	2,354	1.702	0.002390
99	STRESS AND HEALTH	1,421	1.661	0.002560
100	Child and Adolescent Mental Health	781	1.593	0.001250
101	Annals of Clinical Psychiatry	984	1.467	0.001300
102	Psychiatry Investigation	936	1.434	0.002120
103	NEUROPSYCHOBIOLOGY	2,523	1.421	0.002380
104	Asia-Pacific Psychiatry	354	1.416	0.001000
105	Eating Disorders	996	1.351	0.001400
106	Psychiatria Danubina	1,028	1.341	0.002010
107	INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY IN CLINICAL PRACTICE	647	1.337	0.001250
108	Cognitive Neuropsychiatry	981	1.329	0.001270
109	VERHALTENSTHERAPIE	279	1.239	0.000370
110	Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders	448	1.230	0.001740
111	Psychogeriatrics	502	1.209	0.001050
112	Psychiatria Polska	684	1.196	0.000790
113	International Journal of Mental Health and Addiction	1,127	1.192	0.001850
114	ARCHIVES OF PSYCHIATRIC NURSING	1,368	1.133	0.001760
115	SUBSTANCE USE & MISUSE	3,448	1.132	0.005470
116	Indian Journal of Psychiatry	1,481	1.061	0.001360
116	PSYCHOPATHOLOGY	1,685	1.061	0.001580
118	ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA	2,796	1.015	0.003300
118	PERSPECTIVES IN PSYCHIATRIC CARE	494	1.015	0.000560
120	Australasian Psychiatry	1,037	0.944	0.001570
121	Journal of the American Psychiatric Nurses Association	402	0.939	0.000660
122	NEUROCASE	1,121	0.920	0.001580
123	ACTAS ESPANOLAS DE PSIQUIATRIA	495	0.878	0.000500
124	Clinical Gerontologist	650	0.862	0.000550
125	Issues in Mental Health Nursing	1,826	0.825	0.002040
126	NERVENARZT	1,523	0.738	0.001520
127	Archives of Clinical Psychiatry	328	0.732	0.000360

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
128	INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY IN MEDICINE	1,194	0.681	0.001150
129	Rivista di Psichiatria	243	0.600	0.000470
130	ENCEPHALE-REVUE DE PSYCHIATRIE CLINIQUE BIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE	1,123	0.599	0.000910
131	ZEITSCHRIFT FUR PSYCHOSOMATISCHE MEDIZIN UND PSYCHOTHERAPIE	234	0.538	0.000260
132	ISRAEL JOURNAL OF PSYCHIATRY AND RELATED SCIENCES	560	0.431	0.000500
133	Suchttherapie	53	0.417	0.000070
134	FORTSCHRITTE DER NEUROLOGIE PSYCHIATRIE	515	0.395	0.000480
135	Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie de Vieillessement	110	0.368	0.000240
136	Recht & Psychiatrie	56	0.364	0.000040
137	South African Journal of Psychiatry	114	0.356	0.000100
138	Anadolu Psikiyatri Dergisi-Anatolian Journal of Psychiatry	323	0.335	0.000190
139	KLINIK PSIKOFARMAKOLOJI BULTENI-BULLETIN OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	318	0.327	0.000490
140	ANNALES MEDICO-PSYCHOLOGIQUES	652	0.222	0.000340
141	PSYCHIATRIE DE L ENFANT	91	0.122	0.000020
142	Psychiatry and Clinical Psychopharmacology	7	Not Available	0.000000

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

11. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Nowak, J., Dimitrov, A., Oei, N.Y.L., Walter, H., Adli, M., Veer, I.M., 2020. Association of naturally occurring sleep loss with reduced amygdala resting-state functional connectivity following psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 114, 104585.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104585>

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Publikationsliste

Peer-reviewed:

Nowak, J., Dimitrov, A., Oei, N.Y.L., Walter, H., Adli, M., Veer, I.M., 2020. Association of naturally occurring sleep loss with reduced amygdala resting-state functional connectivity following psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 114, 104585. **Journal Impact Factor 2017: 4,731**

Konferenzbeiträge:

Nowak, J., Dimitrov, A., Oei, N. Y. L., Walter, H., Adli, M., Veer, I. M., 2020, June/July. Naturally occurring sleep loss and amygdala functional connectivity following psychosocial stress. Poster session presented at the 2020 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Online Conference.

Dimitrov, A., Adli, M., Schaake, J., Ligdorf, A., Oei, N., Walter, H., Veer, I., 2017, June. Sleep loss is associated with medial prefrontal cortex activity during an emotional distracter task. Poster session presented at the 2017 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Vancouver, Canada.

14. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Henrik Walter für das Vertrauen sowie die fachliche Inspiration und Anregung, die maßgeblich das Vorhaben, den Fortschritt und den erfolgreichen Abschluss dieser Promotion beeinflusst haben.

Ich danke meinem Betreuer Ilya Veer für das Vertrauen und die geduldige Unterstützung mit zahlreichen Anregungen, Vorschlägen und Hilfestellungen, wann immer diese von Nöten waren.

Ich danke den Mitarbeitern des Fachbereichs Mind and Brain für die Begleitung meiner Promotionstätigkeit. Insbesondere danke ich Annika Dimitrov für ihre tatkräftige Unterstützung bei diversen Teilschritten der Forschungsarbeit.

Ich danke meinen Eltern Silvia Schaake und Thomas Rössler-Schaake, meinen Geschwistern Benjamin Schaake, Rahel Schaake und Miriam Schaake, meinen Großeltern Ilse und Egon Rössler und Ingrid und Volker Schaake, meinen Schwiegereltern Kerstin Nowak-Zeugner und Frank Zeugner sowie meinen Freunden für den jahrelangen Beistand.

Ich danke meiner Frau Carolin und meiner Tochter Lilith für ihre Liebe.