

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

DISSERTATION

Salienzerleben und Selbstreferentialität
– Eine fMRT-Untersuchung mit Implikation für Erkrankungen mit Ich-Störung

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Sarah Diner
aus Berlin

Datum der Promotion: 10. März 2017

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1 Abstrakt.....	1
1.1 Abstrakt deutsch	1
1.2 Abstract english.....	3
2 Einleitung.....	5
2.1 Dimensionale Ansätze zur Entstehung klinisch manifester Symptome	7
2.2 Der Selbstbezug und die Wahrnehmung von Reizen	9
2.3 Dopamin und die Salienz einzelner Reize	11
2.4 Neuronale Korrelate: Selbstreferentialität und Salienz	14
2.5 Fragestellung	17
3 Methoden	19
3.1 Ablauf der Studie.....	19
3.2 Rekrutierung und Psychometrie.....	20
3.3 Versuchsaufbau und Durchführung	21
3.3.1 Versuchsaufbau und Durchführung: Verhaltensexperiment.....	21
3.3.2 Versuchsaufbau und Durchführung: fMRT-Paradigma	22
3.4 Paradigmen.....	23
3.4.1 Behaviorales Paradigma: Salience Attribution Test	23
3.4.2 fMRT-Paradigma: Selbstreferentialität	24
3.5 Magnetresonanztomographie	25
3.5.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	25
3.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie	26
3.6 Datenakquisition.....	26
3.6.1 Datenakquisition: Verhaltensexperiment	26
3.6.2 Datenakquisition: fMRT-Paradigma.....	27

3.7	Datenanalyse	27
3.7.1	Analyse: Verhaltensdaten des Saliency Attribution Tests	27
3.7.2	Analyse: fMRT-Daten	28
3.7.2.1	Vorverarbeitung	28
3.7.2.2	Einzelstatistik	29
3.7.2.3	Gruppenstatistik	29
3.7.2.4	Verhaltensdaten des fMRT-Paradigmas	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Stichprobencharakterisierung	31
4.2	Verhaltensdaten des Saliency Attribution Tests	32
4.3	fMRT-Paradigma zur Selbstreferentialität	35
4.3.1	Verhaltensdaten des fMRT-Paradigmas	35
4.3.2	Differentieller Kontrast	36
4.3.3	VOI-Analyse	38
5	Diskussion	41
5.1	Neuronale Korrelate selbstreferentieller Prozesse	41
5.2	Verhaltensdaten des fMRT-Paradigmas	44
5.3	Das Verhältnis von Salienz erleben und Selbstreferentialität	45
5.4	Verhaltensdaten des Saliency Attribution Tests	48
5.5	Ausblick auf klinische Studien	50
5.6	Limitationen und Aussicht	53
6	Zusammenfassung	55
7	Anhang	57
7.1	Abbildungsverzeichnis	57
7.2	Tabellenverzeichnis	57
7.3	Literaturverzeichnis	58
7.4	Eidesstattliche Versicherung	67
7.5	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	68

7.6	Konferenzbeiträge.....	69
7.7	Lebenslauf.....	70
7.8	Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

AC	anteriore Kommissur
ACC	anteriorer cingulärer Kortex
BDI	Beck Depressionsinventar
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CMS	kortikale Mittellinienstrukturen
DMN	default mode network
DMPFC	dorsomedialer Präfrontalkortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV
EHI	Edinburgh Händigkeitinventar
EPI	Echo Planar Imaging
FoV	Field of View
fMRI	functional magnetic resonance imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family-Wise Error
HRF	Hämodynamische Antwortfunktion
K-S-Test	Kolmogorow-Smirnow-Test
k	Clustergröße
mm	Millimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
MPFC	medialer Präfrontalkortex
MPRAGE	magnetization prepared rapid gradient echo
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
n	Stichprobenanzahl
P	Perzentil
PC	posteriore Kommissur
PCC	posteriorer cingulärer Kortex
PDI	Peters et al. Delusions Inventory
PFC	Präfrontalkortex
RSC	Retrosplenium
RT	Reaktionszeit

s	Sekunden
SCID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I Erkrankungen
SD	Standardabweichung
SPM8	Statistical Parametric Mapping® Version 8
SPQ	Schizotypal Personality Questionnaire
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VAS	Visuelle Analogskala
VD	Verhaltensdaten
vIQ	verbaler Intelligenzquotient
VOI	Volume of Interest
WFU	Wake Forest University
WST	Wortschatztest

1 ABSTRAKT

1.1 Abstrakt deutsch

Einleitung: Die Wahrnehmung von Reizen ist Teil der Eigenwahrnehmung und wesentlich für die Differenzierung von Innen und Außen, eigen und fremd. Jedoch erregen lediglich einzelne Reize der Umwelt Aufmerksamkeit, wirken bedeutsam und sind somit salient. Nach dem Theorem der ‚aberranten Salienz‘ bildet die inadäquate Reizwahrnehmung und Attribuierung von Bedeutung den Ausgangspunkt wahnhaften Erlebens. Die Grenze zwischen Innen und Außen verschwimmt. Studienergebnisse bringen Muster neuronaler Aktivität in den kortikalen Mittellinienstrukturen (CMS) mit dem Beziehen auf sich selbst (Selbstreferentialität) in Verbindung. Inwieweit selbstreferentielle Vorgänge mit der aberranten Attribuierung von Salienz in Zusammenhang stehen, ist bisher nur unzureichend erforscht. Ziel dieser Studie ist daher, selbstreferentielle Prozesse, mit diesen assoziierte neuronale Strukturen und deren Verhältnis mit der Attribuierung von Salienz zu untersuchen.

Methoden: Neuronale Korrelate selbstreferentieller Prozesse wurden unter Verwendung funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) ermittelt. Probanden waren aufgefordert, neutrale persönlichkeitsbeschreibende Eigenschaften sich oder einer Person des öffentlichen Lebens zuzuordnen. Neuronal und behavioral wurde der Unterschied zwischen dem Bezug auf sich und auf andere untersucht. Adäquate (adaptive) und inadäquate Reizwahrnehmung und Verhaltensanpassung (aberrante Attribuierung von Salienz) wurden implizit und explizit mit einem Verhaltensparadigma (Salience Attribution Test) erhoben und die Maße analysiert. Das Verhältnis von selbstreferentiellen Vorgängen mit dem Erleben von Salienz wurde durch Integration der Verhaltensdaten in die fMRT-Analyse untersucht.

Ergebnisse: Die Kontrastierung selbst- und fremdreferentieller Vorgänge evozierte Aktivierungen in anterioren Arealen der CMS (medialer Präfrontalkortex (MPFC), anteriorer cingulärer Kortex (ACC)) sowie weiteren Regionen. Behavioral war kein Unterschied zwischen dem Selbst- und Fremdbezug zu beobachten. Als einzige Maße des Salience Attribution Tests korrelierten in der untersuchten Stichprobe (58 Probanden) die explizite adaptive und explizite aberrante Salienz negativ

miteinander. Im ACC hingen Aktivierungen während des Selbstbezugs invers mit der impliziten aberranten Salienz zusammen, kein Zusammenhang bestand mit weiteren Maßen des Salience Attribution Tests.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung anteriorer Anteile der CMS bei der Verarbeitung selbstreferentieller Inhalte. Das Niveau adaptiver und aberranter Salienz in der untersuchten Stichprobe gesunder Probanden repliziert vorherige Ergebnisse und spricht somit zugunsten eines konstanten Niveaus in der Allgemeinbevölkerung. Damit unterstützen die Resultate dimensionale Ansätze der Symptomentstehung. Das Ergebnis spricht für eine Verbindung zwischen dem Erleben von Reizen und dem Selbstbezug und deutet darauf hin, die aberrante Attribuierung von Salienz und die Abgrenzung gegenüber anderen als integrativen Prozess zu erachten.

1.2 Abstract english

Introduction: The perception of stimuli is part of normal self-experience and crucial for the distinction between inside and outside, self and others. Only single sensory stimuli draw attention, acquire meaning and are therefore salient. The ‘aberrant salience’ theorem takes an inappropriate attribution of significance as an origin of delusional ideas in which the boundary between an internal and external realm becomes blurred. Research findings link the ability to relate to oneself (self-reference) to activation patterns within the cortical midline structures (CMS). The connection between self-referential processing and the aberrant attribution of significance remains unclear. Therefore, the current study aims to explore self-referential processing, its associated neuronal correlates and their relation with salience attribution.

Methods: Neural correlates of self-referential processing were acquired using functional magnetic resonance imaging (fMRI). Participants assigned neutral trait adjectives to them or a public person. On a neural and behavioral level the difference between self-referential and other-referential processing was explored. Adequate (adaptive) and inadequate stimulus perception and adjustment of behavior (aberrant salience attribution) were operationalized implicitly and explicitly by a behavioral paradigm (Salience Attribution Test) and the measures were analyzed. After integrating behavioral data into the fMRI-analysis the relation between salience attribution and self-referential processing was investigated.

Results: Self-referential in contrast to other-referential processing evoked activation in anterior parts of the CMS (medial prefrontal cortex (MPFC), anterior cingulate cortex (ACC)) and additional regions. Behavioral data didn’t differ between self- and other-referential processing. As only measures of the Salience Attribution Test explicit adaptive and explicit aberrant salience attribution correlated negatively in the examined sample (58 individuals). In the ACC activity during self-referential processing was inversely related to implicit aberrant salience attribution; whereas none of the other measures of the Salience Attribution Test were associated with activation in the ACC.

Conclusion: The results underline the role of anterior parts of the CMS in self-referential processing. The levels of adaptive and aberrant salience attribution in the sample of healthy individuals replicate previous results and therefore hint towards a

constant level of adaptive and aberrant salience attribution in the general population. Furthermore, the replicated results support a dimensional approach to the development of disease symptoms. The findings link the experience of stimuli to self-referential processing and may indicate that aberrant salience attribution and the ability to demarcate oneself from others should be regarded as integrated processes.

2 EINLEITUNG

Die Wahrnehmung der Umgebung wird dadurch gegliedert, dass einzelne Reize im Gegensatz zu anderen Aufmerksamkeit auf sich ziehen und bedeutsam wirken.^{a1,2} Ein latentes Gefühl der Bedeutsamkeit ist hingegen charakteristisch für prodromale Stadien psychotischen Erlebens.^{2,3} Signale können nicht in vertraute Schemata eingeordnet werden und erscheinen fremdartig. Ein Zustand, der subjektiv von einem Gefühl der Unsicherheit und Anspannung begleitet wird und als dessen Grundlage in der aktuellen psychiatrischen Forschung eine Deregulation dopaminergener Funktion diskutiert wird.^{b2-6} Der Versuch, Zusammenhänge zwischen den fremdartigen Eindrücken zu erstellen, führt zu einem System an Sinnzusammenhängen, welches als Interpretationsrahmen für neue Erfahrung dient und zur Entstehung produktiver Symptome beiträgt.³ Produktive Symptome wie Wahn und Halluzinationen sind Kernsymptome des Symptomkomplexes Schizophrenie, welcher zudem durch Negativsymptome wie Avolition (Antriebslosigkeit) und desorganisierte Symptome definiert ist.⁷ In Symptomausprägungen wie leiblichen Beeinflussungserlebnissen, Gedankenentzug, Gedankenbeeinflussung oder Gedankenausbreitung wird deutlich, dass eine Störung der Grenze zwischen Ich und Umwelt (Ich-Störung) im Zentrum der Erkrankung steht.⁸⁻¹⁰

Einfluss auf die derzeitige Forschung haben Modelle, welche der Erwartungshaltung gegenüber Sinneswahrnehmungen eine große Bedeutung zusprechen. Lernprozesse, welche die Integration fremdartiger Erfahrung ermöglichen und zukünftiges Erleben prägen, werden dabei als wesentlicher Faktor für die Systematisierung von Wahninhalten angesehen.^{c5} Die Sinneswahrnehmung und Attribuierung von Bedeutung als aktiver Prozess wird dadurch zum Gegenstand psychiatrischer Forschung.

^a „What we see, hear, feel and remember depends not only on the information entering our senses, but also upon which aspects of this we choose to attend. William James (1890/1950, p. 402) emphasized this in asserting that ‘my experience is what I agree to attend to’.“¹, S. 53.

^b Die Begriffe ‚fremd‘ und ‚anders‘ werden in dieser Dissertation synonym verwandt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird die weibliche Form nicht gesondert aufgeführt.

^c „We argue that delusions occur in the context of a noisy nervous system that is attempting to form and maintain a robust set of priors. Such excessive noise would engender more cycles of reactivation and subsequent reconsolidation, leading to a bizarre and maladaptive set of expectancies about the world, expectancies strong enough to vitiate normal sensory and cognitive experience. These learned expectancies have much in common with Jaspers’ [.]‘apperceptive schema’ – beliefs so strong that they are impervious to sensation – which he believed were the basis for the maintenance of delusional beliefs (Jaspers, 1963).“⁵, S. 7.

Durch die wachsende Anzahl an Reizen wird es zu einer immer größeren Herausforderung, Relevantes zu identifizieren. Erst durch Selektion können einzelne Reize im Gegensatz zu anderen Bedeutung erlangen, salient wirken.² Die Wahrnehmung von Reizen ist zugleich integraler Bestandteil der Eigenwahrnehmung.¹¹ Die Herkunft sensorischer Information zu detektieren, wird als essentiell für die Differenzierung von Innen und Außen, eigen und fremd angesehen.^{12,13} Eine wachsende Anzahl an Studienergebnissen bringt den Selbstbezug^d mit Mustern neuronaler Aktivität^e in Verbindung.¹⁴⁻¹⁷ Inwieweit dieses Aktivierungsmuster mit der Perzeption von Reizen in Zusammenhang steht, ist bisher erst unzureichend erforscht.

Die hier vorliegende Arbeit geht davon aus, dass das Erleben von Reizen mit der Trennung von Innen und Außen in Verbindung steht. Die Untersuchung des Verhältnisses von selbstreferentiellen Vorgängen mit der Attribuierung von Salienz bietet eine Möglichkeit, die Beziehung zwischen Reiz- und Selbstwahrnehmung mit Implikation für Erkrankungen mit Ich-Störung zu prüfen. Daher ist das Ziel dieser Dissertation zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der Attribuierung von Salienz und neuronalen Korrelaten des Selbstbezugs besteht. Zu diesem Zweck wurden in einem ersten Schritt behavioral explizit und implizit Salienerleben mit dem Salience Attribution Test von Roiser et al.¹⁸ erhoben. Neuronale Korrelate des Selbstbezugs wurden mit einer modifizierten Version des von Kelley et al.¹⁹ konzipierten Paradigmas unter Verwendung funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) ermittelt. In einem weiteren Schritt wurden die Resultate beider Paradigmen zueinander in Verhältnis gesetzt, um auf den Zusammenhang der Mechanismen zu testen.

Zu Beginn der Arbeit wird auf dimensionale Ansätze der Krankheitsentstehung eingegangen. Die Ansätze verdeutlichen die Wichtigkeit, grundlegende Mechanismen der Wahrnehmung in Hinsicht auf die Entstehung von Erkrankungen zu untersuchen

^d Die Begriffe ‚Selbstreferentialität‘ und ‚Selbstbezug‘ werden in dieser Arbeit synonym verwandt. Bei der Verwendung des Begriffs ‚Selbstreferentialität‘ wird sich nach van der Meer et al. gerichtet: „Several studies have investigated the neural correlates of self-reflection or self-referential processing. In the literature these terms are used interchangeably and refer to the evaluation process used to decide whether certain environmental cues apply to one’s self or not. Technically, self-referential processing is a broader concept in which all information that somehow refers to oneself is processed and encompasses subconscious as well as conscious processing.“¹⁴, S. 936.

^e Unter „Aktivierung“ wird ein Ausschlag des Blood Oxygen Level Dependent- (BOLD-) Signals im Vergleich zu einem Kontrollzustand verstanden.¹⁵

und graduelle Abweichungen normaler Funktion zu erfassen (2.1). Es folgt die Darstellung verschiedener Ebenen der Interaktion zwischen der Reiz- und Selbstwahrnehmung (2.2). Anschließend werden einzelne Aspekte des Konstrukts Salienz herausgearbeitet, welche begründen, dass einzelne Reize salienter sind als andere (2.3). Der aktuelle Stand neurowissenschaftlicher Forschung zu selbstreferentiellen Vorgängen und Salienz wird in Abschnitt 2.4 dargestellt. Ausgehend vom aktuellen Stand der Forschung werden die in dieser Dissertation geprüften Hypothesen aufgestellt (2.5). Im Folgenden werden die methodischen Grundlagen, Analyse-schritte (3) und Ergebnisse (4) erläutert. In der Diskussion (5) werden die Resultate und deren Bedeutung im Kontext vorheriger Studienergebnisse evaluiert.

2.1 Dimensionale Ansätze zur Entstehung klinisch manifester Symptome

Die Notwendigkeit einer kategorialen Krankheitsdefinition gründet sich auf praktische Erfordernisse. Sie erleichtert die Identifikation von Erkrankungen sowie die effektive Anwendung und Indikationsstellung von Therapien.^{20,21} Einige Risikofaktoren wurden identifiziert, welche zu einer klinisch manifesten Erkrankung beitragen können, jedoch nicht notwendigerweise führen.^{20,22} Die Unterscheidung von dem Auftreten einzelner subklinischer Merkmale von Symptomen mit Krankheitswert eröffnet einen Raum für dimensionale Ansätze der Krankheitsentstehung.^{20,22}

Für subklinische Merkmale, welche einzelnen Symptomen der Schizophrenie ähneln, wurde der Begriff „Schizotypie“ geprägt.²³ In Anlehnung an den Symptomkomplex Schizophrenie werden „positive“ Merkmale wie magisches Denken oder ungewöhnliche Wahrnehmungserfahrungen von „negativen“ Merkmalen wie eine soziale Beeinträchtigung oder Freudlosigkeit (Anhedonie) und „desorganisierten“ Verhaltensweisen unterschieden.^{23,24} Im wissenschaftlichen Diskurs werden zwei Modelle der Entstehung von Symptomen diskutiert.²⁰ Nach dem quasi-dimensionalen Modell wird das Vorhandensein einer Prädisposition als Grundvoraussetzung für die Entwicklung klinisch manifester Symptome angesehen.²⁰ Demnach ist nur ein kleiner Anteil der Bevölkerung, der Anteil mit Prädisposition, dem Risiko einer Erkrankung ausgesetzt. Der andere Teil der Bevölkerung ist nicht gefährdet.²⁰ Nach dem volldimensionalen Modell werden hingegen graduelle Abweichungen vom Normalzustand als ein potentielles Risiko für die Manifestation einer Erkrankung angesehen.²⁰ Damit werden Variationen normaler Funktion als Ausgangspunkt der Entstehung klinisch manifester

Symptome angesehen. Die Konsequenz ist, dass jeder Einzelne in der Bevölkerung potentiell dem Risiko einer Erkrankung ausgesetzt ist, da alle Individuen einzelne Merkmale in unterschiedlicher Ausprägung aufweisen.²⁰

Johns und van Os argumentieren für ein Kontinuum zwischen subklinischen und klinischen Erfahrungen.²⁵ Mit diesem Ansatz wird das Zusammenwirken von Symptomen und die Eindringlichkeit von Erfahrungen entscheidend für die Manifestation einer Erkrankung. Die individuell und kulturell unterschiedliche Weise, mit den von der Norm abweichenden Erfahrungen umzugehen, bedingt den Krankheitswert von Symptomen.^{22,25} Nach van Os et al. treten bei um die 8% der Bevölkerung subklinische wahnhaft Erfahrungen auf.²² Zwar klingen diese bei einem Großteil im Verlauf ab, subklinische wahnhaft Erfahrungen stellen jedoch ein Risiko für die Manifestation einer psychotischen Erkrankung dar; Faktoren wie die Häufigkeit und Persistenz subklinischer Erfahrungen scheinen dabei einen Einfluss auf den weiteren Verlauf zu haben.^{22,26} Allerdings bestehen auch innerhalb der Gruppe von Personen, deren Erfahrungen nicht klinisch manifest werden, sondern subklinisch bleiben, Unterschiede in Hinsicht auf eine langfristige funktionelle Beeinträchtigung.²⁷ Aufschlüsse über Faktoren, welche den langfristigen Verlauf beeinflussen, könnten dem Verständnis über zugrundeliegende Mechanismen dienen und somit die Langzeitprognose verbessern.²⁷

Die Bedeutung präventiver Maßnahmen und früher Intervention unterstreicht auch die Metaanalyse von Fusar-Poli et al., nach der 17,7% der Personen mit einem sehr hohen Risiko innerhalb von 6 Monaten eine klinisch manifeste Psychose entwickelten, nach mehr als 36 Monaten waren es sogar 35,8%.²⁸ Personen mit einem sehr hohen Risiko sind „[...] young help-seeking patients and require 1 of 3 presentations: ‚attenuated‘ psychotic symptoms, full-blown psychotic symptoms that are brief and self-limiting, or a significant decrease in functioning in the context of a genetic risk for schizophrenia.“^(28, S. 220) Eine große Anzahl von Genvarianten gilt als genetisches Risiko für eine Schizophrenie, von diesen werden einige auch als ein Risiko für subklinische Merkmale und Erfahrungen angesehen.²⁹ Darüber hinaus stellen Umwelteinflüsse wie ein Leben in der Stadt und Migration Risikofaktoren für eine schizophrene Erkrankung dar.^{30,31}

Screeninginstrumente ermöglichen es, schizotype Merkmale und Erfahrungen in der Allgemeinbevölkerung zu erforschen und dadurch Aufschluss über Risikofaktoren und Verläufe zu gewinnen.³² Zu den Screeninginstrumenten zählen strukturierte Selbstbeurteilungsfragebögen wie der Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ)³³ und der Peters et al. Delusions Inventory (PDI-21)³⁴. Der SPQ erfasst schizotype Persönlichkeitsmerkmale des positiven und negativen Spektrums und gliedert sich in 74 Unterpunkte, welche die Bereiche ‚Beziehungsideen‘, ‚soziale Angst‘, ‚magisches Denken‘, ‚ungewöhnliche Wahrnehmungserfahrungen‘, ‚exzentrisches Verhalten‘, ‚keine nahen Freunde‘, ‚sonderbare Sprache‘, einen ‚eingeeengten Aspekt‘ und ‚Misstrauen‘ abdecken.³³ Der PDI-21 wurde entworfen, um Merkmale positiver Schizotypie (‚Kontrollwahn‘, ‚Missinterpretation‘, ‚Missidentifikation‘, ‚Beziehungswahn‘, ‚Verfolgungswahn‘) zu erheben und die Intensität einzelner Inhalte durch das Ausmaß der ‚Besorgnis‘, ‚zeitlichen Beschäftigung‘ und ‚Überzeugungsstärke‘ zu erfassen.^{32,34} Die Konzeption des Fragebogens ermöglicht somit, nicht allein das Vorhandensein, sondern auch die Ausprägung und den individuellen Umgang mit den Merkmalen zu erfassen, der als Indikator einer Beeinträchtigung dient.^{32,34} Als Selbstbeurteilungsfragebogen zeigt der PDI zudem, dass bereits für die Erfassung schizotyper Merkmale die Selbstwahrnehmung und -einschätzung entscheidend sind. Durch die Methoden wird es möglich, den Zusammenhang zwischen dem Erleben von Salienz und dem Selbstbezug in großen Stichproben Gesunder zu untersuchen.

2.2 Der Selbstbezug und die Wahrnehmung von Reizen

Verschiedene Ebenen der Selbstwahrnehmung tragen dazu bei, ein einheitliches Selbstbild zu entwickeln und auf sich Bezug zu nehmen.³⁵ Entgegen dualistischer Konzeptionen wird dabei das eigene Erleben nicht grundsätzlich von der Wahrnehmung der Umgebung getrennt. Der eigene Körper wird als Teil der Um- und Mitwelt und in Interaktion mit dieser erlebt.^{11,35} Dies macht es erforderlich, sensorische Information, Erfahrungen und Perspektiven zu integrieren und sich zugleich von der Umgebung zu distanzieren.¹¹ Diese Ebene der Selbstwahrnehmung ist vereinbar mit phänomenologischen Konzeptionen, die eine basale, präreflexive Ebene der Selbstwahrnehmung als Grundlage „eigener“ Erfahrungen und höherer Formen des Selbstbezugs erachten.^{10,11,13}

Für Feinberg bildeten neurophysiologische Studien den Ausgangspunkt, sensorische Rückkopplungsmechanismen, die Möglichkeit motorische Befehle durch Funktionen des zentralen Nervensystems zu überwachen und zu beobachten, als grundlegende Mechanismen der eigenen Wahrnehmung anzunehmen, welche dazu beitragen könnten, sich von anderen abzugrenzen.³⁶ Auch nach Frith könnte die Möglichkeit durch diese Vorgänge Ereignisse (sei es eine zukünftige Empfindung oder Körperstellung) zu antizipieren sowie die Präzision der Antizipation dazu beitragen, eigene von externen Bewegungen zu unterscheiden.^{12,13} Demzufolge würden Bewegungen mit zuverlässig vorhersagbarem Ergebnis sich selbst zugeschrieben, da sich die Wahrnehmung präzise vorhergesehener von nicht vorhergesehenen Ereignissen unterscheidet. Eine abgeschwächte Wahrnehmung antizipierter Vorgänge ist kennzeichnend für eigens initiierte Handlungen.^{12,13}

Störungen von Beobachtung und Vorhersage, wie sie als Ursache psychotischen Erlebens und Beeinflussungserlebnissen angenommen werden, könnten dazu führen, dass Ereignisse und Prozesse unerwartet erscheinen, obwohl sie hätten vorhergesehen werden können.^{12,13,36} Während normalerweise eigene Gedanken oder Handlungen von externen Prozessen unterschieden werden können, lenken Vorgänge Aufmerksamkeit auf sich, denen normalerweise keine Bedeutung zukommt.^{12,13,36} Interne Vorgänge werden „gedämpft“ oder „übersteigert“ wahrgenommen und erscheinen dadurch fremd, Eindrücke werden aus ihrem Kontext gelöst.^{13,37} Nelson et al.^{13,37} stellen diese Zusammenhänge in Arbeiten dar und schlussfolgern: „A number of hypotheses and directions for future research emerge from this discussion. They include the following: 1. Based on the above argument we would expect neurocognitive measures of source monitoring deficits and aberrant salience and phenomenological measures of basic self-disturbances to be positively correlated.“^(37, S. 25)

Auch andere Formen sensorischer Information, wie die Wahrnehmung innerer physiologischer Vorgänge („Interozeption“), Verkörperung und Emotionen, werden in aktuelle Konzeptionen des ‚Selbst‘ integriert.^{38,39} Dabei werden physiologische Vorgänge in Anlehnung an Ansätze wie von William James als Grundlage von Emotionen und der eigenen Wahrnehmung erachtet.³⁸⁻⁴⁰ Seth et al. argumentieren dafür, das ‚Selbst‘ als Produkt eines auf- und absteigend organisierten Systems zu erachten.^{38,39} Unter Einbeziehung physiologischer Vorgänge, Interozeption und Emotion

werden Erwartungen über extero- und interozeptive Information abgeglichen und bei Kongruenz von Erwartung und Ausgang als eigen erachtet.^{38,39} Nach Damasio sind Überlegungen über die eigene Persönlichkeit und damit abstraktere Konzeptionen des ‚Selbst‘ („autobiographical self“) eng mit viszeralen Prozessen und deren Regulation verbunden.⁴¹ Dabei wird die Repräsentation des momentanen körperlichen Zustands als basale Ebene des ‚Selbst‘ („proto-self“) angesehen. Diese dient als Basis einer Folge einzelner Momente des Selbsterlebens („core-self“), ausgehend von denen ein expliziter Selbstbezug möglich wird.⁴¹ Auch Craig erachtet die kortikale Repräsentation des momentanen physiologischen körperlichen Zustands als Grundlage einer basalen Form des ‚Selbst‘.⁴² Die Integration des eigenen physiologischen Zustands im Moment der Reizwahrnehmung konstituiert dem Autor zufolge ein empfindendes Selbst („sentient self“) und hat Einfluss auf die Anziehungskraft von Reizen.⁴²

2.3 Dopamin und die Salienz einzelner Reize

Nicht alle Elemente der Umwelt werden in gleichem Maße wahrgenommen. Einzelne Reize ziehen den Blick „magnetisch“ auf sich, es fällt schwer, sich von ihnen abzuwenden, sie nicht zu beachten, während andere leicht übersehen werden.^{1,43} Einige Reize fallen durch äußerliche Merkmale wie ihre Helligkeit auf, die Bedeutung anderer wird durch Situationen und Bedürfnisse geprägt.^{f2,44} So sticht ein greller Scheinwerfer in absoluter Dunkelheit durch seine Helligkeit hervor. Das Licht ist ungewohnt, fällt auf, wird vielleicht mit positiven oder negativen Erfahrungen assoziiert, welche Emotionen hervorrufen, und bestimmte Verhaltensweisen nach sich ziehen. All diese Komponenten der Wahrnehmung von Reizen werden unter den Begriff „Salienz“ gefasst.^{2,44} Erkenntnisse über „Salienz“ sind eng mit Studien zu Belohnungslernen und der Funktion dopaminergener Transmission verbunden. Auf einige tierphysiologische Studien zu Belohnungslernen, welche einflussreich für die Entwicklung des Theorems der ‚aberranten Salienz‘ waren und wichtige Aspekte der Reizwahrnehmung zeigten, wird im Folgenden eingegangen.^{3,4,6}

Studien von Schultz et al. zeigten den Einfluss von Erwartungen auf die Wahrnehmung bedeutsamer Reize.^{4,6,45} Während in elektrophysiologischen Untersuchungen an

^f Salienz ist trotz der meist visuellen Beispiele kein Konzept, das auf eine Modalität beschränkt ist. Genauso können zum Beispiel einzelne Töne salienter wirken als andere.

Rhesusaffen zunächst erhaltene Belohnung zu einem Anstieg der Aktivität dopaminerger Neurone führte, hatte die Einführung eines konstanten Zusammenhangs zwischen einem neutralen Reiz und Belohnung, welcher Belohnung vorhersagte, zur Folge, dass allein die Präsentation des konditionierten (mit Belohnung assoziierten) Hinweisreizes in einem Aktivitätsanstieg dopaminerger Neurone resultierte. Bei Erhalt erwarteter Belohnung blieb der Aktivitätsanstieg aus, ein Ausbleiben erwarteter Belohnung führte zu einer Verminderung der Aktivität.^{45,46}

Große Bedeutung wurde von den Autoren des Theorems der ‚aberranten Salienz‘ auch den Arbeiten von Berridge und Robinson zugeschrieben, welche zwischen verschiedenen Komponenten der Wahrnehmung belohnender Reize differenzierten.^{3,4,6,47} Dabei wurde der Genuss (Hedonie) vom Verlangen (Motivation) nach Belohnung unterschieden. Beide Komponenten wurden als grundlegende Mechanismen der Wahrnehmung und des Verhalten angesehen, welche der expliziten Formulierung von Erwartungen gegenüberstehen.^{43,47} Mit dem Begriff „incentive salience“ wurde die momentane Ausprägung der Motivation, welche einzelne Elemente „motivational wertvoll“ erscheinen lässt, bezeichnet. Die permanente Neubewertung von Reizen wurde mit dem transienten neurobiologischen Zustand in Verbindung gebracht, welcher die Salienz einzelner Reize prägt.^{43,47}

Ausgehend von diesen Arbeiten wurde von Heinz und Kapur die Hypothese aufgestellt, eine gesteigerte deregulierte Aktivität dopaminerger Neurone liege dem Erleben diffuser Bedeutsamkeit („Wahnstimmung“) in prodromalen Stadien der Schizophrenie zugrunde.^{3,4,6} In der Folge würden Reize Bedeutung erlangen, denen normalerweise keine Bedeutung zukommt. Dieser Vorgang bilde den Ausgangspunkt für die Entstehung wahnhafter Symptome, welche klinisch manifest würden, wenn sie Verhalten beeinflussten und somit für andere sichtbar würden.^{3,4} Abweichendes Lernverhalten von schizophrenen Patienten wurde in Studien vielfach berichtet.^{6,48} Welche Faktoren ätiopathogenetisch für die Formierung von Wahn sind, ist weiterhin Gegenstand der Forschung. Zwar wird nach der Metaanalyse von Howes et al. von einer präsynaptisch erhöhten Dopaminsynthesekapazität und -freisetzung bei schizophrenen Patienten ausgegangen, es bleibt jedoch zu untersuchen, welche weiteren Faktoren zu der Entstehung von Symptomen beitragen und mit einem veränderten Dopaminniveau in Verbindung stehen.^{49,50}

Gezielt operationalisiert wird die Attribuierung von Salienz durch den Salienc Attribution Test.¹⁸ Kenntnis über die Salienz von Hinweisreizen wird durch die Reaktionszeit (RT) und die prozentualen Angaben zur Gewinnassoziation von Hinweisreizen auf einer Visuellen Analogskala (VAS) erlangt. Die ‚adaptive Salienz‘ gilt in diesem Paradigma als Maß adäquater Attribuierung von Bedeutung und basiert auf der Fähigkeit, relevante von irrelevanten Hinweisreizen zu unterscheiden.¹⁸ Dagegen ist die ‚aberrante Salienz‘ Ausdruck inadäquater Attribuierung von Bedeutung und gibt die Unfähigkeit, relevante von irrelevanten Hinweisreizen zu unterscheiden wieder. Stattdessen wird zwischen Reizen differenziert, welche sich in ihrer Bedeutung nicht unterscheiden.¹⁸

Behaviorale Studien unter Anwendung des Salienc Attribution Tests weisen auf ein relativ stabiles Niveau adaptiver und aberranter Salienz bei gesunden Probanden hin.^{18,44} Im Vergleich zu Gesunden wurde bei Probanden mit einem hohen Risiko für psychotische Symptome ein höheres Niveau expliziter aberranter Salienz berichtet.⁵¹ Im Einklang mit dem Theorem der ‚aberranten Salienz‘ stieg bei Probanden mit einem hohen Risiko für psychotische Symptome das Niveau expliziter aberranter Salienz mit der Ausprägung wahnhafter Erfahrungen.⁵¹ Ein Unterschied zwischen gesunden Probanden und medizierten schizophrenen Patienten in der expliziten und impliziten aberranten Salienz konnte hingegen nicht gezeigt werden.¹⁸ Im Unterschied zu Gesunden wurde bei den Patienten jedoch ein signifikant niedrigeres Niveau expliziter und implizierter adaptiver Salienz beobachtet.¹⁸ Die Autoren diskutierten, inwiefern das niedrigere Niveau adaptiver Salienz auf die Wirkung antipsychotischer Medikation zurückzuführen sein könnte.¹⁸ Ergebnisse bei nicht medizierten schizophrenen Patienten stehen derzeit aus. Innerhalb der untersuchten Stichprobe von schizophrenen Patienten war bei Patienten mit Wahnerfahrungen ein höheres Niveau expliziter aberranter Salienz als bei Patienten ohne Wahnerfahrungen zu beobachten.¹⁸ In der expliziten adaptiven Salienz unterschieden sich Patienten mit und ohne Wahnerfahrungen nicht.¹⁸ Trotz teilweiser Inkonsistenzen stellt der Salienc Attribution Test somit ein auf den Prinzipien des Belohnungslernens basierendes Paradigma dar, dessen Anwendbarkeit in Studien gezeigt wurde.

2.4 Neuronale Korrelate: Selbstreferentialität und Salienz

Mit dem Einsatz bildgebender Verfahren war die Erwartung verbunden, grundlegende Mechanismen von Verhalten zu untersuchen, die der Forschung zuvor nicht zugänglich waren. Die Anwendung von Methoden wie der fMRT machte es möglich, über die Aktivität von Neuronen Informationen über interne Vorgänge zu erhalten.⁵²

Bei der Untersuchung selbstreferentieller Vorgänge war von Interesse, inwieweit sich die Verarbeitung selbstbezoglicher Inhalte von der Verarbeitung anderer Informationen unterscheidet und ob spezifische neuronale Strukturen in die Verarbeitung selbstreferentieller Inhalte involviert sind.⁵³ Dazu wurden in einer großen Anzahl von Studien verschiedene Aspekte des Selbstbezugs wie die „Zugehörigkeit“, „Erste-Personen-Perspektive“, „Gedächtnisleistung“, „Urheberschaft“ und die „Zuschreibung von Eigenschaften“ untersucht.⁵⁴ Nach Northoff und Bermpohl ist es in der Zusammenschau der Ergebnisse möglich, von einer Einheit neuronaler Strukturen (kortikale Mittellinienstrukturen (CMS)) auszugehen, welche in die Verarbeitung selbstbezoglicher Information involviert ist.⁵⁴ Zu den CMS werden der mediale Präfrontalkortex (MPFC), der anteriore cinguläre Kortex (ACC) sowie der posteriore cinguläre Kortex (PCC) mit Anteilen des Retrosplenium und Precuneus gezählt.⁵⁴ Metaanalysen unterstreichen die Bedeutung, welche den CMS bei der Verarbeitung selbstbezoglicher Information zukommt.^{14,16,17} Die Annahme einer Einheit neuronaler Strukturen, welche sich durch die Verarbeitung selbstreferentieller Inhalte von anderen Strukturen unterscheidet, ist jedoch nicht unumstritten.⁵⁵

Der MPFC wurde vielfach mit reflexiven Fähigkeiten wie dem Vorstellen, Urteilen und Hineinversetzen in andere Personen in Zusammenhang gebracht.^{56,57} Kelley et al. zeigten, dass Anteile des MPFC spezifisch mit dem Urteilen über eigene Eigenschaften assoziiert werden konnten.¹⁹ Denny et al. berichteten einen ventrodorsalen Gradienten von selbst zu fremd innerhalb des MPFC.⁵³ Oliveira et al. zeigten, dass Potentialschwankungen („feedback-related negativity“) im ACC zu beobachten waren, wenn Rückmeldungen negativer oder positiver ausfielen als erwartet und brachten den ACC mit der Leistungskontrolle in Verbindung.⁵⁸ Von Yoshimura et al. wurden unter Fokussierung negativer Adjektive Aktivierungen im ACC für den Selbstbezug kontrastiert zum Fremdbezug beobachtet und der ACC somit mit dem Beziehen emotionaler Information auf sich selbst in Zusammenhang gebracht.⁵⁹ Auch die Insula

wurde mit emotionsverarbeitenden Vorgängen während des Selbstbezugs assoziiert.⁶⁰ Der PCC wurde hingegen mit der Verarbeitung autobiographischer Gedächtnisinhalte in Zusammenhang gebracht.^{14,54,61} Auch Aktivierungen im Cerebellum wurden bei der Verarbeitung selbstreferentieller Information berichtet.¹⁷ Die Beobachtung, dass das Cerebellum auch in die Integration multisensorischer Information involviert ist, könnte auf die Bedeutung sensorischer Information für den Selbstbezug verweisen.⁶²

Neben aufgaben-abhängigen Aktivierungen wurde eine im Vergleich zu anderen Regionen hohe neuronale Basisaktivität („default mode network“; DMN) in Arealen der CMS beschrieben.^{15,54} Die neuronale Basisaktivität wurde von Gusnard und Raichle als Ausdruck interner physiologischer Prozesse, welche eine Signal- und Informationsübertragung ermöglichen, interpretiert.¹⁵ In welchem Verhältnis die kortikale Repräsentation physiologischer Prozesse und der subjektive Charakter von Erfahrung stehen könnten, wird diskutiert.⁵⁴ Die Frage gewinnt durch das Ergebnis der Konjunktionsanalyse von Qin und Northoff an Bedeutung, nach der DMN und das BOLD-Signal der ‚Selbst‘-Kondition in Arealen der CMS überlagerten.⁶³ Selbstspezifisch war das Ergebnis für den pregenualen ACC.⁶³ Auch Murray et al. diskutierten, inwiefern der ACC als selbstspezifische Struktur anzusehen ist; nach der Metaanalyse überlappte das Aktivierungsmuster während des Selbstbezugs im Vergleich zu dem Bezug auf nahe oder öffentliche Andere im Bereich des ACC.⁹¹⁷

Als Ausdruck der Nähe von belohnenden und selbstbezüglichen Prozessen wurden von Enzi et al. Ergebnisse einer fMRT-Untersuchung interpretiert, in der Probanden an einem Gewinnspiel teilnahmen und in einer zweiten Aufgabe angaben, wie relevant eine präsentierte Abbildung für die Person selbst war.⁶⁴ Dabei war der pregenuale ACC sowohl in die Diskrimination hoher und niedriger personeller Relevanz als auch von Gewinn und Verlust involviert, während die anteriore Insula in die Diskrimination von hoher und niedriger personeller Relevanz involviert zu sein schienen.⁶⁴ In einer Konjunktionsanalyse waren auf einem unkorrigierten Niveau auch weitere Strukturen darunter Anteile des Nucleus caudatus, des ventrolateralen PFC, des Putamen und des dorsomedialen (DM-) PFC in die Diskrimination personeller Relevanz und von Gewinn

⁹ Mit ‚naher Anderer‘ werden Personen wie Verwandte oder Freunde, unter ‚öffentlicher Anderer‘ Politiker oder Schauspieler unter anderen bezeichnet.

und Verlust involviert.⁶⁴ Den Autoren zufolge könnten die Ergebnisse auf eine enge Verbindung von selbstbezüglichen und belohnenden Vorgängen und auf die Bedeutung des prägenualen ACC bei der Zuordnung von emotionalem Gehalt in verschiedenen Situationen verweisen.⁶⁴ Auch Kanske und Kotz berichteten Ergebnisse, welche bei der Untersuchung der Steuerung von Aufmerksamkeit auf emotionale und neutrale Reize in einer Konfliktaufgabe, für die Bedeutung des ventralen ACC bei der Steuerung von Aufmerksamkeit auf emotional negativ besetzte inkongruente Reize sprechen.⁶⁵

Auf Basis des derzeitigen Forschungsstandes kann nach Palaniyappan et al. von einem sogenannten „Salienz-Netzwerk“ ausgegangen werden, zu welchem neben dem ACC, der frontoinsuläre Kortex, Putamen, Thalamus und Anteile des Neocerebellums zählen.⁶⁶ Trotz teilweiser Inkonsistenzen weisen somit eine Vielzahl von Ergebnissen darauf hin, einzelne Aspekte des Erlebens von Salienz mit neuronalen Strukturen in Zusammenhang zu bringen, welche auch mit dem Selbstbezug assoziiert werden. Die Mechanismen, welche den vielfältigen Aspekten der Attribuierung von Salienz und deren Verhältnis zum Selbstbezug zugrunde liegen, sind allerdings weiterhin in Erforschung.

2.5 Fragestellung

Dimensionale Ansätze unterstreichen die Bedeutung, grundlegende Mechanismen der Wahrnehmung und des Erlebens in Hinblick auf die Entstehung von Erkrankungen zu erforschen. Studien an gesunden Probanden bieten die Möglichkeit, Vorgänge sowie deren Wechselbeziehung ohne krankheitsassoziierte Störfaktoren wie kognitive Defizite oder Medikamente zu untersuchen und können dadurch zu einer Verbesserung präventiver und therapeutischer Optionen beitragen.

Das Ziel dieser Studie ist zu untersuchen, inwiefern der Selbstbezug und mit diesem assoziierte neuronale Strukturen mit dem Erleben von Salienz in Verbindung stehen.

Es wird erwartet, dass die Kontrastierung von selbstreferentiellen und fremdreferentiellen Vorgängen (gemessen als BOLD-Signal des Kontrasts ‚Selbst > Anderer‘) Aktivierungen in Arealen der CMS evoziert.

Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass mit dem Selbstbezug assoziierte Aktivierungen (gemessen als BOLD-Signal des Kontrasts ‚Selbst > Anderer‘) im ACC negativ mit der aberranten Attribuierung von Salienz zusammenhängen.

Explorativ wird untersucht, ob mit dem Selbstbezug assoziierte Aktivierungen (gemessen als BOLD-Signal des Kontrasts ‚Selbst > Anderer‘) im ACC mit der adaptiven Attribuierung von Salienz in Zusammenhang stehen.

Somit leistet diese Dissertation einen Beitrag zur aktuellen Diskussion, inwieweit die Trennung von Innen und Außen mit dem Erleben von Reizen in Verbindung steht. Kenntnisse über das Verhältnis dieser Vorgänge könnten Rückschlüsse auf Mechanismen erlauben, welche der Entstehung von Erkrankungen mit Ich-Störung zugrunde liegen.

3 METHODEN

Im folgenden Kapitel werden der Studienaufbau und die -durchführung für die einzelnen Teilschritte und Vorgänge erläutert. Zugleich werden die physikalischen Grundlagen der verwendeten Methoden und die Auswertungsstrategien dargelegt.

3.1 Ablauf der Studie

Die Studie wurde im Rahmen eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten und von der Ethikkommission der Charité Berlin befürworteten Forschungsprojektes (EA1/271/11) der Arbeitsgruppe „Lernen und Kognition“ durchgeführt. Die Rekrutierung und Datenerhebung wurde in der Gemeinschaft der Arbeitsgruppe organisiert und durchgeführt. Es wurden probandencharakterisierende und psychometrische Daten erhoben und analysiert. Zur Veranschaulichung der Abfolge der Untersuchungen dient Abbildung 1:

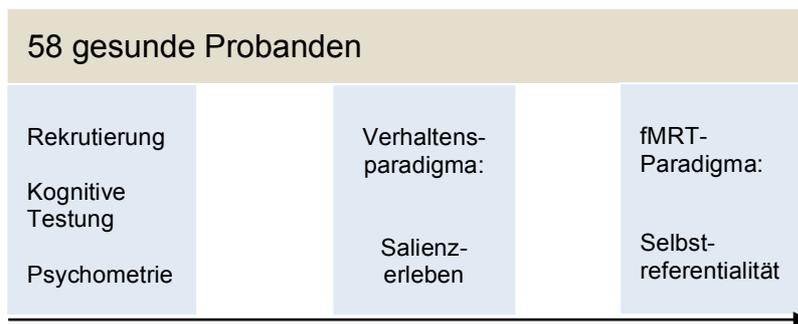


Abbildung 1. Abfolge der Untersuchungen.

Die Probanden wurden über den Inhalt und die im Rahmen des Projektes angewandten Methoden sowie die Risiken der jeweiligen Untersuchung, den Studienablauf sowie Datenschutz-, Widerrufs-, Abbruchs- und Versicherungsrechte informiert. Zudem wurde über das Vorgehen bei einer möglichen Detektion von strukturellen Auffälligkeiten unterrichtet. Mit erhobenen Daten wurde entsprechend den Bestimmungen des Berliner Datenschutzgesetzes verfahren. Die Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung. Die Erhebung der fMRT-Daten wurde im Rahmen einer ca. 60-minütigen fMRT-Messung durchgeführt. Die Teilnahme an der Studie wurde mit 8 Euro/Stunde vergütet. Durch weitere monetäre Vergütung für das Verhaltensexperiment wurde ein Leistungsanreiz gesetzt.

3.2 Rekrutierung und Psychometrie

In die Studie eingeschlossen wurden gesunde Probanden zwischen 18-55 Jahren. Als Ausschlusskriterien galten neurologische und psychiatrische Erkrankungen, eine ehemalige psychotherapeutische Behandlung und der Gebrauch psychotroper Substanzen innerhalb der letzten drei Monate. Die Ausschlusskriterien wurden mit der deutschen Version des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV Achse I Erkrankungen (SCID-I)⁶⁷ und dem Beck Depressionsinventar (BDI)⁶⁸ standardisiert erfasst. Das SCID-I⁶⁷ wurde als Screeningfragebogen in Form eines semi-strukturierten Interviews zur Erfassung psychiatrischer Erkrankungen verwendet. Es wurden Merkmale affektiver, psychotischer, somatoformer und sexueller Störungen sowie Angst-, Zwangs-, Ess-, Schlafstörungen und Demenz erfasst. Der BDI⁶⁸ wurde als objektivierendes Messinstrument depressiver Merkmale konzipiert. Der Fragebogen umfasst 21 Kategorien: Stimmung; Pessimismus; Verlustgefühl; Unzufriedenheit; Schuldgefühl; Strafbedürfnis; Selbsthass; Selbstanklage; den Wunsch, sich selbst zu bestrafen; Weinen; Irritierbarkeit; sozialer Rückzug; Entscheidungsschwierigkeiten; Körperbild; Antriebshemmung; Schlafstörung; Müdigkeit; Appetitlosigkeit; Gewichtsverlust; Beschäftigung mit somatischen Merkmalen und Libidoverlust. Als fMRT-spezifische Ausschlusskriterien galten ferromagnetische Gegenstände wie Herzschrittmacher, Hörgeräte, Körperschmuck und Tätowierungen, da diese zu Interferenzen mit dem Magnetfeld führen können, sowie starke Kurzsichtigkeit (über ± 5 Dioptrien) und Klaustrophobie. Es wurde darauf geachtet, dass bei nicht muttersprachlich deutschsprechenden Probanden ein für das Verständnis der Aufgaben ausreichendes Hör- und Leseverständnis bestand. Bei Teilnehmerinnen wurde die Möglichkeit einer Schwangerschaft erfragt, um diese auszuschließen.

Als probandencharakterisierende Merkmale wurden die Händigkeit (Edinburgh Händigkeitinventar; EHI)⁶⁹ und der verbale Intelligenzquotient (vIQ) ermittelt. Dazu wurden im Wortschatztest (WST)⁷⁰ den Probanden Reihen von Worten präsentiert. Das Wort, welches Teil der deutschen Sprache war, sollte gekennzeichnet werden. Zudem wurden Probanden 3-malig eine Wortliste⁷¹ (Arm, Brief, Butter, Gras, Hütte, Karte, Königin, Motor, Stange, Strand) abgefragt. Schizotype Merkmale wurden mit dem PDI³⁴ in der deutschen Version von Lincoln et al.³² und mit dem SPQ³³ in der deutschen Version von Klein et al.⁷² erhoben (siehe auch 2.1).

Für die Studie wurde über Aushänge und E-Mail-Verteiler geworben. 36 Probanden wurden nach Überprüfung der Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Des Weiteren wurde der PDI-Fragebogen online gestellt. An diesem nahmen über 1000 Personen teil. Bei einem Summenpunktwert auf der $PDI_{ja/nein}$ -Skala im Bereich des vierten Quartils der Stichprobe wurden Teilnehmer nach Überprüfung der Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Durch dieses Vorgehen wurde Varianz in der Stichprobe erzeugt und 25 weitere Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Im Verlauf der Studie wurden zwei Probanden wegen unvollständiger Daten, ein weiterer aufgrund einer schizoaffektiven Erkrankung ausgeschlossen. Insgesamt wurden damit 58 Probanden in die Studie eingeschlossen. Durch dieses Vorgehen wurde ein durchschnittlicher Summenwert auf der $PDI_{ja/nein}$ -Skala erzeugt, der nach aktueller Studienlage dem mittleren Summenwert der allgemeinen Bevölkerung (6,7) entspricht.³⁴

3.3 Versuchsaufbau und Durchführung

3.3.1 Versuchsaufbau und Durchführung: Verhaltensexperiment

Das Verhaltensexperiment wurde zusammen mit der kognitiven Testung, zeitlich möglichst vor der fMRT-Untersuchung durchgeführt. Das Paradigma wurde in einem gesonderten ruhigen Raum mittels des Programms Presentation® (Neurobehavioral Systems, Version 0.70, www.neurobs.com) präsentiert. Über zwei angeschlossene Lautsprecher wurden auditive Signale emittiert. Das Verhaltensexperiment gliederte sich in zwei Übungsdurchgänge (je 20 Einzeldurchgänge) und einen Testdurchgang (128 Einzeldurchgänge). In den Übungsdurchgängen fand die schrittweise Instruktion der Aufgabe (Reaktion auf den Stimulus, Bedeutung der Hinweisreize und Töne, VAS) statt. Die Teilnehmer wurden angehalten, schnellstmöglich auf den Stimulus zu reagieren, bevor dieser verschwand. Dabei wurde die mittlere RT auf den Stimulus stufenweise angepasst und galt im Folgenden als Referenzwert. Im Verhältnis zu der stufenweise in den Übungsdurchgängen ermittelten mittleren RT konnte im Testdurchgang monetärer Gewinn erzielt werden. An der mittleren RT orientierte sich auch die Dauer der Stimuluspräsentation (siehe hierfür auch Roiser et al.¹⁸). An die Übungsdurchgänge schloss sich ein ca. 20-minütiger Testdurchgang (128 Einzeldurchgänge – in zwei Blöcke untergliedert) an.

3.3.2 Versuchsaufbau und Durchführung: fMRT-Paradigma

Die Instruktion der Aufgabe fand an einem gesonderten Übungscomputer über das Programm Presentation® (Neurobehavioral Systems, Version 0.70, www.neurobs.com) statt. Die Messung wurde am 3 Tesla Siemens Trio System® MRT-Scanner am Berlin Center for Advanced Neuroimaging Charité Campus Mitte (Abbildung 2) durchgeführt.



Abbildung 2. Darstellung des Scanner-Geräts.

Abgebildet ist der 3 Tesla Siemens Trio System Scanner® mit 12-Kanal-Spule am Berlin Center for Advanced Neuroimaging.⁷³ An dem abgebildeten Scanner wurden die Messungen durchgeführt

Nach der Kontrolle auf das Ablegen metallischer Gegenstände folgte die Aufklärung des Verhaltens im Notfall sowie über die Möglichkeiten zur Kontaktaufnahme im Scanner. Teilnehmern wurde aus Gründen des Lärmschutzes Gehörschutz angepasst. Der Kopf der Teilnehmer wurde in eine dafür vorgesehenen Vorrichtung positioniert und die Körperposition mit Stützkissen stabilisiert. Es folgte das Aufsetzen der Kopfspule. An dieser wurden Sehvorrichtungen befestigt. Die Sehschärfe sowie der Augenabstand wurden individuell angepasst. In der dominanten Hand wurde eine Tastenvorrichtung platziert, welche mit dem Zeige- und Mittelfinger bedient wurde. Nach Kontrolle der Position und Funktion der angeschlossenen und mit den Aufzeichnungsgeräten verbundenen Geräte, wurde die Liege mit dem Probanden in den Scanner gefahren. Durch einen Laser wurde die Kopfposition der Probanden auf der mittleren Schläfenlinie registriert. Die Antworten wurden über das Programm Presentation® aufgezeichnet. In der Messung wurden Übersichtsaufnahmen (Scout), magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE-) Aufnahmen zur Erfassung anatomischer Strukturen, Field Maps zur Erfassung von Magnetfeldinhomogenitäten und funktionelle Aufnahmen (Echo Planar Imaging (EPI-) Sequenzen) erhoben. Das fMRT-Paradigma wurde in 6 Blöcken mit je 3 Bedingungen (‚Selbst‘, ‚Anderer‘, ‚Silben‘) für insgesamt ca. 6 Minuten präsentiert.

3.4 Paradigmen

3.4.1 Behaviorales Paradigma: Saliency Attribution Test

Der Saliency Attribution Test ist ein am University College London entwickeltes Paradigma zu Belohnungslernen.¹⁸ Die Wahrscheinlichkeit in einem Einzeldurchgang Gewinn zu erhalten, war abhängig von den präsentierten Hinweisreizen. Wenn Gewinn zur Verfügung stand, hing die Höhe des Gewinns von der schnellstmöglichen Reaktion auf einen Stimulus (schwarzes Viereck) ab. Die Aufgabe der Probanden bestand in der Ermittlung des Zusammenhangs zwischen einem Hinweisreiz und der entsprechenden Gewinnwahrscheinlichkeit. Der Präsentation von Hinweisreizen folgte ein schwarzes Viereck in der Bildmitte, auf welches Probanden aufgefordert waren, schnellstmöglich zu reagieren (siehe Abbildung 3).

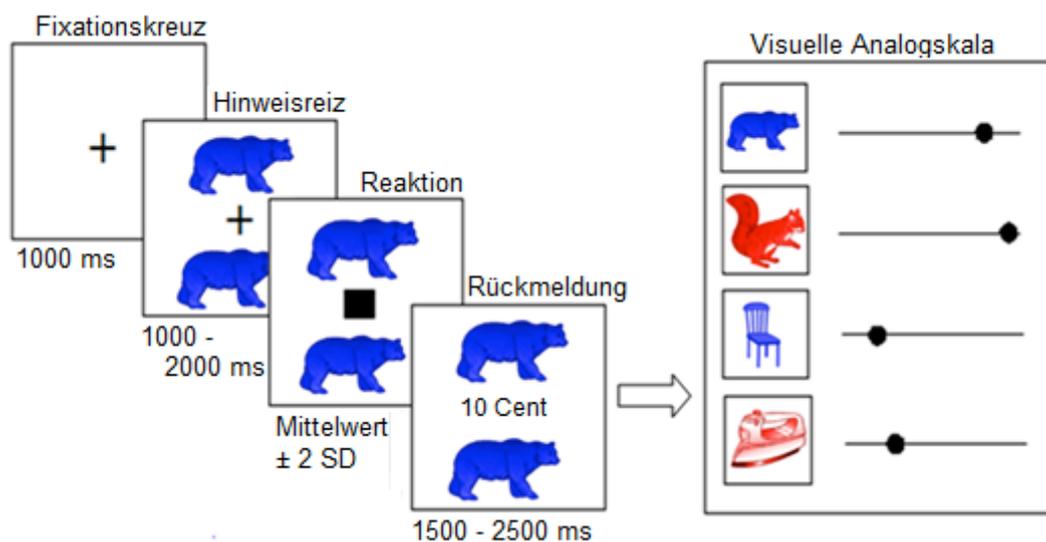


Abbildung 3. Darstellung des Saliency Attribution Tests.

Dargestellt werden ein Einzeldurchgang und die am Ende eines Blocks von Einzeldurchgängen präsentierte Visuelle Analogskala (VAS), auf der Probanden ihre Einschätzung zur Gewinnassoziation der Hinweisreize (blaue Tiere, rote Tiere, blaue Haushaltsgegenstände, rote Haushaltsgegenstände) angaben. Dem Fixationskruz folgte die Präsentation von Hinweisreizen am Ober- und Unterrand des Bildschirms. Probanden waren aufgefordert, schnellstmöglich auf einen Stimulus (schwarzes Viereck) in der Bildmitte durch Tastendruck zu reagieren. Die Hinweisreize unterschieden sich in ihrer Gewinnassoziation und gaben an, wie wahrscheinlich monetärer Gewinn in einem Einzeldurchgang war. Die Höhe des Gewinns war abhängig von der Reaktionsgeschwindigkeit. Die Probanden erhielten Rückmeldung über den erzielten Geldgewinn in einem Einzeldurchgang. Die Wahrscheinlichkeiten blieben während eines Durchgangs konstant, Darstellung nach Roiser et al.¹⁸; SD – Standardabweichung, ms – Millisekunden.

Nach der Reaktion auf den Stimulus erhielten die Probanden Rückmeldung (visuell über die Anzeige des monetären Gewinns und Aussagen wie „zu früh“, „gut“ (0 Cent – wenn kein Gewinn zur Verfügung stand, 5 Cent – wenn zu früh/spät/nicht reagiert wurde,

10 Cent – wenn langsamer als mit der mittleren RT reagiert wurde und bis zu 40 Cent bei einer Reaktion schneller als der mittleren RT) sowie auditiv über die Tonhöhe. Durch die Rückmeldung wurden Probanden informiert, ob Gewinn zur Verfügung stand und über die Höhe des erzielten Gewinns. Die Hinweisreize unterschieden sich in den Dimensionen Farbe (rot, blau) und Form (Haushaltsgegenstand, Tier). Die Kombination der Ausprägungen ergab vier Klassen von Hinweisreizen (blaue Tiere, rote Tiere, blaue Haushaltsgegenstände, rote Haushaltsgegenstände). War die Dimension Form aufgaben-relevant, unterschied sich die Gewinnwahrscheinlichkeit zwischen den Ausprägungen dieser Dimension (Tiere wurden in 87,5%, Haushaltsgegenstände in 12,5% belohnt). Beide Ausprägungen der aufgaben-irrelevanten Dimension, in diesem Beispiel Farbe (rot und blau), wurden dann in 50% belohnt. Die Ausprägung, welche mit einer hohen Gewinnwahrscheinlichkeit assoziiert war, wechselte zwischen den Probanden (siehe auch Roiser et al.¹⁸)

3.4.2 fMRT-Paradigma: Selbstreferentialität

In einer Version des von Kelley et al. etablierten Paradigmas waren Probanden aufgefordert anzugeben, ob persönlichkeitsbeschreibende Adjektive eher auf sie (,Selbst') oder einen ,öffentlichen Anderen' (in dieser Studie wurde A. Merkel gewählt) zutrafen oder nicht.¹⁹ Zudem sollte angegeben werden, ob die präsentierten Adjektive aus genau zwei Silben bestanden oder nicht (,Silben'). Es wurden nach Grünh und Smith sowie Vo et al. neutrale Adjektive verwendet.^{74,75} Der Ankündigung ,Selbst', ,Anderer' oder ,Silben' folgte die 5-malige Präsentation von Adjektiven, welche von den Probanden entsprechend der Bedingung beurteilt wurden (siehe Abbildung 4).

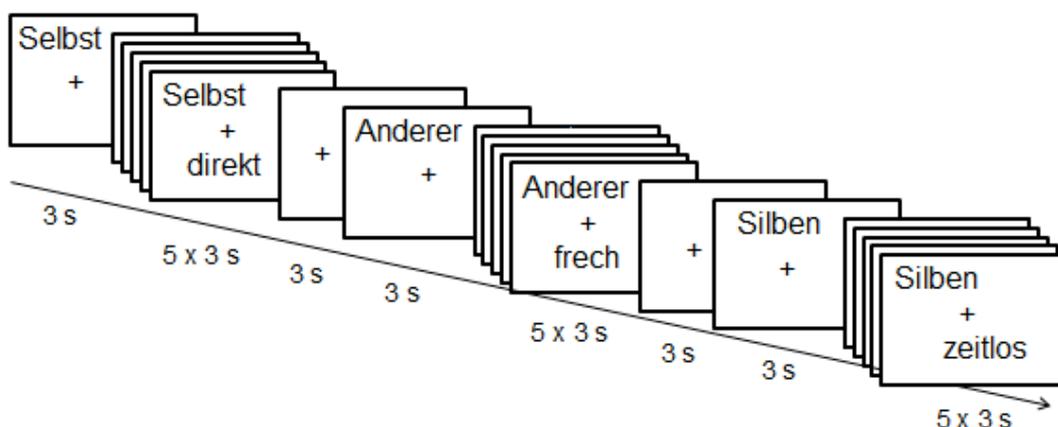


Abbildung 4. Paradigma zur Selbstreferentialität.

Dargestellt ist ein Block des Paradigmas zur Selbstreferentialität (Bedingungen: ,Selbst', ,Anderer', ,Silben'), von links nach rechts: Ankündigung mit Fixationskreuz, Bedingung: Beurteilung des Adjektivs durch Tastendruck, Fixationskreuz wurden für je 3 s präsentiert; s – Sekunden, nach Kelley et al.¹⁹

3.5 Magnetresonanztomographie

3.5.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Als nicht-invasive Methode erzielt die Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Belastung durch radioaktive Strahlung eine hohe Auflösung bei einer flexiblen Anordnung von Schichten.⁷⁶ Die Aufnahmen basieren auf der natürlichen Kreisbewegung von Wasserstoffatomen („spin“), durch welche ein magnetischer Moment induziert wird. Die Anlage eines äußeren Magnetfeldes führt zu einer Ausweichbewegung der Atome. Die Frequenz des Spins ist dabei abhängig von der Stärke des angelegten Magnetfeldes.⁷⁶ Nach Anlage des Magnetfeldes wird nach kurzer Zeit ein stabiler Zustand erreicht, in dem sich die Protonen entlang des Magnetfeldes anordnen („Längsmagnetisierung“). Um Bereiche des Magnetfeldes exakt lokalisieren zu können, ist die Ebene der Ausrichtung als z-Achse und senkrecht zu dieser die xy-Ebene definiert. Ein Hochfrequenzimpuls führt bei Übereinstimmung mit der Frequenz des spins zu einer Anregung der Atome und bewirkt einen Richtungswechsel in die xy-Ebene. Die dadurch entstehende Wechselspannung bildet die Grundlage des Magnetresonanz- (MR-) Signals. Das Zeitintervall zwischen dem Hochfrequenzimpuls und dem MR-Signal wird als Echozeit (TE) bezeichnet.⁷⁶ Der Rückgang der Atome in die Ausgangsposition („Relaxation“) basiert (1) auf der Interaktion mit dem umliegenden Gewebe („Spin-Gitter-Wechselwirkung“, auch „T1-“ oder „Längsrelaxation“ genannt) und (2) auf der Interaktion asynchroner Kreisbewegungen („Spin-Spin-Wechselwirkung“, auch „T2-“ oder „Querrelaxation“ genannt) und von Inhomogenitäten des von außen angelegten Magnetfeldes („T2*-Relaxation“).⁷⁶ Das dreidimensionale Koordinatensystem wird in eine variable Anzahl von Schichten unterteilt, welche aus Volumenelementen („Voxeln“) bestehen. Jede der Schichten wird entsprechend einer gewählten Reihenfolge angeregt. Für die Akquirierung eines distinkten MR-Signals erfolgen Anregungen wiederholt im Intervall der Repetitionszeit (TR).⁷⁶ Für die Ortsspezifität werden entsprechend der drei Ebenen des Koordinatensystems Magnetfeldgradienten aufgebaut. Durch die Wahl des Hochfrequenzimpulses und des Magnetfeldgradienten können einzelne Zeilen und Spalten ausgelesen und mittels Fourier-Transformation dargestellt werden.⁷⁶ Die Auflösung wird vom Verhältnis von Signal zu Hintergrundgeräuschen, der Größe der Voxel und der Anzahl der Anregungen beeinflusst.⁷⁶

3.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die Basis funktioneller Messungen sind Schwankungen des Blutsauerstoffgehalts.⁷⁶ Oxygeniertes Hämoglobin unterscheidet sich von deoxygeniertem Hämoglobin durch seine magnetischen Eigenschaften in T2*-gewichteten Sequenzen. Während deoxygeniertes Hämoglobin zu einer Signalabnahme führt, unterscheidet sich oxygeniertes Hämoglobin in seinen magnetischen Eigenschaften nicht von umliegendem Gewebe. Die sich durch den Oxygenierungsgrad des Hämoglobin ergebenden Veränderungen im Magnetfeld werden indirekt durch die Kontrastierung der Oxygenierungszustände erfasst, dem BOLD-Kontrast.⁷⁶ Das BOLD-Signal verläuft in Stadien. Während zunächst die Aktivierung von Neuronen in einem Abfall des Blutsauerstoffgehalts resultiert, kommt es nach 4-6s durch eine kompensatorische Freisetzung vasodilatierender Metabolite zu einem gesteigerten Einstrom oxygenierten Blutes und einer Steigerung des zerebralen Blutvolumens. Dadurch wird der initiale Sauerstoffgehalt überstiegen. Nach insgesamt 10s ist ein Abfall zu beobachten.⁷⁶ Das Zusammenspiel dieser Mechanismen findet seinen Ausdruck in einem charakteristischen Verhalten des BOLD-Signals, der Hämodynamischen Antwortfunktion (HRF), welche in Aufgabendesignen genutzt wird. Durch einen Wechsel zwischen Ruhe- und Aktivitätsbedingung kann eine charakteristische HRF evoziert werden, welche Rückschlüsse auf die Aktivität von Neuronen zulässt. Die Boxcar-Funktion gibt die Folge der Konditionen wieder und wird mit der HRF verrechnet (Konvolution), wodurch das BOLD-Signal vorhergesagt wird.^{76,77}

3.6 Datenakquisition

3.6.1 Datenakquisition: Verhaltensexperiment

Die Attribuierung von Salienz wurde implizit durch die RT auf jeden einzelnen Stimulus und explizit durch Angaben auf der VAS am Ende eines Blocks von Einzeldurchgängen erhoben. Die adaptive Salienz errechnete sich explizit und implizit als die Differenz zwischen den Ausprägungen innerhalb der aufgaben-relevanten Dimension (häufig belohnte Ausprägung (87,5%) – weniger häufig belohnte Ausprägung (12,5%)). Die aberrante Salienz wurde explizit und implizit als die absolute Differenz zwischen den Ausprägungen der aufgaben-irrelevanten Dimension errechnet, welche in 50% belohnt wurden.

3.6.2 Datenakquisition: fMRT-Paradigma

Im Rahmen der Datenakquisition wurden MPRAGE-Aufnahmen (TR 1900ms; TE 2,52ms; 192 Schichten; Schichtdicke 1,0mm; 9° Flipwinkel; Field of View (FoV) 256mm; Voxelgröße 1,0x1,0x1,0mm³) zur präzisen Erfassung anatomischer Strukturen und zum Ausschluss struktureller Läsionen erhoben. Für die Akquirierung funktionaler Aufnahmen wurden EPI-Sequenzen verwendet (TR 2250ms; TE 25ms; 37 Schichten; Schichtdicke 3,0mm; Abstandsfaktor 20%; 80° Flipwinkel; FoV 192mm; Orientierung parallel zur Linie zwischen anteriorer (AC) und posteriorer Kommissur (PC), Serie absteigend akquiriert; Voxelgröße 3,0x3,0x3,0mm³).

3.7 Datenanalyse

Für die Verarbeitung und Analyse der fMRT-Daten wurde das Programm Statistical Parametric Mapping® Version 8 (SPM8) des Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) unter Verwendung von Matlab® R2010a (MathWorks, Natick, MA, USA) angewendet. Die Analyse der probandencharakterisierenden, psychometrischen und Verhaltensdaten (VD) erfolgte mit dem Software Statistical Package for the Social Sciences® 18 (SPSS Inc., Chicago, IL). Die Darstellung der Analyseschritte ist angelehnt an die jährlichen auf der Homepage veröffentlichten und frei zugänglichen Video- und Power Point Präsentationen von SPM und der Darstellung von Jäncke.^{76,78}

3.7.1 Analyse: Verhaltensdaten des Saliency Attribution Tests

Die adaptive Saliency (Differenz zwischen der häufig und der weniger häufig belohnten Ausprägung innerhalb der aufgaben-relevanten Dimension) wurde über die Blöcke gemittelt. Auf die Normalverteilung wurde mittels Kolmogorow-Smirnow- (K-S-) Test getestet. Der Mittelwert mit Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum/ der Median mit 25. und 75. Perzentil (P) wurde entsprechend dem Verteilungstyp berechnet. Die aberrante Saliency (absolute Differenz zwischen den Ausprägungen der aufgaben-irrelevanten Dimension) wurde über die Blöcke gemittelt und entsprechend dem Vorgehen von Roiser et al.¹⁸ quadratwurzeltransformiert, um die Schiefe der Verteilung zu minimieren. Auf die Normalverteilung wurde mittels K-S-Test geprüft. Der Mittelwert mit SD, Minimum und Maximum wurde entsprechend dem Verteilungstyp berechnet. Der Zusammenhang zwischen den Maßen des Saliency Attribution Tests wurde entsprechend dem Verteilungstyp korrelativ untersucht (Pearsons Korrelations-

koeffizient (r), Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (r_s)). Für die Tests galt ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$).

3.7.2 Analyse: fMRT-Daten

3.7.2.1 Vorverarbeitung

Bild- und Metainformationen der akquirierten Daten wurden in einem Format für Digitale Bildverarbeitung und -kommunikation in der Medizin gespeichert. Die Dateien wurden in das SPM-kompatible Format Neuroimaging Informatics Technology Initiative konvertiert. Im Zuge der Konvertierung wurde der Nullpunkt des dreidimensionalen Koordinatensystems manuell auf die AC gesetzt. Dies ermöglichte die Ausrichtung der über die Zeit erhobenen EPI-Aufnahmen auf die AC als gemeinsamen Referenzpunkt. Zudem fand eine zeitliche und räumliche Korrektur der EPI-Aufnahmen statt, die eine affine („lineare“) Transformation auf ein Durchschnitts-EPI umfasste.^{76,79,80} Durch diese Schritte wurde eine grobe Bewegungskorrektur der funktionellen Aufnahmen durchgeführt. Für die zeitliche Abfolge der Schichtakquisition wurde korrigiert.^{76,79,80} Es folgte eine Korrektur von Magnetfeldinhomogenitäten mittels individueller Field Map, um für nicht-lineare Verzerrungen zu korrigieren („unwarp“). Anschließend fand die Koregistrierung eines Durchschnitts-EPI auf die individuell erhobene anatomische T1-Aufnahme statt.⁸⁰ Die erfolgreiche Durchführung dieser Schritte und die Qualität der Aufnahmen wurden für jeden einzelnen Probanden manuell geprüft.

Die Koregistrierung von anatomischer und funktioneller Aufnahme ermöglichte die Anwendung der aus der Segmentierung der T1-Aufnahme gewonnenen Normalisierungsparameter auf die EPI-Sequenz. Die Segmentierung wurde unter Einbeziehung standardisierter Wahrscheinlichkeitsatlanten durchgeführt.^{80,81} Die Wahrscheinlichkeitsatlanten gaben die Erwartung wieder, dass graue Substanz in einem bestimmten Voxel repräsentiert war. Die Normalisierungsparameter wurden auf die EPI übertragen, um diese an die Koordinaten eines Standardnormalgehirns des Montreal Neurological Institutes (MNI) anzupassen.⁸⁰ Dies ermöglichte eine anatomische Vergleichbarkeit der interindividuell unterschiedlichen Aufnahmen. Nach Abschluss des Normalisierungsprozesses folgte das räumliche Glätten („smoothing“) zwischen umliegenden Voxeln mit einem Kernel der Gausschen Normalverteilung mit einer Halbwertsbreite von 8mm. Das Glätten hatte zum Ziel, anatomischen

Interdependenzen über die Grenzen der Voxel hinaus gerecht zu werden und nach der Normalisierung verbleibende interindividuelle Unterschiede auszugleichen. Zugleich wurden durch diesen Schritt die Hintergrundgeräusche reduziert, anatomische Unregelmäßigkeiten ausgeglichen und die Anzahl der Vergleiche reduziert.^{76,79,80} Nach Abschluss der Vorverarbeitung wurden die Bewegungsparameter jedes Probanden überprüft.

3.7.2.2 Einzelstatistik

Nach Abschluss der Vorverarbeitung folgten Analyseschritte, welche zum Ziel hatten, die Varianz der Zeitreihe des BOLD-Signals zu erklären und die Varianz des Fehlerterms der Zeitreihe zu minimieren. Das Vorgehen basierte auf der Annahme des Allgemeinen Linearen Modells.^{76,77} Auf Ebene der Einzelstatistik fanden in die Regressionsanalyse die Modellparameter (Bedingungen: ‚Selbst‘, ‚Anderer‘, ‚Silben‘, die jeweiligen Ankündigungsreize, sechs Lageparameter) Eingang. Die Modellparameter (X) wurden nach ihrem Vorhersagewert für den Verlauf des BOLD-Signals (Y) eines Voxels durch einen geschätzten Regressionskoeffizienten (β) entsprechend ihrer Vorhersagekraft gewichtet. Nicht erklärte Varianz wurde in einem Fehlerterm entsprechend der Gleichung $Y = X_1 \beta_1 + X_2 \beta_2 + X_3 \beta_3 + [\dots] + \text{Fehlerterm}$ zusammengefasst.^{76,77} Die Regressionskoeffizienten gewichteten den Einfluss der Modellparameter als Prädiktoren des Verlaufs des BOLD-Signals. Die auf Ebene der Einzelstatistik in einen T-Kontrast einbezogenen Regressionskoeffizienten wurden in einer Designmatrix zusammengefasst.^{76,82} Der differentielle T-Kontrast ‚Selbst > Anderer‘ wurde auf Ebene der Einzelstatistik als Linearkombination der betas erstellt, um den Unterschied zwischen der ‚Selbst‘- und der ‚Anderer‘-Kondition zu fokussieren.

3.7.2.3 Gruppenstatistik

In einer Gruppenstatistik, sogenannte Random Effects Analyse, wurde der auf Einzelstatistikebene gebildete differentielle Kontrast ‚Selbst > Anderer‘ genutzt. Maße des Saliency Attribution Tests wurden einzeln als Kovariate in separate T-Test-Analysen integriert. Die Werte der Kovariaten wurden auf den Mittelwert zentriert. Für Maße der aberranten Saliency wurde entsprechend der a priori formulierten Hypothese auf einen negativen Zusammenhang getestet. Für Maße der adaptiven Saliency wurde ungerichtet auf einen positiven und negativen Zusammenhang getestet. Die Korrektur für multiples Testen wurde für ein zuvor definiertes anatomisches Volumen (Volume of

Interest; VOI) durchgeführt. Das Volumen umfasste das beidseitige Areal des ACC, eine Struktur, welche in Studien mit dem Selbstbezug in Verbindung gebracht^{17,54,63} und als Teil eines „Saliensnetzwerks“⁶⁶ beschrieben wurde. Das Volumen wurde mit der WFU PickAtlas software Toolbox (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>)^{83,84} primär rechts- und linksseitig getrennt erstellt und in einem Folgeschritt zusammengefügt (siehe Abbildung 5). Es galt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ Family-Wise Error (FWE-) korrigiert. Für multiples Testen außerhalb des VOI wurde mit dem FWE-Mechanismus whole brain korrigiert. Die Koordinaten wurden mit der Anatomy Toolbox v1.8 für SPM® anatomischen Strukturen zugeordnet (http://www.fz-juelich.de/inm/inm-1/DE/Forschung/_docs/SPMANatomyToolbox/SPMANatomyToolbox_node.html)⁸⁵⁻⁸⁷.

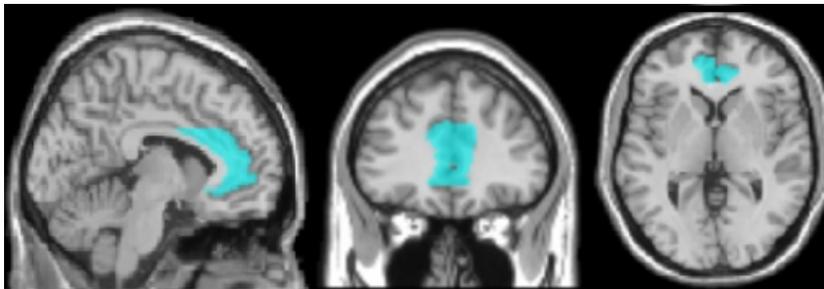


Abbildung 5. Volume of Interest.

Das Volume of Interest (VOI: Volumen 22113; 819 Voxel; Voxelgröße $3,0 \times 3,0 \times 3,0 \text{ mm}^3$) wurde zum Zweck der Korrektur für multiples Testen mit der WFU PickAtlas Software Toolbox erstellt. Hierdurch konnte hypothesenkonform für das Areal des anterioren cingulären Kortex (ACC) korrigiert werden.

3.7.2.4 Verhaltensdaten des fMRT-Paradigmas

Mittelwert, SD, Minimum und Maximum wurden für den Anteil befürworteter persönlichkeitsbeschreibender Eigenschaften an den gegebenen Antworten für die Bedingungen ‚Selbst‘ und ‚Anderer‘ errechnet. Entsprechend der Fokussierung auf den Unterschied zwischen der ‚Selbst‘ und der ‚Anderer‘- Kondition wurde mit einem T-Test für verbundene Stichproben geprüft, ob sich der Anteil befürworteter Eigenschaften zwischen den Konditionen unterschied. RT der jeweiligen Kondition wurden mit dem K-S-Test auf eine Normalverteilung geprüft. Mittelwert, SD, Minimum und Maximum wurden berechnet. Entsprechend der Fokussierung auf den Unterschied zwischen der ‚Selbst‘ und der ‚Anderer‘- Kondition wurde mit einem T-Test für verbundene Stichproben getestet, ob sich die RT zwischen den Konditionen unterschieden. Für alle Tests galt ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$)

4 ERGEBNISSE

Die folgenden Abschnitte dienen der Charakterisierung der Stichprobe und der Darstellung und Visualisierung der Ergebnisse des Verhaltensexperimentes und der fMRT-Analysen. Die Ergebnisse des Verhaltensexperimentes werden getrennt für die Maße der adaptiven und aberranten Saliens beschrieben. Es wird dargestellt, inwiefern ein Zusammenhang zwischen den Maßen besteht. Die fMRT-Analysen fokussieren den Unterschied zwischen der ‚Selbst‘ und der ‚Anderer‘-Kondition. Anschließend wird berichtet, inwiefern das Aktivierungsmuster des Kontrasts ‚Selbst > Anderer‘ im Bereich des ACC mit der Attribuierung von Saliens in Zusammenhang steht.

4.1 Stichprobencharakterisierung

Die Anzahl der in diese Studie eingeschlossenen Teilnehmer betrug 58 (22 weiblich). Die Stichprobe wird in Tabelle 1 charakterisiert.

Tabelle 1. Stichprobencharakterisierung.

Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum - Maximum), EHI – Edinburgh Händigkeitsinventar, BDI – Beck Depressionsinventar, PDI – Peters et al. Delusions Inventory, SPQ – Schizotypal Personality Questionnaire, vIQ – verbaler Intelligenzquotient, WST – Wortschatztest.

	Gesunde Probanden	Stichprobenanzahl (n)
Geschlecht	36 männlich, 22 weiblich	58
Alter (in Jahren)	25,81 \pm 5,86 (18 - 43)	58
Schuljahre	12,38 \pm 1,06 (9 - 14)	42
EHI	76,75 \pm 30,94 (-79 - 100)	52
BDI	5,15 \pm 4,65 (0 - 19)	41
PDI _{ja/nein}	6,65 \pm 5,44 (0 - 17)	55
SPQ gesamt	16,87 \pm 13,86 (0 - 73)	47
vIQ (WST)	104,48 \pm 7,36 (80 - 115)	58
Wortliste	9,34 \pm 1,22 (5 - 10)	58

4.2 Verhaltensdaten des Saliency Attribution Tests

Die adaptive Saliency als Maß adäquater Attribuierung von Bedeutung wurde in dem in dieser Studie verwendeten Belohnungsparadigma als die Differenz zwischen der häufig und der weniger häufig belohnten Ausprägung innerhalb der aufgaben-relevanten Dimension errechnet. Das explizite Maß adaptiver Saliency basierte auf den Angaben der Probanden über die Gewinnassoziation der Hinweisreize auf der VAS. Der Median der expliziten adaptiven Saliency lag bei 66,25%. Für weitere Angaben siehe Tabelle 2. Abbildung 6 visualisiert die Verteilung der expliziten adaptiven Saliency.

Tabelle 2. Verhaltensdaten des Saliency Attribution Tests: Adaptive Saliency.

Dargestellt sind der Median mit dem 25. und 75. Perzentil (P) (P25%; P75%)¹ / Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum - Maximum)², ms – Millisekunden, % – Prozent, VAS – Visuelle Analogskala, RT – Reaktionszeit, n – Stichprobenanzahl.

Maße	Gesunde Probanden (n = 58)
Adaptive Saliency explizit (VAS in %)	66,25 (49,69; 75,00) ¹
Adaptive Saliency implizit (RT in ms)	9,61 \pm 15,54 (-30,49 - 50,13) ²

Die implizite adaptive Saliency wurde kontinuierlich über die RT erhoben. Von Interesse war, inwiefern sich die RT in Abhängigkeit von den vorausgehenden Hinweisreizen unterschied. Im Mittel lag die implizite adaptive Saliency bei 9,61ms. Für weitere Angaben siehe Tabelle 2. Abbildung 6 veranschaulicht die Verteilung des Maßes.

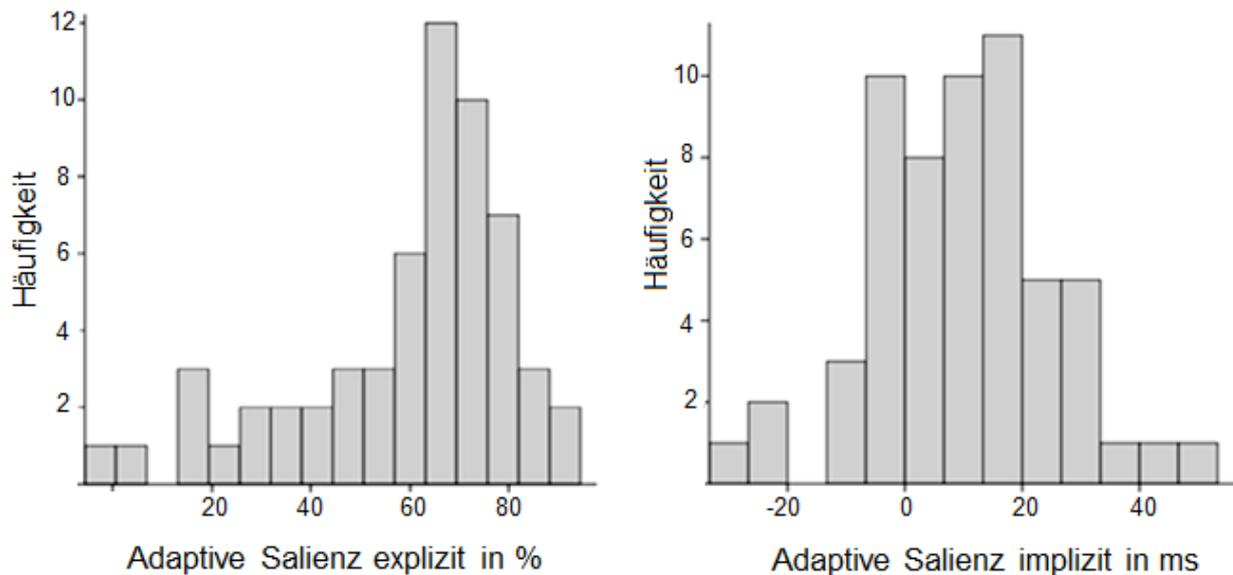


Abbildung 6. Häufigkeitsverteilung: Adaptive Saliency.

Dargestellt wird die Häufigkeitsverteilung der adaptiven Saliency. Für die explizite adaptive Saliency kann nach dem Kolmogorow-Smirnow- (K-S-) Test nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden ($p < 0,001$). Nach dem K-S-Test kann von einer Normalverteilung der impliziten adaptiven Saliency ausgegangen werden ($p > 0,05$).; ms – Millisekunden, % – Prozent.

Die aberrante Saliency errechnete sich als die absolute Differenz zwischen den gleichermaßen in 50% mit Gewinn assoziierten Ausprägungen der nicht aufgabenrelevanten Dimension. Der Mittelwert der expliziten aberranten Saliency lag in der untersuchten Stichprobe von 58 Probanden bei 2,21%, die implizite aberrante Saliency lag im Mittel bei 3,11ms (siehe Tabelle 3; Abbildung 7).

Tabelle 3. Verhaltensdaten des Saliency Attribution Tests: Aberrante Saliency.

Dargestellt werden Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum - Maximum) der aberranten Saliency nach Quadratwurzeltransformation; ms – Millisekunden; % – Prozent, VAS – Visuelle Analogskala, RT – Reaktionszeit, n – Stichprobenanzahl.

Maße	Gesunde Probanden (n = 58)
Aberrante Saliency explizit (VAS in %)	2,21 \pm 1,41 (0,00 - 5,46)
Aberrante Saliency implizit (RT in ms)	3,11 \pm 1,07 (0,70 - 6,55)

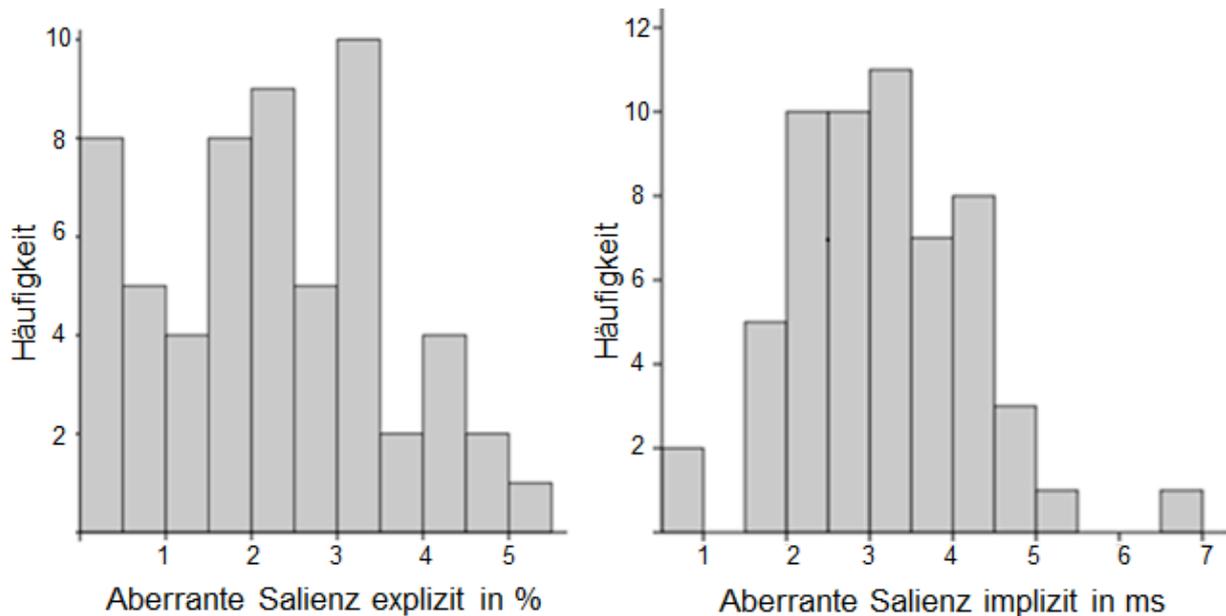


Abbildung 7. Häufigkeitsverteilung: Aberrante Salienz.

Dargestellt wird die Häufigkeitsverteilung der aberranten Salienz. Nach dem K-S-Test kann von einer Normalverteilung der Maße ausgegangen werden ($p > 0,05$); % – Prozent, K-S-Test – Kolmogorow-Smirnow-Test, ms – Millisekunden.

Die Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen den Maßen des Saliency Attribution Tests ergab, dass je eher explizit adäquater Weise relevante von weniger relevanten Hinweisreizen unterschieden wurden (explizite adaptive Saliency), desto weniger wurde explizit zwischen Reizen differenziert, die sich nicht in ihrer Bedeutung unterschieden (explizite aberrante Saliency; $r_s = -0,532$; $p < 0,001$). Implizit bestand kein Zusammenhang zwischen der adaptiven und aberranten Saliency ($r = 0,210$; $p = 0,114$). Explizit die Gewinnassoziation der Reize adäquat einzuschätzen (explizite adaptive Saliency), korrelierte auf einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht mit der impliziten adäquaten Diskrimination zwischen Hinweisreizen (implizite adaptive Saliency; $r_s \leq 0,200$; $p = 0,132$). Auch die explizite inadäquate Diskrimination von Hinweisreizen, welche sich in ihrer Bedeutung nicht unterschieden (explizite aberrante Saliency), hing auf einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht mit der impliziten inadäquaten Diskrimination von gleichermaßen in 50% belohnten Hinweisreizen (implizite aberrante Saliency) zusammen ($r = -0,179$; $p = 0,179$).

4.3 fMRT-Paradigma zur Selbstreferentialität

4.3.1 Verhaltensdaten des fMRT-Paradigmas

Der Anteil befürworteter persönlichkeitsbeschreibender Eigenschaften an den gegebenen Antworten unterschied sich auf einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht zwischen den Konditionen ‚Selbst‘ und ‚Anderer‘ ($T = 0,50$; $p = 0,622$). Für Angaben zum Anteil befürworteter persönlichkeitsbeschreibender Eigenschaften an den gegebenen Antworten siehe Tabelle 4.

Tabelle 4. Verhaltensdaten des fMRT-Paradigmas: Beurteilung der Adjektive.

Dargestellt sind die Verhaltensdaten (VD) des fMRT-Paradigmas mit Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum - Maximum). Probanden beurteilten, ob persönlichkeitsbeschreibende Eigenschaften auf sie selbst oder eine Person des öffentlichen Lebens zutrafen oder nicht. Die VD eines Probanden konnten wegen technischer Probleme nicht aufgezeichnet werden; n – Stichprobenanzahl.

Bedingung	Gesunde Probanden ($n = 57$)
	Anteil befürworteter Eigenschaften
Selbst	$0,49 \pm 0,15$ (0,20 - 1,00)
Anderer	$0,48 \pm 0,13$ (0,20 - 1,00)

Die mittleren RT der ‚Selbst‘ und der ‚Anderer‘-Kondition unterschieden sich auf einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht ($T = 1,22$; $p = 0,228$). Die Mittelwerte der RT werden in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Verhaltensdaten des fMRT-Paradigmas: Reaktionszeiten.

Dargestellt sind die Reaktionszeiten (RT) des fMRT-Paradigmas mit Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum - Maximum). Nach dem Ergebnis des K-S-Tests wird von einer Normalverteilung der RT der Bedingungen ausgegangen ($p > 0,5$). Die RT eines Probanden konnten wegen technischer Probleme nicht aufgezeichnet werden; ms – Millisekunden, RT – Reaktionszeit, K-S-Test – Kolmogorow-Smirnow-Test.

Bedingung	Gesunde Probanden ($n = 57$)
	Reaktionszeiten (RT in ms)
Selbst	1416 ± 243 (838 - 1810)
Anderer	1395 ± 242 (800 - 1822)

4.3.2 Differentieller Kontrast

Für den Kontrast ‚Selbst > Anderer‘ umfasste das größte Cluster an Aktivierungen mit 2313 Voxeln und einem Maximum an der MNI-Koordinate 6/38/-5 den ACC und MPFC. Für eine Übersicht der MNI-Koordinaten mit der Clustergröße (k) und den zugeordneten anatomischen Regionen siehe Tabelle 6. Die Abbildung 8 dient der Visualisierung des Aktivierungsmusters.

Tabelle 6. BOLD-Signale für den Kontrast ‚Selbst > Anderer‘.

Berichtet werden die Koordinaten und anatomischen Regionen für den Vergleich selbst- und fremdreferentieller Vorgänge, $p < 0,05$ FWE-whole brain korrigiert; FWE – Family-Wise Error, MNI – Montreal Neurological Institute, L – links, R – rechts, (*) – nächste graue Substanz.

Anatomische Regionen	Clustergröße (k)	MNI-Koordinaten			R/L	T-Wert	$p_{\text{FWE-whole brain korrigiert}}$
		x	y	z			
Anteriorer cingulärer Kortex	2313	6	38	-5	R	13,08	<0,001
Anteriorer cingulärer Kortex		-9	53	1	L	12,90	<0,001
Gyrus frontalis superior		-24	35	37	L	8,67	<0,001
Gyrus frontalis superior		-18	32	34	L	8,53	<0,001
Mittlerer cingulärer Kortex		6	26	31	R	6,55	<0,001
Insula	115	-36	14	-11	L	8,48	<0,001
Gyrus frontalis inferior		-27	29	-11	L	6,18	<0,001
Mittlerer cingulärer Kortex	74	0	-16	37	L	7,47	<0,001
Gyrus frontalis superior	118	24	41	37	R	7,23	<0,001
Globus pallidus*	276	-3	-4	7	L	7,10	<0,001
Nucleus caudatus		-12	20	-2	L	5,90	0,003
Cerebellum	595	30	-79	-20	R	6,54	<0,001
Hippocampus*	167	-15	-25	-8	L	6,50	<0,001
Cerebellum		-6	-40	1	L	6,18	0,001
Parahippocampus*	74	18	-25	-5	R	6,46	<0,001
Gyrus calcarinus	94	-9	-64	16	L	6,16	0,001
Cuneus		-15	-64	28	L	5,76	0,005
Nucleus caudatus	16	21	17	16	R	6,00	0,002
Gyrus supramarginalis	27	-54	-43	31	L	6,00	0,002

Anatomische Regionen	Clustergröße (k)	MNI-Koordinaten			R/L	T-Wert	$p_{\text{FWE-whole brain}}$ korrigiert
		x	y	z			
Insula	25	30	17	-11	R	5,93	0,003
Gyrus praecentralis	13	-33	-1	40	L	5,93	0,003
Cerebellum	10	33	-43	-41	R	5,67	0,007
Nucleus caudatus	8	-15	-7	22	L	5,54	0,010
Gyrus supramarginalis	8	54	-40	28	R	5,38	0,017
Frontalkortex*	1	30	-10	31	R	5,23	0,027
Gyrus frontalis medius	4	-39	50	10	L	5,22	0,027
Gyrus occipitalis medius	5	-36	-85	1	L	5,21	0,028
Gyrus frontalis medius	2	45	2	61	R	5,06	0,044

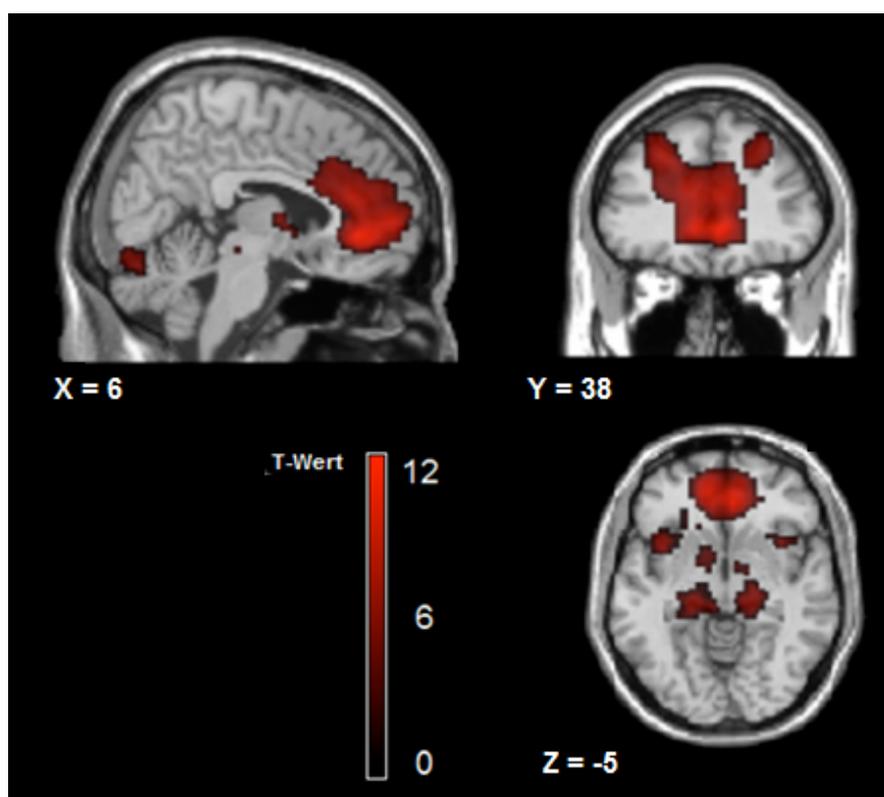


Abbildung 8. Aktivierungsmuster für den Kontrast ‚Selbst > Anderer‘.

Aktivierungsmuster für den Kontrast ‚Selbst > Anderer‘ bei $p_{\text{FWE}} = 0,05$ whole brain FWE-korrigiert; Clustergröße (k) = 0.

4.3.3 VOI-Analyse

Die Maße des Saliency Attribution Tests wurden einzeln als Kovariate in separate T-Test-Analysen integriert. Die Analyse ergab einen inversen Zusammenhang zwischen dem Niveau impliziter aberranter Saliency und dem BOLD-Signal des Kontrasts ‚Selbst > Anderer‘ im ACC. Das Maximum des Clusters lag an der MNI-Koordinate -6/35/1. Für weitere Angaben siehe Tabelle 7. Siehe Abbildung 9 für die Visualisierung des Aktivierungsmusters und Abbildung 10 für eine Visualisierung des inversen Zusammenhangs. Außerhalb des Suchvolumens zeigte die linke posteriore Insula ebenfalls eine negative Korrelation mit der impliziten aberranten Saliency auf einem unkorrigierten Signifikanzniveau von $p < 0,005$ (-39/-19/1; $T = 4,38$; $p_{\text{unkorr}} < 0,0001$). Dieses Areal lag jedoch nicht im signifikanten Aufgabeneffekt.

Tabelle 7. BOLD-Signale für den Kontrast ‚Selbst > Anderer‘ und implizite aberrante Saliency.

Berichtet werden die Koordinaten für den Kontrast ‚Selbst > Andere‘ nach Integration der impliziten aberranten Saliency als Kovariate in die T-Statistik, getestet wurde auf einen negativen Zusammenhang, FWE-korrigiert wurde für das Volumen des ACC (VOI), $p_{\text{FWE}} < 0,05$; MNI – Montreal Neurological Institute; ACC – anteriorer cingulärer Kortex; FWE – Family-wise Error; VOI – Volume of Interest; L –links; R – rechts.

Anatomische Region	Cluster Größe (k)	MNI-Koordinaten			R/L	T-Wert	p_{FWE} für das ACC VOI-korrigiert
		x	y	z			
Anteriorer cingulärer Kortex	21	-6	35	1	L	4,06	0,018

Weitere Maße des Saliency Attribution Tests zeigten keinen Zusammenhang mit Aktivierungen des Kontrasts ‚Selbst > Anderer‘ im Suchvolumen ($p > 0,05$).

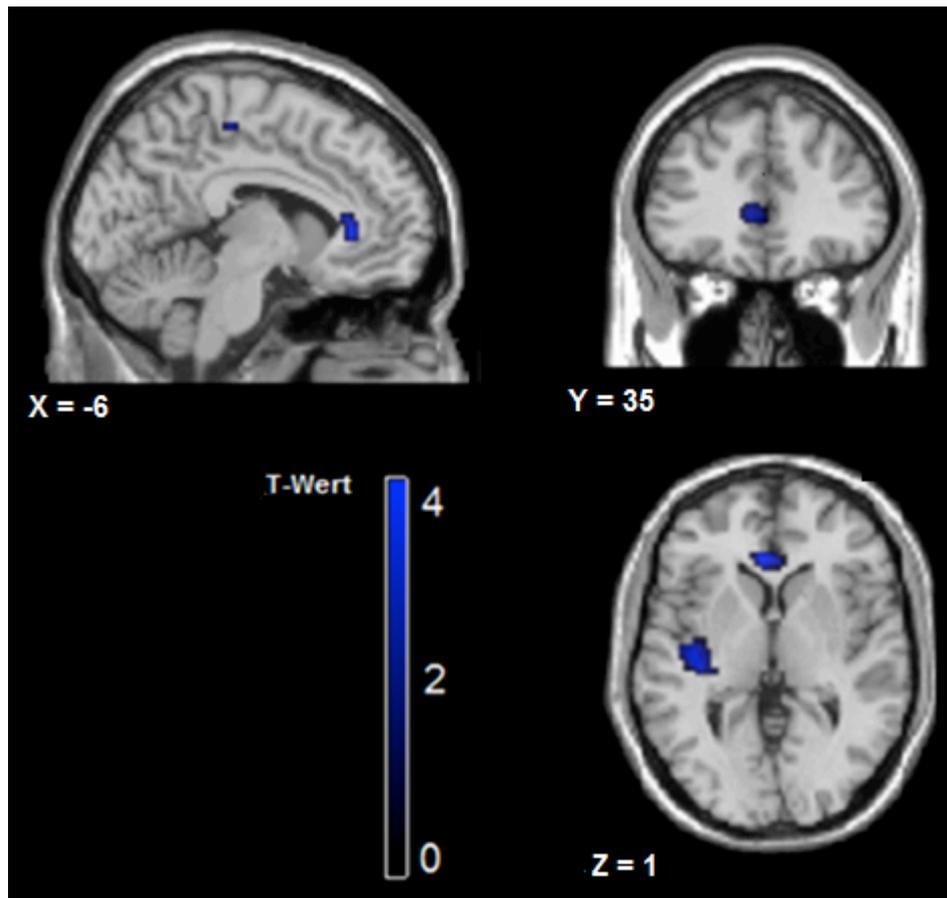


Abbildung 9. Aktivierungsmuster für den Kontrast ‚Selbst > Anderer‘ und implizite aberrante Salienz.

Dargestellt ist das Aktivierungsmuster des Kontrasts ‚Selbst > Anderer‘ nach Integration der Kovariate implizite aberrante Salienz, getestet wurde auf einen negativen Zusammenhang im ACC. Die Darstellung erfolgt bei einem T-Wert von 3 und einem Clusterlevel von 0; ACC – anteriorer cingulärer Kortex.

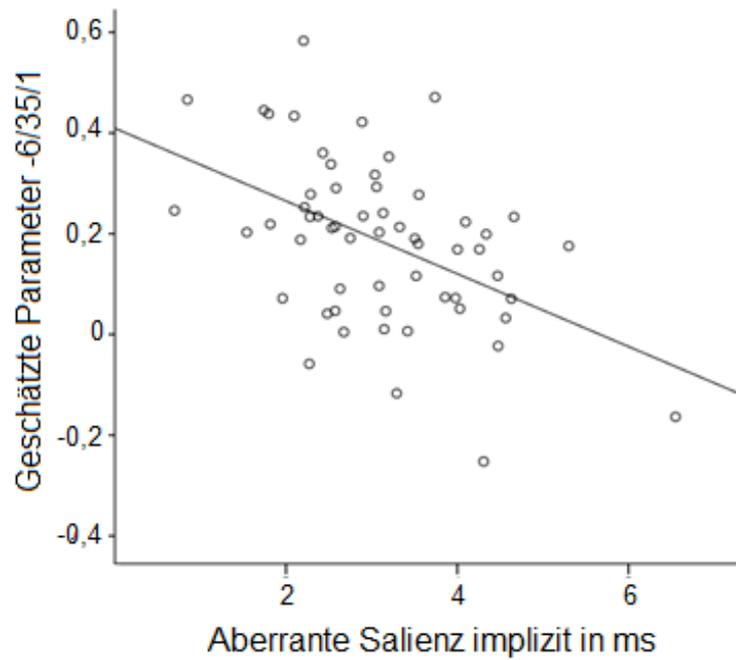


Abbildung 10. Visualisierung des inversen Zusammenhangs.

Visualisierung des inversen Zusammenhangs zwischen den Parameterschätzern an der Koordinate -6/35/1 ($T = 4,06$; p_{FWE} korrigiert für das Volumen des ACC (VOI) = 0,018) und dem Niveau der impliziten aberranten Salienz (Reaktionszeit in ms); ms – Millisekunden; ACC – anteriorer cingulärer Kortex.

5 DISKUSSION

Die Resultate der Studie werden im Folgenden evaluiert, zu Ergebnissen anderer Untersuchungen in Verhältnis gesetzt und deren Bedeutung diskutiert. Im Anschluss folgen Ausführungen zu den Grenzen der Untersuchung und ein Ausblick.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, selbstreferentielle Vorgänge und deren Zusammenhang mit der Attribuierung von Salienz zu untersuchen. Dabei wurde der Unterschied zwischen selbst- und fremdreferentiellen Prozessen durch die Erstellung des Kontrasts ‚Selbst > Anderer‘ fokussiert. Aktivierungen für den Selbstbezug wurden im ACC und MPFC sowie in weiteren Arealen, darunter der Insula, dem Cerebellum, dem Nucleus caudatus und dem Gyrus supramarginalis evoziert. Behavioral war kein Unterschied zwischen dem Selbst- und Fremdbezug zu beobachten. Des Weiteren konnte durch die Integration der Maße des Saliency Attribution Tests in die fMRT-Analyse gezeigt werden, dass im ACC Aktivierungen, die im Gegensatz zum Fremdbezug auf den Selbstbezug zurückzuführen waren, invers mit dem Niveau impliziter aberranter Salienz zusammenhängen. Kein Zusammenhang bestand mit weiteren Maßen des Saliency Attribution Tests. Die Maße expliziter adaptiver und aberranter Salienz korrelierten invers, wobei weder implizite mit expliziten Maßen korrelierten, noch die implizite adaptive Salienz mit der impliziten aberranten Salienz zusammenhängt.

5.1 Neuronale Korrelate selbstreferentieller Prozesse

Das größte Cluster an Aktivierungen während des Selbstbezugs erstreckte sich über Bereiche des ACC und MPFC. Das Aktivierungsmuster ist im Einklang mit den Ergebnissen von drei repräsentativen Metaanalysen.^{14,16,17}

MPFC und ACC (anteriore Areale der CMS) werden regelmäßig in Studien zu selbstreferentiellen Prozessen berichtet.^{16,19,88-90} Nach der Metaanalyse von van der Meer et al. evoziert der Kontrast ‚Selbst > Baseline‘ genauso wie der Kontrast ‚Selbst > Anderer‘ Aktivierungen in MPFC und ACC.¹⁴ Die Erstellung des inversen Kontrasts ‚Anderer > Selbst‘ evoziert nach der Metaanalyse von Murray et al. hingegen Aktivierungen in posterioren Anteilen der CMS (PCC, Precuneus) sowie des mittleren temporalen Lobus und postcentralen Gyrus.¹⁷ Die Zusammenschau der Ergebnisse

könnte auf eine regionale Differenzierung innerhalb der CMS hindeuten. Die Annahme wird durch das Ergebnis der vorliegenden Studie unterstützt.

In der Studie von Kelley et al. rief die Kontrastierung selbst- und fremdreferentieller Prozesse Aktivierungen im MPFC hervor.¹⁹ Auch Pfeifer et al. berichteten bei der Untersuchung von gesunden Probanden MPFC-Aktivierungen für den Kontrast ‚Selbst > Anderer‘.⁹⁰ Aktivierungen im DMPFC wurden hingegen eher mit fremd- als mit selbstreferentiellen Vorgängen in Zusammenhang gebracht und von den Autoren daher mit sozialen Prozessen assoziiert.⁹⁰ Auch die Metaanalyse von Araujo et al. brachte Aktivierungen im Bereich des MPFC nicht nur mit selbstreferentiellen, sondern auch mit sozialen Prozessen in Verbindung. Neben Aktivierungen in selbstbezüglichen Kontrasten wurden BOLD-Signale im Bereich des MPFC für den Kontrast ‚Anderer > Baseline‘ berichtet.¹⁶ Auch die Konjunktionsanalyse von Murray et al. spricht für eine Nähe selbst- und fremdreferentieller Prozesse auf neuronaler Ebene.¹⁷ Für die Kontraste ‚Selbst > Kontrollkondition‘ und ‚Anderer > Kontrollkondition‘ wurden Aktivierungen im MPFC berichtet.¹⁷ Die post-hoc Analyse ergab einen Gradienten zwischen dorsalen und ventralen Anteilen des MPFC von fremd zu selbst. Das Ergebnis könnte den Autoren zufolge dafür sprechen, dass ähnliche Bewertungsvorgänge dem Selbst- und Fremdbezug zugrunde liegen.¹⁷ Die Studie von Zhu et al. unterstützt die Annahme und deutet zugleich darauf hin, dass kulturelle Besonderheiten diese Bewertungsvorgänge beeinflussen. Das Aktivierungsmuster im Bereich des MPFC unterschied sich zwischen Personen des westlichen und chinesischen Kulturkreises, wenn Eigenschaften sich selbst, der Mutter oder Rongji Zhu/Bill Clinton gesprochen wurden.⁹¹

D'Argenbeau et al. untersuchten das neuronale Aktivierungsmuster beim Beurteilen eigener Eigenschaften und Eigenschaften anderer aus der ersten und dritten Personenperspektive.⁹² Der Vergleich neuronaler Aktivierungen zwischen der ‚Selbst‘ und der ‚Anderer‘-Kondition evozierte ein Cluster, welches große Teile des MPFC (ventral und dorsal), ACC sowie den Precuneus einschloss.⁹² Wenn eigene Eigenschaften aus der dritten Personenperspektive beurteilt wurden, waren Aktivierungen im linken DMPFC höher als bei der Beurteilung von Eigenschaften anderer.⁹² Von den Autoren wurde diskutiert, inwieweit die Wahl des ‚Anderen‘ das Aktivierungsmuster beeinflusst haben könnte.⁹²

Während D'Argenbeau et al. einen ‚nahen Anderen‘ in der ‚Anderer‘-Kondition wählten, wurde in dieser Studie ein ‚öffentlicher Anderer‘ in Anlehnung an die Studie von Kelley et al. verwandt.^{19,92} Wie die bereits erwähnte Metaanalyse von Murray et al. zeigte, hat die Wahl des ‚Anderen‘ Einfluss auf das zu beobachtende Aktivierungsmuster bei der Kontrastierung selbst- und fremdreferentieller Vorgänge.¹⁷ Das Ergebnis könnte zum Ausdruck bringen, dass die Beurteilung von Eigenschaften öffentlicher Personen wie der aktuellen deutschen Bundeskanzlerin andere Implikationen hat als der Bezug auf Freunde oder Verwandte, welcher durch Ähnlichkeitsbeziehungen geprägt ist.¹⁷ Dies könnte ein Grund für das breite Aktivierungsmuster in der vorliegenden Studie sein, welches auch Strukturen außerhalb der CMS umfasste.

Der Vergleich mit Ergebnissen von Modinos et al. verdeutlicht, dass der Kontrast ‚Selbst > naher Anderer‘ im Einklang mit den hiesigen Ergebnissen neben dem ACC und MPFC auch BOLD-Signal in der Insula hervorruft, wenn Teilnehmer angaben, ob Aussagen über ihre oder ‚Qualitäten‘, ‚Attribute‘ und ‚Einstellungen‘ anderer ‚wahr‘ waren.⁸⁸ Fossati et al. berichteten bei der Untersuchung des Einflusses von Emotionen auf den Selbstbezug unter Fokussierung der Valenz von Adjektiven, dass der Kontrast ‚Selbst_{positiv} > Selbst_{negativ}‘ Aktivierungen im Bereich der Insula hervorrief.⁶⁰ In der vorliegenden Studie wurden unter Verwendung neutraler Adjektive Aktivierungen in der Insula evoziert. Auch das Ergebnis dieser Studie verweist somit auf die Involvierung der Insula in selbstbezügliche Prozesse und könnte, wie Modinos et al. diskutierten, für den Einfluss von Emotionen auf den Selbstbezug sprechen.⁸⁸

Obwohl das Cerebellum nicht als eine traditionell in selbstreferentielle Prozesse involvierte Struktur gilt, ist es keine Seltenheit, dass Aktivierungen im Einklang mit dem Ergebnis dieser Studie für das Cerebellum in Studien zu selbstreferentiellen Prozessen berichtet wurden, wie die bereits erwähnte Metaanalyse von Murray et al. zeigte.¹⁷ Schmitz und Johnson diskutierten die Rolle neuronaler Repräsentationen körperlicher Bewegungen im Bereich des Cerebellums in Hinsicht auf die Generierung von Bewegungen auf Reize, welche für einen Bedeutung besitzen.⁹³ In dieser Studie wurden Aktivierungen im Bereich des Cerebellums mit selbstbezüglichen Vorgängen assoziiert. Das Ergebnis könnte somit für die Bedeutung der Repräsentation körperlicher Bewegungen für den Selbstbezug sprechen. Auch weitere in dieser Studie im Bereich neuronaler Strukturen beobachtete Aktivierungen sind mit vorherigen

Studienergebnissen vereinbar. So könnten Aktivierungen im Nucleus caudatus, wie von Enzi et al. diskutiert, auf eine Nähe des Selbstbezugs mit belohnenden Prozessen hindeuten.⁶⁴ Die Diskussion zeigt, dass die Ergebnisse vorheriger Untersuchungen wie auch der vorliegenden Studie dafür sprechen, ein Zusammenwirken verschiedener Strukturen und Einflüsse als Grundlage des Selbstbezugs zu erachten.

5.2 Verhaltensdaten des fMRT-Paradigmas

Der Anteil befürworteter persönlichkeitsbeschreibender Eigenschaften unterschied sich nicht zwischen den Konditionen.

Diskutiert wurde, inwiefern die Untersuchung selbstreferentieller und sozialer Vorgänge durch die Tendenz von Probanden beeinflusst sein könnte, sich sozial erwünschte Eigenschaften eher zuzusprechen.⁸⁸ In der vorliegenden Studie war ein solcher Einfluss durch die Verwendung neutraler Adjektive nicht zu erwarten. Auch die Beobachtung, dass sich der Anteil befürworteter persönlichkeitsbeschreibender Eigenschaften zwischen den Konditionen nicht unterschied, ist im Einklang mit der Annahme, dass Probanden sich nicht eher sozial erwünschte Eigenschaften zusprachen.

Die mittlere RT, mit der Probanden persönlichkeitsbeschreibende Eigenschaften beurteilten, unterschied sich nicht zwischen den Konditionen.

Erwartet wurde eine schnellere Evaluation selbstreferentieller als fremdreferentieller Eigenschaften, welche in den RT zum Ausdruck käme.¹⁹ Dieser Erwartung entsprechen die beobachteten RT dieser Studie nicht. Die Reaktion in der ‚Selbst‘-Kondition war minimal langsamer als in der ‚Anderer‘-Kondition. Unklar ist, ob dieses Ergebnis auf die Wahl neutraler Adjektive zurückzuführen ist. Dafür könnte das Ergebnis von van der Meer et al. sprechen, welches unter Verwendung positiver und negativer Adjektive den erwarteten Effekt zeigte.⁹⁴ Allerdings verdeutlicht die Metaanalyse von Araujo et al., dass in einer Vielzahl von Studien zu selbstreferentiellen Prozessen genauso wie in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den RT der Konditionen beobachtet wurden.¹⁶ Dabei schränkt die Tatsache, dass nur ein Teil der fMRT-Studien zu selbstreferentiellen Prozessen VD berichteten, die Aussagekraft von Metaanalysen ein. Nach der Metaanalyse von Araujo et al. werden allerdings bei der Wahl einer Person des öffentlichen Lebens eher Unterschiede zwischen den RT der Konditionen beobachtet.¹⁶

Generell werden in fMRT-Studien VD erhoben, um sicherzustellen, dass Probanden die vorgeschriebene Aufgabe durchführen. Die adäquate Durchführung ist essentiell, um neuronale Aktivität auf die untersuchten Vorgänge zurückzuführen. Die in der vorliegenden Studie erhobenen VD weisen auf eine adäquate Durchführung der Aufgabe hin. Durch die sehr einfache Aufgabe ist keine große Varianz in den VD zu erwarten. In Situationen wie Gruppenvergleichen korrespondieren Unterschiede auf neuronaler Ebene teilweise nicht mit Ergebnissen auf Verhaltensebene.⁹⁵ Murray et al. diskutierten als einen Grund für diese Diskrepanz, dass neuronale Aktivierungen „sensibler“ für die Detektion von Dysfunktionen sein könnten.⁹⁵ Entsprechend könnte die Diskrepanz zwischen den behavioralen und neuronalen Ergebnissen in dieser Studie darin begründet sein, dass sich auf neuronaler Ebene weitere Vorgänge wie das Abrufen autobiographischer Erinnerung widerspiegeln, während es bei der Bearbeitung der sehr einfachen behavioralen Aufgabe zu einem ‚ceiling‘-Effekt kam.

5.3 Das Verhältnis von Salienz erleben und Selbstreferentialität

Aktivierungen, welche bei der Kontrastierung von selbst- und fremdbezüglichen Vorgängen evoziert wurden (gemessen als BOLD-Signal des Kontrasts ‚Selbst > Anderer‘ im ACC), hingen invers mit der impliziten aberranten Salienz (gemessen als RT auf den jeweiligen Stimulus) in der Stichprobe gesunder Probanden zusammen. Das heißt, je mehr sich das neuronale Aktivierungsmuster der ‚Selbst‘-Kondition von dem Aktivierungsmuster der ‚Anderer‘-Kondition im ACC unterschied, desto weniger wurden fälschlicherweise Hinweisreize als bedeutsam erachtet, obwohl ihnen im jeweiligen Kontext keine Bedeutung zukam. Das Ergebnis eröffnet eine neue Perspektive auf Mechanismen, von denen ausgegangen wird, dass sie wesentlich zu der Entwicklung produktiver Symptome bei Schizophrenie beitragen.

Wichtig ist an dieser Stelle der Hinweis, dass auf Basis des beobachteten Zusammenhangs keine Aussage über die Art der Beziehung der beiden Prozesse gemacht werden kann. Der berichtete Zusammenhang kann genauso Ausdruck einer Kausal- wie Wechselbeziehung sein. Damit impliziert das Ergebnis nicht, dass eine verminderte Diskrimination selbst- und fremdreferentieller Vorgänge eine aberrante Attribuierung von Salienz zur Folge hat oder vice versa. Vielmehr wird rein deskriptiv die Gegenläufigkeit zweier Mechanismen beschrieben.

Eine mögliche Richtung der Interpretation ist, das Erleben von Reizen als Grundlage der Diskrimination selbst- und fremdreferentieller Vorgänge anzusehen. Blakemore et al. berichteten, dass von der neuronalen Aktivierung auf den Initiator einer Berührung rückgeschlossen werden kann. Eigene Berührungen führten im ACC, Cerebellum und Operculum parietale zu einer geringeren Aktivierung als Berührungen anderer.⁹⁶ Die Autoren interpretierten die Interaktion zwischen dem BOLD-Signal und dem Ursprung der Stimulation als Ausdruck einer Differenzierbarkeit zwischen vorhersagbaren und nicht vorhersagbaren Empfindungen durch interne Rückmeldungsprozesse.⁹⁶ Wie diskutiert wurde, könnte die Diskrimination vorhersagbarer von nicht vorhersagbaren Empfindungen durch interne Rückmeldungsprozesse zu der Abgrenzung gegenüber anderen beitragen.^{12,13,36}

Gerade die Beobachtung, dass mit dem ACC und dem Cerebellum in Studien zu selbstreferentiellen Prozessen berichtete Strukturen wesentlich für die „Modulation“ von Empfindungen und damit für die Wahrnehmung von Reizen sind,^{17,96} könnte für den Einfluss der Reizwahrnehmung auf den Selbstbezug („bottom-up“) sprechen, aber genauso auf den Einfluss der Erwartungshaltung gegenüber eigenem Verhalten auf die Verarbeitung von Reizen hindeuten („top-down“). In Anlehnung an die Argumentation von Driver und Frackowiak könnte somit der Einfluss neuronaler Basis- oder Ruheaktivität auf die Verarbeitung von Reizen für einen „top-down“-Prozess sprechen.⁵² Neuronale Basisaktivität in kortikalen Arealen, als mögliche Repräsentation eines „Erwartungszustands“, könnte dadurch die Verarbeitung von Reizen in sensorischen Arealen prägen.⁵² Eine Wechselwirkung von neuronaler Basisaktivität und verschiedenen Ebenen der Reizverarbeitung wurde mehrfach beschrieben, die Richtung eines möglichen Einflusses bleibt jedoch auch dabei unklar.⁹⁷ Die Beobachtung, dass das DMN mit BOLD-Signalen der ‚Selbst‘-Kondition im ACC und damit in dem Areal, für das in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen selbstreferentiellen Vorgängen und der aberranten Salienz berichtet wurde, selbstspezifisch überlagerten, könnte für den Einfluss neuronaler Basisaktivität auf beide Prozesse sprechen.⁶³

Untersuchungen auf der körperlichen Ebene könnten hingegen auf einen Einfluss der Reizwahrnehmung auf den Selbstbezug hindeuten. Wie Pfeiffer et al. zeigten, steigerte bei der Untersuchung des Einflusses multisensorischer Integration auf die körperliche

Selbstwahrnehmung („bodily self-consciousness“) in Studien zur Ganzkörper-Illusion („full-body illusion“) synchrone visuo-taktile Stimulation die Identifikation mit dem virtuellen Körper, wogegen widersprüchliche visuo-vestibulare Information diese erschwerte.⁹⁸

Offen bleibt, weshalb die implizite aberrante Salienz als einziges Maß des Salience Attribution Tests mit Aktivierungen im ACC während des Selbstbezugs in Verbindung stand. Eine Erklärung könnte die Faktoranalyse von Schmidt und Roiser bieten, welche explizite Maße des Salience Attribution Tests unter einen ‚operant/expliciten Lernfaktor‘ fasste, während die implizite aberrante und adaptive Salienz von den Autoren als Ausdruck unterschiedlicher Lernvorgänge angesehen wurden (siehe auch Abschnitt 5.4 für eine weitere Diskussion der Maße des Salience Attribution Tests).⁴⁴ In der Zusammenschau der Ergebnisse wurde die implizite adaptive Salienz von den Autoren mit assoziativen Lernvorgängen, die implizite aberrante Salienz mit der motivationalen Komponente von Lernvorgängen in Verbindung gebracht.⁴⁴ Studien, welche die Annahme der Autoren stützen, die implizite adaptive und aberrante Salienz als Ausdruck unterschiedlicher Lernvorgänge anzusehen, stehen soweit mir bekannt zwar aus, eine derartige Differenzierung impliziter Maße würde jedoch eine Erklärungsmöglichkeit eines alleinigen Zusammenhangs der impliziten aberranten Salienz mit selbstreferentiellen Vorgängen bieten. Gerade die motivationale Komponente von Belohnungslernen wurde von Berridge und Robinson von der Formulierung von Erwartungen unterschieden und mit dem momentanen physiologischen Zustand in Verbindung gebracht, welcher die Salienz einzelner Reize prägt.^{43,47} Die in einer Vielzahl von Studien beschriebene Einbindung des ACC in rezeptive und motorische genauso wie in belohnende Vorgänge könnte,^{64,99-101} unter Annahme der von Schmidt und Roiser postulierten Unterscheidung der impliziten adaptiven und aberranten Salienz begründen,⁴⁴ weshalb im ACC Aktivierungen während des Selbstbezugs allein mit dem impliziten aberranten Salienz erleben in Zusammenhang standen. Die Erklärungsmöglichkeit wäre im Einklang mit der Ansicht von Autoren, die Bedeutung des ACC in der Bewertung der Salienz von Reizen und der Anpassung eigenen Verhaltens auf externe und interne Reize zu sehen.^{100,102} Vorgänge, welche auch als bedeutsam für den Selbstbezug angesehen werden.⁵⁴ Ein kortikal distinktes Aktivierungsmuster der aberranten und adaptiven Salienz ist mit den Ergebnissen der fMRT-Studie von Roiser et al. unter Anwendung des Salience Attribution Tests vereinbar.¹⁰³

5.4 Verhaltensdaten des Saliency Attribution Tests

Die adaptive und aberrante Saliency lagen im Bereich der Ergebnisse vorheriger behavioraler Untersuchungen.^{18,44} Damit repliziert die vorliegende Studie vorherige Ergebnisse und spricht für ein relativ konstantes Niveau adaptiver und aberranter Saliency in der Allgemeinbevölkerung. Somit unterstützen die Resultate Ansätze, welche die Systematisierung von Wahnhaltungen als Endpunkt eines kontinuierlichen Prozesses ansehen.^{5,22} Die Replikation früherer Ergebnisse spricht zudem für die Reliabilität des Paradigmas.

Als ein Einflussfaktor auf die explizite adäquate Diskrimination von stark und weniger stark mit Gewinn assoziierten Hinweisreizen gelten kognitive Fähigkeiten.¹⁸ Gerade explizite Maße basieren auf dem Vermögen, die Gewinnassoziation einzelner Hinweisreize prozentual zu schätzen. In dieser Studie hingen explizite adaptive und aberrante Saliency invers zusammen. Das Ergebnis könnte für den Einfluss kognitiver Fähigkeiten auf die Einschätzung der Gewinnassoziation von Hinweisreizen sprechen, da es nahelegt, dass prozentuale Angaben zur Gewinnassoziation der konditionierten Hinweisreize gegeneinander abgewogen wurden. Der inverse Zusammenhang ist im Einklang mit den Ergebnissen der bereits erwähnten Faktoranalyse von Schmidt und Roiser.⁴⁴ In der Analyse wurden explizite Maße unter einen Faktor (,operant/expliciter Lernfaktor') gefasst und luden in gegensätzliche Richtung auf diesen.⁴⁴ Die Untersuchung von Faktoren, welche die explizite Diskrimination von Hinweisreizen beeinflussen, birgt auch die Möglichkeit, weiter Aufschluss über Mechanismen zu gewinnen, welche der Saliency von Reizen zugrunde liegen.

Analysen von Roiser et al. zeigten zudem, dass das subklinische Niveau an Anhedonie mit interindividuellen Unterschieden impliziter und expliziter adaptiver Saliency negativ in Zusammenhang stand.¹⁸ Zugunsten einer Beziehung zwischen der Reizwahrnehmung und der Reaktion auf Reize mit schizotypen Merkmalsausprägungen kann auch das Ergebnis der Studie von Strauß et al. an schizophrenen Patienten interpretiert werden, in welcher das Erkundungsverhalten in nicht vertrauten Situationen mit klinisch manifester Anhedonie in Zusammenhang stand.¹⁰⁴ Allerdings sprechen Ergebnisse von Gold et al. dafür, dass eine implizite verminderte Anpassungsfähigkeit auch Ausdruck eines Unvermögens sein könnte, Hinweisreizen zugeschriebene Wertigkeit in adäquatem Verhalten auszudrücken.¹⁰⁵ Inwieweit derartige Defizite Einfluss auf das

Ergebnis dieser Studie haben, lässt sich auf Basis der analysierten Daten nicht abschließend klären.

Explizite und implizite Maße des Saliency Attribution Tests korrelierten im Einklang mit früheren Ergebnissen nicht miteinander.¹⁸

Von Sanchez et al. wurden implizite von expliziten Maßen in Hinsicht auf ihre „Robustheit“, Gelerntes zum Ausdruck zu bringen, unterschieden. Die Autoren berichteten, dass Probanden implizit eine bessere Leistung in der zuvor trainierten als in untrainierten Aufgaben aufwiesen, während explizit zuvor trainierte Aufgaben nicht eindeutig identifiziert wurden.¹⁰⁶

In der vorliegenden Studie wurden implizite Maße kontinuierlich über die Reaktion auf jeden einzelnen Hinweisreiz (rotes Tier, blaues Tier, roter Haushaltsgegenstand, blauer Haushaltsgegenstand) akquiriert, wogegen explizite Maße punktuell am Ende eines Blocks erhoben wurden. Durch die kontinuierliche Akquirierung könnten implizite Maße „robuster“ als explizite Maße sein und zudem Rückschlüsse auf den Erfahrungsprozess der Probanden zulassen. Im Verlauf des in dieser Studie verwendeten Paradigmas wurden Erwartungen mit dem Erhalt von Belohnung abgeglichen. Die RT geben dadurch Auskunft über die Fähigkeit von Probanden, zuvor Gelerntes auf die aktuelle Situation zu übertragen, ein Prinzip, welches, wie Rushworth und Behrens ausführen, wesentlicher Teil von Lernprozessen ist.¹⁰⁷

Gegen die Annahme, implizite Maße seien „robuster“ als explizite Maße, könnte das Argument angeführt werden, implizite Maße seien bereits durch rein motorische Fähigkeiten beeinflusst. Um eine derartige Beeinflussung zu vermeiden, wurde in den Übungsdurchgängen stufenweise der Bewertungsmaßstab individuell an die motorische Leistung der Probanden angepasst. Entsprechend dem individuell angepassten Referenzwert wurde im Folgenden die Höhe des Gewinns über die gesamte Aufgabe berechnet. Zudem wurden die adaptive und aberrante Saliency als Differenzen der RT auf Hinweisreize berechnet. Auch dies macht eine Beeinflussung der Ergebnisse durch interindividuell rein motorische Unterschiede sehr unwahrscheinlich.

Die implizite adaptive Saliency korrelierte nicht mit der impliziten aberranten Saliency. Wenn davon ausgegangen würde, dass die adaptive und aberrante Saliency sich bedingten, würde man erwarten, dass eine akkurate Diskrimination relevanter und weniger relevanter Hinweisreize mit einer verminderten Differenzierung zwischen

gleichermaßen bedeutsamen Hinweisreizen einherginge. Dieser Zusammenhang scheint zwischen den expliziten, nicht jedoch zwischen den impliziten Maßen des Saliency Attribution Tests zu bestehen. Die Unkorreliertheit der impliziten Maße könnte ein Hinweis darauf sein, dass die adaptive und aberrante implizite Saliency unterschiedlichen Einflussfaktoren unterliegen, wie Analysen von Schmidt und Roiser nahelegten.⁴⁴ Wie Roiser et al. diskutierten, könnten Hinweisreize adäquater Weise mit Ergebnissen in Verbindung gebracht werden, welche verlässlich vorhergesagt würden.¹⁰³ Eine gestörte Attribuierung von Saliency könnte hingegen das Produkt von Unvorhergesehenem sein, welches auffällt und dadurch mit Reizen assoziiert wird.¹⁰³

5.5 Ausblick auf klinische Studien

Die sich klinisch in Beeinflussungserlebnissen, Gedankenentzug und Gedankenbeeinflussung präsentierende Störung der Grenze zwischen Ich und Umwelt (Ich-Störung) bei Patienten mit Schizophrenie,⁸ wird auch in Studien deutlich.^{94,108-112} So berichteten Blackwood et al. Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten mit Verfolgungswahn und Gesunden im Aktivierungsmuster der CMS bei der Kontrastierung selbst- und fremdreferentieller Vorgänge, wenn angegeben wurde, ob sich neutrale oder bedrohliche Aussagen auf den Probanden selbst oder andere Personen bezogen.¹⁰⁸ Bei Patienten war im Vergleich zu Kontrollen ein erniedrigtes BOLD-Signal im ACC und ein erhöhtes BOLD-Signal im Bereich des PCC zu beobachten.¹⁰⁸ Das Resultat deutet auf ein verändertes neuronales Aktivierungsmuster in Arealen der CMS bei der Differenzierung zwischen selbst- und fremdreferentiellen Vorgängen bei schizophrenen Patienten hin. Damit unterstreicht das Ergebnis die Bedeutung, welche der Untersuchung von Faktoren zukommt, die das Aktivierungsmuster der CMS beeinflussen.

Auch implizit wurden bei schizophrenen Patienten Defizite im Wissen über den eigenen Körper („self-body knowledge“) deutlich. Wie Ferri et al. zeigten, gelang es gesunden Probanden implizit eigene Körperteile akkurater zu identifizieren als die anderer.¹¹¹ Die Leistung schizophrener Patienten unterschied sich hingegen zwischen eigenen und fremden Körperteilen nicht.¹¹¹ Damit legen die Studien nahe, dass eine Dysfunktion bei schizophrenen Patienten auf verschiedenen Ebenen des Selbstbezugs und der Selbstzuschreibung besteht.

Einen Zusammenhang zwischen produktiven Symptomen und dem Erleben von Reizen legen die Ergebnisse von Blakemore et al. nahe.¹¹³ Die Autoren berichteten, dass Patienten mit auditorischen Halluzinationen (ein Anteil berichtete Beeinflussungserlebnisse) anders als Patienten ohne auditorische Halluzinationen und Kontrollen nicht in der Lage waren, eigene Berührungen anhand der Qualität von Empfindungen (‚Intensität‘, ‚Kitzel‘, ‚Annehmlichkeit‘) von Berührungen anderer zu unterscheiden.¹¹³ Wie diskutiert wurde, könnten die Ergebnisse dafür sprechen, dass eine veränderte Wahrnehmung von Empfindungen zu der Entstehung von Wahnvorstellungen beiträgt, in denen die Grenze zwischen Innen und Außen verschwimmt.^{13,113}

Nach Simons et al. spiegelt sich eine Störung bei schizophrenen Patienten, inhärente Prozesse zu beobachten („self-monitoring“) und in der Folge eigene Gedanken und innere Vorgänge adäquat von äußeren zu unterscheiden, neuronal wider.¹¹² Zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollen bestanden Unterschiede im neuronalen Aktivierungsmuster, wenn einer fremden Stimme beim Nachsprechen von Sätzen zugehört wurde (‚listening‘) oder Sätze in Gedanken nachgesprochen wurden (‚inner speech‘).¹¹² Berichtet wurde eine Interaktion zwischen der neuronalen Aktivität des Kontrasts (‚listening‘ vs. ‚inner speech‘) und der Gruppenzugehörigkeit für den linken Gyrus temporalis superior, bilateralen anterioren und linken posterioren Gyrus cingulus und rechten Hippocampus.¹¹² Im Bereich des linken Gyrus temporalis superior war ein größerer Unterschied zwischen den Aktivierungsmustern der Konditionen bei Gesunden als bei Patienten zu beobachten, den die Autoren als Ausdruck einer besseren Diskrimination zwischen inneren und äußeren Vorgängen bei Gesunden und einem Defizit bei Patienten interpretierten.¹¹²

Von Carter et al. wurde eine Beeinträchtigung schizophrener Patienten, Handlungen zu beobachten und in der Folge Verhalten in Reaktion auf Fehler anzupassen, behavioral und neuronal gezeigt.¹¹⁴ Der Vergleich von Reaktionen nach korrekten und inkorrekten Antworten zeigte, dass Gesunde die Geschwindigkeit ihrer Reaktionen nach Fehlern mehr reduzierten als Patienten.¹¹⁴ Aktivierungen im ACC waren nach Fehlern bei Gesunden erhöht, während sich das BOLD-Signal bei Patienten zwischen korrekten und inkorrekten Antworten nicht unterschied.¹¹⁴ Damit ließ sich von Carter et al. in der Region ein verändertes BOLD-Signal nach Fehlern bei Patienten zeigen, für welches in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen der Diskrimination selbst- und

fremdreferentieller Vorgänge und dem Niveau impliziter aberranter Salienz gezeigt wurde. Das Aktivierungsmuster des ACC ist auch als potentieller Angriffspunkt therapeutischer Ansätze zur Behandlung kognitiver Defizite bei schizophrenen Patienten interessant.¹¹⁵ Cordes et al. modulierten das Aktivierungsmuster des ACC mittels auf fMRT- basierendem Neurofeedback und zeigten, dass bei Patienten und Kontrollen bei der Modulation des Signals unter sozialem Feedback unterschiedliche Strategien verfolgt wurden und verschiedene Anteile des ACC involviert waren.¹¹⁵

Wie bereits erwähnt wurde, wird die Entstehung von Wahnvorstellungen als Produkt eines Prozesses angesehen, in dem irrelevante Reize fälschlicherweise Bedeutung erlangen.^{3,4,6} Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation unterstützt, auch Studien an Patienten sprechen für die Hypothese, Wahnvorstellungen als Produkt veränderter Lernvorgänge anzusehen.^{18,116} So wiesen Ergebnisse von Morris et al. darauf hin, dass das Lernen über irrelevante Hinweisreize mit der Ausprägung produktiver Symptome assoziiert war.¹¹⁶ Roiser et al. berichteten unter Anwendung des Salience Attribution Tests, dass bei Patienten mit Wahnerfahrungen ein höheres Niveau expliziter aberranter Salienz zu beobachten war als bei Patienten ohne Wahnerfahrungen.¹⁸ Auch Murray et al. berichteten unter Anwendung eines dem Salience Attribution Test konzeptuell sehr ähnlichen Paradigmas, dass ein Defizit, implizites Verhalten auf motivational wertvolle Reize anzupassen, bei schizophrenen Patienten bestand.¹¹⁷ Allerdings war kein Zusammenhang mit der Ausprägung wahnhafter Symptome zu beobachten.¹¹⁷ Inkonsistenzen zwischen den Studienergebnissen könnten ihren Ursprung in der Untersuchung von Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien oder unter dem Einfluss unterschiedlicher Medikation haben.^{18,116,117}

5.6 Limitationen und Aussicht

Die in der vorliegenden Arbeit berichtete Korrelation über verschiedene Methoden (fMRT, behavioral) hinweg, bietet Raum für unterschiedliche oben dargestellte Interpretationen. Es bleibt zu klären, durch welche Mechanismen der Zusammenhang zwischen dem behavioralen Maß des Verhaltensparadigmas und Aktivierungen, die auf den Selbstbezug zurückzuführen waren (gemessen als BOLD-Signal des Kontrasts ‚Selbst > Anderer‘), besteht und was dieser zum Ausdruck bringt. Der Zusammenhang zwischen VD und neuronalen Korrelaten des Selbstbezugs lässt zudem die Frage eines Kausalzusammenhangs unbeantwortet. Weiterhin sind methodenimmanente Einschränkungen zu nennen, wie eine beschränkte Auflösung des fMRT oder Rückschlüsse vom Verhalten auf das Erleben von Probanden.

Zwar wurde die Untersuchung an einer relativ großen Stichprobe gesunder Probanden (n = 58) durchgeführt, die Aufgabe zukünftiger Studien wird jedoch sein, zu prüfen, ob die Ergebnisse zu replizieren und auf die allgemeine Population zu übertragen sind. Zudem wurden ätiologische Ansätze für die Entstehung produktiver Symptome an gesunden Probanden getestet. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein, hat jedoch den Vorteil, besser für Einflussfaktoren wie die Kognition und die Medikation kontrollieren zu können. Die Aufgabe zukünftiger Studien wird sein, zu testen, ob die Ergebnisse auf Patienten zu übertragen sind.

Des Weiteren ist der Saliency Attribution Test ein durchaus komplexes Paradigma. Im Besonderen explizite Maße erfordern ein hohes Abstraktionsvermögen. Es wird zu prüfen sein, ob ein Einfluss kognitiver Fähigkeiten auf das Niveau adaptiver und aberranter Saliency besteht. Darüber hinaus bleibt abzuwarten, inwieweit die Wahl der anderen Person und kulturell bedingte Eigenheiten Einfluss auf das Ergebnis haben.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Dimensionale Ansätze der Krankheitsentstehung unterstreichen die Relevanz, grundlegende Mechanismen normalen und gestörten Erlebens in der Allgemeinbevölkerung zu untersuchen. Graduelle Abweichungen adäquater Attribuierung von Bedeutung könnten den Beginn der Entwicklung psychotischer Symptome markieren, in denen die Grenze zwischen Innen und Außen verschwimmt. Studienergebnisse sprechen dafür, die CMS mit selbstreferentiellen Vorgängen in Verbindung zu bringen. Die Untersuchung unterschiedlicher Aspekte des Selbstbezugs ermöglichte eine regionale Differenzierung innerhalb der CMS. Dabei wurde der MPFC mit reflexiven Vorgängen in Verbindung gebracht, während Aktivierungen im ACC in Bezug auf interne Prozesse, die den Selbstbezug ermöglichen, diskutiert und mit der Beobachtung und Anpassung eigenen Verhaltens assoziiert wurden. Als Teil des „Saliens-Netzwerks“ ist der ACC zudem in limbische, interozeptive und motorische Regelkreise eingebunden. Es wird angenommen, dass das Zusammenspiel emotionaler und motivationaler Faktoren wesentlich dazu beiträgt, dass einzelne Reize Aufmerksamkeit auf sich ziehen, bedeutsam wirken und damit salient sind. Unzureichend erforscht ist bisher, inwieweit der Selbstbezug beziehungsweise die Abgrenzung zu anderen mit dem Erleben von Saliens in Verbindung steht.

Die vorliegende Studie untersuchte, inwiefern der Selbstbezug und mit diesem assoziierte neuronale Strukturen mit der Attribuierung von Saliens in Zusammenhang stehen. Zu diesem Zweck führten gesunde Probanden ($n = 58$) den Saliens Attribution Test durch, adäquate (adaptive) und inadäquate (aberrante) Attribuierung von Saliens wurde implizit (RT) und explizit (VAS) erhoben. Der Zusammenhang zwischen den Maßen wurde analysiert. Mittels einer modifizierten Version eines von Kelley et al. konzipierten Paradigmas wurden neuronale Korrelate selbstreferentieller Vorgänge unter fMRT-Bedingungen akquiriert und VD erfasst. Um den Unterschied zwischen selbst- und fremdreferentiellen Vorgängen zu fokussieren, wurde der differentielle Kontrast ‚Selbst > Anderer‘ erstellt. Auch behavioral wurde der Unterschied zwischen den Konditionen ‚Selbst‘ und ‚Anderer‘ untersucht. Durch die Integration der Maße des Saliens Attribution Tests in die fMRT-Analyse wurde das Verhältnis zwischen selbstreferentiellen Vorgängen und dem Erleben von Saliens geprüft.

Im ACC und MPFC sowie weiteren Regionen ließ sich mehr BOLD-Signal auf selbst- als auf fremdreferentielle Vorgänge zurückführen. Behavioral war hingegen kein Unterschied zwischen den Konditionen zu beobachten. Entsprechend der a priori formulierten Hypothese konnte gezeigt werden, dass Aktivierungen des Kontrasts ‚Selbst > Anderer‘ im ACC mit der impliziten aberranten Saliens invers zusammenhängen. Das heißt, je mehr sich die Verarbeitung selbst- und fremdreferentieller Vorgänge im ACC unterschied, desto weniger wurden fälschlicherweise Hinweisreize als bedeutsam erachtet, obwohl ihnen im jeweiligen Kontext keine Bedeutung zukam. Ein Zusammenhang mit weiteren Maßen des Saliens Attribution Tests bestand nicht. Das Niveau adaptiver und aberranter Saliens lag im Bereich früherer Studienergebnisse. Allein explizite Maße des Saliens Attribution Tests hingen invers zusammen, weder implizite Maße korrelierten miteinander, noch explizite mit impliziten.

Im Einklang mit drei repräsentativen Metaanalysen wurde in anterioren Arealen (MPFC, ACC) der CMS mehr BOLD-Signal auf selbst- als auf fremdreferentielle Prozesse zurückgeführt. Damit spricht das Ergebnis zugunsten einer regionalen Distinktion innerhalb der CMS in anteriore und posteriore Areale. Mit der Beobachtung eines inversen Zusammenhangs zwischen mit dem Selbstbezug assoziierten Aktivierungen und der impliziten aberranten Saliens kann nach eigenem Kenntnisstand erstmalig ein Zusammenhang zwischen den untersuchten Prozessen bei Gesunden gezeigt werden. Das Ergebnis spricht dafür, aberrantes Salienserleben und den Selbstbezug beziehungsweise die Abgrenzung gegenüber anderen als integrativen Prozess zu erachten, auf den noch zu erforschende Faktoren Einfluss haben.

Das Ergebnis eröffnet somit eine neue Perspektive auf Prozesse, von denen ausgegangen wird, dass sie wesentlich zur Pathogenese des Symptomkomplexes Schizophrenie beitragen und unterstützt einheitliche Ansätze zur Symptomentstehung. Die Replikation vorheriger unter Anwendung des Saliens Attribution Tests berichteter Ergebnisse spricht für die Reliabilität des Paradigmas. Ein zu vorherigen Studienergebnissen vergleichbares Niveau adaptiver und aberranter Saliens spricht zugunsten eines konstanten Niveaus in der Bevölkerung und unterstützt dimensionale Ansätze zur Symptomentstehung. Damit unterstreicht das Ergebnis den Stellenwert von Primärprävention und früher Intervention, die dazu beitragen, Stressoren zu identifizieren und in der Folge zu minimieren, um den Langzeitverlauf günstig zu beeinflussen.

7 ANHANG

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.	Abfolge der Untersuchungen.....	19
Abbildung 2.	Darstellung des Scan-Geräts.	22
Abbildung 3.	Darstellung des Saliency Attribution Tests.....	23
Abbildung 4.	Paradigma zur Selbstreferentialität.	24
Abbildung 5.	Volume of Interest.	30
Abbildung 6.	Häufigkeitsverteilung: Adaptive Saliency.	33
Abbildung 7.	Häufigkeitsverteilung: Aberrante Saliency.	34
Abbildung 8.	Aktivierungsmuster für den Kontrast ‚Selbst > Anderer‘.....	37
Abbildung 9.	Aktivierungsmuster für den Kontrast ‚Selbst > Anderer‘ und implizite aberrante Saliency.	39
Abbildung 10.	Visualisierung des inversen Zusammenhangs.	40

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Stichprobencharakterisierung.	31
Tabelle 2.	Verhaltensdaten des Saliency Attribution Tests: Adaptive Saliency.	32
Tabelle 3.	Verhaltensdaten des Saliency Attribution Tests: Aberrante Saliency.....	33
Tabelle 4.	Verhaltensdaten des fMRT-Paradigmas: Beurteilung der Adjektive.....	35
Tabelle 5.	Verhaltensdaten des fMRT-Paradigmas: Reaktionszeiten.	35
Tabelle 6.	BOLD-Signale für den Kontrast ‚Selbst > Anderer‘.....	36
Tabelle 7.	BOLD-Signale für den Kontrast ‚Selbst > Anderer‘ und implizite aberrante Saliency.....	38

7.3 Literaturverzeichnis

1. Driver J. A selective review of selective attention research from the past century. *Br J Psychol* 2001;92 Part 1:53-78.
2. Winton-Brown TT, Fusar-Poli P, Ungless MA, Howes OD. Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends Neurosci* 2014;37(2):85-94.
3. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(1):13-23.
4. Heinz A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia -- psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry* 2002;17(1):9-16.
5. Corlett PR, Krystal JH, Taylor JR, Fletcher PC. Why do delusions persist? *Front Hum Neurosci* 2009;3:12.
6. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 2010;36(3):472-85.
7. Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(1):48-58.
8. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. 15th ed. Stuttgart: Georg Thieme, 2007.
9. Heinz A, BERPohl F, Frank M. Construction and interpretation of self-related function and dysfunction in Intercultural Psychiatry. *Eur Psychiatry* 2012;27 Suppl 2:S32-43.
10. Sass LA, Parnas J. Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophr Bull* 2003;29(3):427-44.
11. Postmes L, Sno HN, Goedhart S, van der Stel J, Heering HD, de Haan L. Schizophrenia as a self-disorder due to perceptual incoherence. *Schizophr Res* 2014;152(1):41-50.
12. Frith C. Explaining delusions of control: the comparator model 20 years on. *Conscious Cogn* 2012;21(1):52-4.
13. Nelson B, Whitford TJ, Lavoie S, Sass LA. What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia? Integrating phenomenology and neurocognition. Part 1 (Source monitoring deficits). *Schizophr Res* 2014;152(1):12-9.
14. van der Meer L, Costafreda S, Aleman A, David AS. Self-reflection and the brain: a theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34(6):935-46.

15. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001;2(10):685-94.
16. Araujo HF, Kaplan J, Damasio A. Cortical midline structures and autobiographical-self processes: an activation-likelihood estimation meta-analysis. *Front Hum Neurosci* 2013;7:548.
17. Murray RJ, Schaer M, Debbané M. Degrees of separation: a quantitative neuroimaging meta-analysis investigating self-specificity and shared neural activation between self- and other-reflection. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36(3):1043-59.
18. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HE, Barnes TR, Friston KJ, Joyce EM. Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychol Med* 2009;39(2):199-209.
19. Kelley WM, Macrae CN, Wyland CL, Caglar S, Inati S, Heatherton TF. Finding the self ? An event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci* 2002;14(5):785–94.
20. Nelson MT, Seal ML, Pantelis C, Phillips LJ. Evidence of a dimensional relationship between schizotypy and schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(3):317-27.
21. Scully JL. What is a disease? *EMBO Rep* 2004;5(7):650-3.
22. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009;39(2):179-95.
23. Mason OJ. The Duality of Schizotypy: Is it Both Dimensional and Categorical? *Front Psychiatry* 2014;5:134.
24. Mohr C, Ettinger U. An Overview of the Association between Schizotypy and Dopamine. *Front Psychiatry* 2014;5:184.
25. Johns LC, van Os J. The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin Psychol Rev* 2001;21(8):1125-41.
26. Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, Wittchen HU, Werbeloff N, Weiser M, et al. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med* 2012;42(11):2239-53.
27. Lin A, Nelson B, Yung AR. 'At-risk' for psychosis research: where are we heading? *Epidemiol Psychiatr Sci* 2012;21(4):329-34.

28. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(3):220-9.
29. Barrantes-Vidal N, Grant P, Kwapil TR. The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull* 2015;41 Suppl 2:S408-16.
30. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):12-24.
31. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38(6):1118-23.
32. Lincoln TM, Keller E, Rief W. Die Erfassung von Wahn und Halluzinationen in der Normalbevölkerung. Deutsche Adaptationen des Peters et al. Delusions Inventory (PDI) und der Launay Slade Hallucination Scale (LSHS-R). *Diagnostica* 2009;55:29-40.
33. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull* 1991;17(4):555-64.
34. Peters E, Joseph S, Day S, Garety P. Measuring delusional ideation: the 21-item Peters et al. Delusions Inventory (PDI). *Schizophr Bull* 2004;30(4):1005-22.
35. Gallagher S. Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends Cogn Sci* 2000;4(1):14-21.
36. Feinberg I. Efference copy and corollary discharge: implications for thinking and its disorders. *Schizophr Bull* 1978;4(4):636-40.
37. Nelson B, Whitford TJ, Lavoie S, Sass LA. What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia? Integrating phenomenology and neurocognition: Part 2 (aberrant salience). *Schizophr Res* 2014;152(1):20-7.
38. Seth AK, Suzuki K, Critchley HD. An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Front Psychol* 2012;2:395.
39. Seth AK. Interoceptive inference, emotion, and the embodied self. *Trends Cogn Sci* 2013;17(11):565-73.
40. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(8):655-66.
41. Damasio A. *The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness*. 1st ed. New York: Harcourt Brace, 1999.
42. Craig AD. How do you feel -- now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(1):59-70.

43. Berridge KC. From prediction error to incentive salience: mesolimbic computation of reward motivation. *Eur J Neurosci* 2012;35(7):1124-43.
44. Schmidt K, Roiser JP. Assessing the construct validity of aberrant salience. *Front Behav Neurosci* 2009;3:58.
45. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997;275(5306):1593-9.
46. Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci* 1993;13(3):900-13.
47. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev* 1998;28(3):309–69.
48. Deserno L, Boehme R, Heinz A, Schlagenhauf F. Reinforcement learning and dopamine in schizophrenia: dimensions of symptoms or specific features of a disease group? *Front Psychiatry* 2013;4:172.
49. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(8):776-86.
50. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35(3):549-62.
51. Roiser JP, Howes OD, Chaddock CA, Joyce EM, McGuire P. Neural and behavioral correlates of aberrant salience in individuals at risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2013;39(6):1328-36.
52. Driver J, Frackowiak RSJ. Neurobiological measures of human selective attention. *Neuropsychologia* 2001;39(12):1257-62.
53. Denny BT, Kober H, Wager TD, Ochsner KN. A meta-analysis of functional neuroimaging studies of self- and other judgments reveals a spatial gradient for mentalizing in medial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2012;24(8):1742-52.
54. Northoff G, Bermpohl F. Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci* 2004;8(3):102-7.
55. Gillihan SJ, Farah MJ. Is self special? A critical review of evidence from experimental psychology and cognitive neuroscience. *Psychol Bull* 2005;131(1):76-97.
56. Mitchell JP, Macrae CN, Banaji MR. Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron* 2006;50(4):655-63.
57. Frith CD, Frith U. The neural basis of mentalizing. *Neuron* 2006;50(4):531-4.

58. Oliveira FT, McDonald JJ, Goodman D. Performance monitoring in the anterior cingulate is not all error related: expectancy deviation and the representation of action–outcome associations. *J Cogn Neurosci* 2007;19(12):1994-2004.
59. Yoshimura S, Ueda K, Suzuki S, Onoda K, Okamoto Y, Yamawaki S. Self-referential processing of negative stimuli within the ventral anterior cingulate gyrus and right amygdala. *Brain Cogn* 2009;69(1):218-25.
60. Fossati P, Hevenor SJ, Graham SJ, Grady C, Keightley ML, Craik F, et al. In search of the emotional self: an fMRI study using positive and negative emotional words. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):1938-45.
61. Fink GR, Markowitsch HJ, Reinkemeier M, Bruckbauer T, Kessler J, Heiss WD. Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *J Neurosci* 1996;16(13):4275-82.
62. Gentile G, Petkova VI, Ehrsson HH. Integration of visual and tactile signals from the hand in the human brain: an FMRI study. *J Neurophysiol* 2011;105(2):910-22.
63. Qin P, Northoff G. How is our self related to midline regions and the default-mode network? *Neuroimage* 2011;57(3):1221-33.
64. Enzi B, de Greck M, Prösch U, Tempelmann C, Northoff G. Is our self nothing but reward? Neuronal overlap and distinction between reward and personal relevance and its relation to human personality. *PLoS One* 2009;4(12):e8429.
65. Kanske P, Kotz SA. Emotion triggers executive attention: anterior cingulate cortex and amygdala responses to emotional words in a conflict task. *Hum Brain Mapp* 2011;32(2):198-208.
66. Palaniyappan L, White TP, Liddle PF. The concept of salience network dysfunction in schizophrenia: from neuroimaging observations to therapeutic opportunities. *Curr Top Med Chem* 2012;12(21):2324-38.
67. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Structured Clinical Interview for DSM-IV® Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version, Administration Booklet*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2012.
68. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
69. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9(1):97-113.
70. Schmidt KH, Metzler P. *Wortschatztest (WST)*. Weinheim: Beltz Test GmbH, 1992.

71. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39(9):1159-65.
72. Klein C, Andresen B, Jahn T. Erfassung der schizotypen Persönlichkeit nach DSM-II-R*. Psychometrische Eigenschaften einer autorisierten deutschsprachigen Übersetzung des "Schizotypal Personality Questionnaire" (SPQ) von Raine Diagnostica 1997;43(4):347-69.
73. Ressourcen - BCAN [Internet].[cited Sep 4 2013]. MR2 view of RF cabin; Available from <http://www.berlin-can.de/ressources>
74. Grün D, Smith J. Characteristics for 200 words rated by young and older adults: age-dependent evaluations of German adjectives (AGE). *Behav Res Methods* 2008;40(4):1088-97.
75. Vo ML, Conrad M, Kuchinke L, Urton K, Hofmann MJ, Jacobs AM. The Berlin Affective Word List Reloaded (BAWL-R). *Behav Res Methods* 2009;41(2):534-8.
76. Jäncke L. Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften. 1st ed. Stuttgart: Kohlhammer, 2005.
77. Media Stream - UCL's Streaming Video and Audio Channel - Phillips - Linear Model [Internet]. 2011.[cited Sep 4 2013]. Available from <https://www.ucl.ac.uk/stream/media/swatch?v=843a586eadca>
78. SPM - Statistical Parametric Mapping [Internet].[cited Sep 6 2013]. Available from <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
79. Media Stream - UCL's Streaming Video and Audio Channel - Ridgway - Preprocessing [Internet]. 2011.[cited Sep 6 2013]. Available from <http://www.ucl.ac.uk/stream/media/swatch?v=1d42446d1c34>
80. Ridgway G. Slides :: SPM Course 2011 @ Zurich. Preprocessing [Internet].[cited Sep 6 2013]. Available from <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/slides11-zurich/>
81. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005;26(3):839-51.
82. Media Stream - UCL's Streaming Video and Audio Channel - Poline - Inference [Internet]. 2011.[cited Sep 4 2013]. Available from <https://www.ucl.ac.uk/stream/media/swatch?v=f7bf383cc572>
83. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 2000;10(3):120-31.

84. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003;19(3):1233-9.
85. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, et al. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 2005;25(4):1325-35.
86. Eickhoff SB, Heim S, Zilles K, Amunts K. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage* 2006;32(2):570-82.
87. Eickhoff SB, Paus T, Caspers S, Grosbras MH, Evans A, Zilles K, et al. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *Neuroimage* 2007;36(3):511-21.
88. Modinos G, Ormel J, Aleman A. Activation of anterior insula during self-reflection. *PLoS One* 2009;4(2):e4618.
89. Vanderwal T, Hunyadi E, Grupe DW, Connors CM, Schultz RT. Self, mother and abstract other: an fMRI study of reflective social processing. *Neuroimage* 2008;41(4):1437-46.
90. Pfeifer JH, Lieberman MD, Dapretto M. "I know you are but what am I?!": neural bases of self- and social knowledge retrieval in children and adults. *J Cogn Neurosci* 2007;19(8):1323-37.
91. Zhu Y, Zhang L, Fan J, Han S. Neural basis of cultural influence on self-representation. *Neuroimage* 2007;34(3):1310-6.
92. D'Argembeau A, Ruby P, Collette F, Degueldre C, Baetens E, Luxen A, et al. Distinct regions of medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *J Cogn Neurosci* 2007;19(6):935-44.
93. Schmitz TW, Johnson SC. Relevance to self: A brief review and framework of neural systems underlying appraisal. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(4):585-96.
94. van der Meer L, de Vos AE, Stiekema AP, Pijnenborg GH, van Tol MJ, Nolen WA, et al. Insight in schizophrenia: involvement of self-reflection networks? *Schizophr Bull* 2013;39(6):1288-95.
95. Murray GK, Corlett PR, Fletcher PC. The neural underpinnings of associative learning in health and psychosis: how can performance be preserved when brain responses are abnormal? *Schizophr Bull* 2010;36(3):465-71.
96. Blakemore SJ, Wolpert DM, Frith CD. Central cancellation of self-produced tickle sensation. *Nat Neurosci* 1998;1(7):635-40.

97. Northoff G, Qin P, Nakao T. Rest-stimulus interaction in the brain: a review. *Trends Neurosci* 2010;33(6):277-84.
98. Pfeiffer C, Lopez C, Schmutz V, Duenas JA, Martuzzi R, Blanke O. Multisensory origin of the subjective first-person perspective: visual, tactile, and vestibular mechanisms. *PLoS One* 2013;8(4):e61751.
99. Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O'Doherty J, Zanini S, Dewar BK, et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* 2003;126(Pt 10):2139-52.
100. Medford N, Critchley HD. Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Struct Funct* 2010;214(5-6):535-49.
101. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118(Pt 1):279-306.
102. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000;4(6):215-22.
103. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HE, Friston KJ, Joyce EM. Adaptive and aberrant reward prediction signals in the human brain. *Neuroimage* 2010;50(2):657-64.
104. Strauss GP, Frank MJ, Waltz JA, Kasanova Z, Herbener ES, Gold JM. Deficits in positive reinforcement learning and uncertainty-driven exploration are associated with distinct aspects of negative symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;69(5):424-31.
105. Gold JM, Waltz JA, Prentice KJ, Morris SE, Heerey EA. Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophr Bull* 2008;34(5):835-47.
106. Sanchez DJ, Gobel EW, Reber PJ. Performing the unexplainable: implicit task performance reveals individually reliable sequence learning without explicit knowledge. *Psychon Bull Rev* 2010;17(6):790-6.
107. Rushworth MF, Behrens TE. Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2008;11(4):389-97.
108. Blackwood NJ, Bentall RP, Ffytche DH, Simmons A, Murray RM, Howard RJ. Persecutory delusions and the determination of self-relevance: an fMRI investigation. *Psychol Med* 2004;34(4):591-6.
109. Shad MU, Keshavan MS, Steinberg JL, Mihalakos P, Thomas BP, Motes MA, et al. Neurobiology of self-awareness in schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr Res* 2012;138(2-3):113-9.

110. Holt DJ, Cassidy BS, Andrews-Hanna JR, Lee SM, Coombs G, Goff DC, et al. An anterior-to-posterior shift in midline cortical activity in schizophrenia during self-reflection. *Biol Psychiatry* 2011;69(5):415-23.
111. Ferri F, Frassinetti F, Mastrangelo F, Salone A, Ferro FM, Gallese V. Bodily self and schizophrenia: the loss of implicit self-body knowledge. *Conscious Cogn* 2012;21(3):1365-74.
112. Simons CJ, Tracy DK, Sanghera KK, O'Daly O, Gilleen J, Dominguez MD, et al. Functional magnetic resonance imaging of inner speech in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010;67(3):232-7.
113. Blakemore SJ, Smith J, Steel R, Johnstone CE, Frith CD. The perception of self-produced sensory stimuli in patients with auditory hallucinations and passivity experiences: evidence for a breakdown in self-monitoring. *Psychol Med* 2000;30(5):1131-9.
114. Carter CS, MacDonald AW, 3rd, Ross LL, Stenger VA. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry* 2001;158(9):1423–8.
115. Cordes JS, Mathiak KA, Dyck M, Alawi EM, Gaber TJ, Zepf FD, et al. Cognitive and neural strategies during control of the anterior cingulate cortex by fMRI neurofeedback in patients with schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 2015;9:169.
116. Morris R, Griffiths O, Le Pelley ME, Weickert TW. Attention to irrelevant cues is related to positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39(3):575-82.
117. Murray GK, Clark L, Corlett PR, Blackwell AD, Cools R, Jones PB, et al. Incentive motivation in first-episode psychosis: a behavioural study. *BMC Psychiatry* 2008;8:34.

7.4 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sarah Diner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Salienzerleben und Selbstreferentialität – Eine fMRT-Untersuchung mit Implikation für Erkrankungen mit Ich-Störung“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

7.5 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sarah Diner hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Anne Pankow, Teresa Katthagen, Sarah Diner, Lorenz Deserno, Rebecca Boehme, Norbert Kathmann, Tobias Gleich, Michael Gaebler, Henrik Walter, Andreas Heinz, Florian Schlagenhauf, Aberrant salience is related to dysfunctional self-referential processing in psychosis, Schizophr Bull. 2016 Jan;42(1):67-76.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Sarah Diner war beteiligt an der Erhebung, Verarbeitung und Auswertung der Daten und als Koautorin an der Überarbeitung des Manuskripts. Konzeptionell war Sarah Diner vor allem an der Zusammenführung der Paradigmen beteiligt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

7.6 Konferenzbeiträge

Diner S, Pankow A, Katthagen, T, Koch S, Deserno L, Heinz A, Schlagenhauf F: Aberrant salience attribution in schizophrenia patients and healthy participants with delusional experiences [Poster]; 4th European Conference on Schizophrenia Research, Berlin 2013.

Diner S, Pankow A, Katthagen, T, Walter H, Heinz A, Schlagenhauf F: Neural correlates of self-reference processing and aberrant salience attribution in healthy individuals [Poster]; NeuroDoWo, Berlin 2014.

Diner S, Pankow A, Katthagen T, Walter H, Heinz A, Schlagenhauf F, Aberrant Salience Attribution and Self-reference Processing in healthy individuals [Poster]; Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Hamburg 2014.

Katthagen T, Pankow A, Diner S, Gaebler M, Walter H, Heinz A, Schlagenhauf F: Self-Reference Processing in Schizophrenia Patients and Delusion-Prone Participants [Poster]; Annual Meeting of The Organization for Human Brain Mapping, Hamburg 2014.

Katthagen T, Pankow A, Diner S, Koch S, Walter H, Heinz A, Schlagenhauf F: Adaptive and aberrant salience attribution across the psychosis continuum [Poster]; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Berlin 2014.

Katthagen T, Pankow A, Diner S, Deserno L, Böhme R, Gleich T, Gaebler M, Walter H, Heinz A, Schlagenhauf F Aberrant salience is related to dysfunctional self-referential processing in psychosis [Poster]; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Berlin 2014.

Katthagen T, Pankow A, Diner S, Koch S, Heinz A, Schlagenhauf F: Salience Attribution in Schizophrenia Patients and Delusion-Prone Subjects [Poster]; 4th Biennial Schizophrenia International Research Conference, Florenz 2014.

Pankow A, Katthagen T, Diner S, Walter H, Heinz A, Schlagenhauf F: Neural Correlates of Self-reference Processing and Aberrant Salience Attribution – Implications for Psychosis [Poster]. 4th Biennial Schizophrenia International Research Conference, Florenz 2014.

7.7 Lebenslauf

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

7.8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz für die Möglichkeit dieser Promotion sowie Herrn Dr. Florian Schlagenhaut für die langjährige Betreuung im gesamten Verlauf der Dissertation. Die Hilfestellungen und Anmerkungen in allen Stadien der Promotion waren für diese Arbeit von großer Bedeutung.

Danken möchte ich auch allen Mitarbeiter/innen der Arbeitsgruppe „Lernen und Kognition“, insbesondere Frau A. Pankow, Herrn Dr. L. Deserno, Frau T. Katthagen, Frau Y. Fukuda und Frau S. Alaa Eddine für die konstruktive Zusammenarbeit und Anleitung.

Mein Dank gilt auch der Gerhard C. Starck- und der Konrad-Adenauer-Stiftung, deren Studien-Förderung eine Promotion begleitend zum Studium möglich gemacht hat.

Besonders dankbar bin ich meinen Eltern für ihre wertvolle Unterstützung und Anteilnahme. Mein Dank gilt auch Frau A. Breljak und Frau Dr. A. Köpke für die Diskussionen, Anmerkungen und die freundschaftliche Unterstützung.