

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat

Theta- und High-Beta-assoziierte Netzwerke der Feedback-Verarbeitung in der EEG-informierten funktionellen Magnetresonanztomographie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Hannah Christiane Sältz
geb. Frielinghaus
aus Hamburg

Hamburg, September 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.03.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Herr Prof. Christoph Mulert

Prüfungsausschuss, der Gutachter: Herr Prof. Andreas Engel

Prüfungsausschuss, zweiter Prüfer: Herr Prof. Arne May

Inhaltsverzeichnis

1 Originalarbeit	IV
2 Darstellung der Publikation	XIII
2.1 Einleitung	1
2.2 Methoden	2
2.3 Ergebnisse	5
2.3.1 Zeit-Frequenz-Analyse	5
2.3.2 BOLD-Analyse	5
2.3.3 Gekoppelte Analyse High-Beta-Frequenzbereich (EEG-fMRT)	6
2.3.4 Gekoppelte Analyse Theta-Frequenzbereich (EEG-fMRT)	6
2.3.5 Korrelationen mit charakterlicher Impulsivität	6
2.4 Diskussion	7
2.5 Zusammenfassung	11
Abkürzungsverzeichnis	12
Literaturverzeichnis	13
3 Erklärung des Eigenanteils	XIV
4 Danksagung	XV
5 Lebenslauf	XVI
6 Eidesstattliche Erklärung	XVII

1 Originalarbeit

ORIGINAL ARTICLE

Theta and high-beta networks for feedback processing: a simultaneous EEG–fMRI study in healthy male subjects

C Andreou^{1,2,3}, H Frielinghaus^{1,3}, J Rauh¹, M Mußmann¹, S Vauth¹, P Braun¹, G Leicht¹ and C Mulert¹

The reward system is important in assessing outcomes to guide behavior. To achieve these purposes, its core components interact with several brain areas involved in cognitive and emotional processing. A key mechanism suggested to subserve these interactions is oscillatory activity, with a prominent role of theta and high-beta oscillations. The present study used single-trial coupling of simultaneously recorded electroencephalography and functional magnetic resonance imaging data to investigate networks associated with oscillatory responses to feedback during a two-choice gambling task in healthy male participants ($n = 19$). Differential associations of theta and high-beta oscillations with non-overlapping brain networks were observed: Increase of high-beta power in response to positive feedback was associated with activations in a largely subcortical network encompassing core areas of the reward network. In contrast, theta-band power increase upon loss was associated with activations in a frontoparietal network that included the anterior cingulate cortex. Trait impulsivity correlated significantly with activations in areas of the theta-associated network. Our results suggest that positive and negative feedback is processed by separate brain networks associated with different cognitive functions. Communication within these networks is mediated by oscillations of different frequency, possibly reflecting different modes of dopaminergic signaling.

Translational Psychiatry (2017) **7**, e1016; doi:10.1038/tp.2016.287; published online 31 January 2017

INTRODUCTION

'Once bitten, twice shy': adaptive behavior depends on the ability to recognize contingencies and to use them to make predictions about future events. These functions are carried out by the reward system, core components of which include the ventral tegmental area and substantia nigra, ventral and dorsal striatum, and dorso-/ventromedial prefrontal areas.^{1,2} Research into the reward system is relevant for our understanding of psychiatric disorders such as psychotic, mood and substance disorders.

The reward system does not act in isolation; its output needs to be evaluated and also registered in memory. To achieve these purposes, the aforementioned core reward regions interact with several other areas—most notably regions involved in cognitive and emotional processing such as the medial and lateral prefrontal cortex, hippocampus and amygdala.¹ These various components need to be flexibly and differentially recruited depending on the specific context (for example, significance for survival, conflicts between short- and long-term rewards and so on). One key mechanism through which this is achieved is oscillatory activity: neuronal oscillations enable communication between distant brain areas, with oscillations of different frequency corresponding to different network configurations.^{3–5} Therefore, neuronal oscillations of varying frequency are a plausible candidate as the mechanism of flexible communication within the reward system.

Several electroencephalography (EEG) studies have provided evidence for frequency-specific responses to different reward-related stimuli. In gambling paradigms, processing of positive outcomes is mainly associated with oscillations in the high-beta/

low-gamma frequency range. On the other hand, losses are accompanied by an increase in the power and synchronization of oscillations in the theta frequency range^{6–8} and, partly associated with these, by a negative event-related potential with a midfrontal scalp distribution, the feedback-related negativity.⁹ Beta- and theta-band oscillations respond to different features of the feedback stimulus: For example, the theta-band response has been reported to be mainly driven by feedback valence,^{8,9} whereas high-beta oscillations are affected by additional aspects of reward-related stimuli such as their probability and magnitude.^{6,8,10} Moreover, previous studies by our group and others indicate that the two types of oscillatory response are differentially associated with trait impulsivity: Both in healthy subjects^{11–13} and in patients with borderline personality disorder and alcohol dependence,^{14,15} impulsivity is associated with dampened theta-band oscillatory responses to negative feedback, an effect that involves the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) and possibly also lateral prefrontal areas;¹⁴ in contrast, beta oscillatory responses to reward are not correlated with trait impulsivity.^{13,14}

The above dissociation supports the notion of a frequency-specific, context-dependent modulation of the reward system. However, it is still unclear whether the latter involves separate sub-networks within the reward system, or rather represents the same components interacting with each other by means of different oscillatory processes. On the basis of theoretical considerations, it was proposed that the former is the case, with high-beta activity originating in ventromedial, and theta activity in dorsomedial, prefrontal areas.^{16,17} However, EEG studies have

¹Psychiatry Neuroimaging Branch, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany and ²Center for Gender Research and Early Detection, University of Basel Psychiatric Clinics, Basel, Switzerland. Correspondence: Dr C Andreou, Center for Gender Research and Early Detection, University of Basel Psychiatric Clinics, Kornhausgasse 7, Basel 4051, Switzerland.

E-mail: Christina.Andreou@upkbs.ch

³These authors contributed equally to this work and share first authorship.

Received 27 July 2016; revised 29 November 2016; accepted 30 November 2016

failed to conclusively confirm or disconfirm this hypothesis; the two types of oscillatory response have a largely overlapping midfrontal topography, and source localization studies have provided partly inconsistent results. Theta-band oscillations and the closely associated feedback-related negativity in response to negative feedback have often been reported to originate in the anterior cingulate cortex (ACC),^{16,18} but other generators such as the posterior cingulate cortex¹⁹ or basal ganglia^{20,21} have also been proposed. High-beta responses to reward, on the other hand, have been localized in dorsolateral prefrontal areas^{14,22} but, in one case, also in the ACC.¹⁴

The above discordant findings exemplify limitations of EEG-based approaches, resulting from the lack of a unique solution to the inverse problem of cortical source localizations based on scalp-recorded activity. Another limitation of EEG is that it is restricted in its capacity to detect activity in deep-located structures of the brain; this constrains its usefulness when investigating the reward system, which comprises several subcortical components. These limitations can be overcome with use of multimodal imaging techniques that combine EEG and functional magnetic resonance imaging (fMRI) analyses, profiting both from the superiority of EEG in assessing the temporal characteristics of neural oscillations and from the excellent spatial resolution of fMRI.^{23–25}

So far, only two studies have used multimodal techniques to depict networks associated with the feedback-related negativity²⁶ or high-beta oscillatory responses to reward.²⁷ Their findings suggest that the two EEG measures correspond to different networks: the feedback-related negativity in response to negative feedback was associated with activations in a purely cortical network,²⁶ whereas the high-beta oscillatory responses to positive feedback corresponded to a network comprising not only lateral frontal, but also striatal and hippocampal areas.²⁷ However, it should be kept in mind that comparability of the above two studies is limited due to the different paradigms used. According to recent evidence,²⁸ the same brain areas may communicate in different frequencies depending on the exact cognitive operations involved, even within the same cognitive domain (that is, learning from feedback).

Prompted by the above, the aim of the present study was to investigate the networks associated with oscillatory responses to feedback within the context of the same gambling paradigm, using EEG-informed fMRI. Based on existing literature, we hypothesized that theta-band oscillations upon loss would be associated with activations in a frontoparietal network including the ACC, whereas high-beta oscillations in response to positive feedback would involve activations of frontal, striatal and hippocampal areas. Furthermore, we expected that processing of different feedback dimensions (valence vs magnitude) would implicate different brain areas in both frequency ranges; the latter assumption was not specified further owing to the scarcity of related previous findings. A secondary aim of the study was to explore the association between trait impulsivity and theta-associated activations in response to negative feedback. According to our previous results, we expected a negative correlation between impulsivity scores and theta-band-associated activations in the dACC and/or lateral prefrontal areas.

MATERIALS AND METHODS

Participants

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the Medical Council of Hamburg. All the participants provided written informed consent.

Twenty-two healthy male individuals (age 23.67 ± 3.2 years) were recruited among students of the University of Hamburg. The sample size was defined based on previous studies by our group on feedback processing.^{13,14} All the participants were nonsmokers and had normal or

corrected-to-normal vision. Exclusion criteria were lifetime psychotic, bipolar or substance-use disorders, depressive or anxiety disorders in the past year, neurological or major somatic illnesses, and psychotropic or any other medication known to affect cognitive functions. Three subjects were excluded from the analyses (one because he later admitted to daily cannabis consumption in the week preceding the testing session, one because of major head movement and one because of very poor EEG data quality). Thus, 19 participants were included in the final analysis.

In all the participants, trait impulsivity was assessed with the Barratt Impulsiveness Scale (BIS), a 30-item Likert-type self-report questionnaire yielding scores for attentional, motor and non-planning impulsivity.²⁹ The BIS has been widely used in similar studies and has good reliability and validity.³⁰ Moreover, a general screening of personality attributes was carried out with the German version of the NEO Five-Factor Inventory,³¹ a self-rating instrument containing 60 items that are rated on a five-point Likert-type scale across five personality dimensions: neuroticism, extraversion, openness to experience, conscientiousness and agreeableness.

Gambling task

The participants performed a computerized two-choice gambling task (adapted from Gehring and Willoughby³²) that has been used in previous EEG studies by our group and others.^{8,13,14,33}

Presentation version 17, installed on a computer set in a monitoring room shielded from the MR scanner, was used for stimulus presentation. The experiment consisted of four blocks of 100 trials each. At the beginning of each trial, two numbers (25 and 5) were presented on the screen in randomized position order ([25] [5] or [5] [25]). The participants were instructed to choose one of the two numbers by button press within 1 s of the stimulus onset. Two seconds after trial onset, the selected number was set to bold; if the participant had failed to press a button in the required time, the trial was dismissed. After a further delay of 2 s, one of the numbers randomly turned green and the other red, indicating whether the selected amount (25 or 5) was added (green—win feedback) or subtracted (red—loss feedback) from the participant's account. The trial ended with a 2 s display presenting the current account balance. A 2 s fixation square preceded the next trial.

The participants were instructed in a standardized manner and practiced the paradigm in advance. They were informed that their aim was to gain as many points as possible, that loss and gain events occurred at equal probability and that in each trial they were free to choose the high- or low-risk option without any constraints. The participants were reimbursed with 30€ for study participation.

EEG acquisition

EEG was recorded during fMRI acquisition using BrainVision Recorder (Version 1.10, Brain Products, Munich, Germany) and MR-compatible AC-amplifiers (BrainAmp MRplus; Brain Products). The electrode cap (Brain-CapMR 64, Brain Products) contained 62 active sintered silver/silver chloride EEG electrodes positioned according to a modified 10/10 system; FCz served as reference and AFz as ground; an EOG electrode under the left eye and an ECG electrode recorded eye movement and data for cardioballistogram correction, respectively. The ribbon cable connecting the electrode wires and amplifiers was fixated with sand bags on foam cushions to avoid artifacts generated by the scanner's vibrations. Electrode skin impedance was kept below 10 k Ω . The data were collected with a sampling rate of 5000 Hz and an amplitude resolution of 0.5 μ V.

fMRI acquisition

Imaging was performed on a 3-Tesla MR scanner (Magnetom Trio, Siemens, Munich, Germany) equipped with a 12-channel head coil. Twenty-five slices were recorded using a standard gradient echo-planar imaging (EPI) T2*-sensitive sequence for functional blood-oxygen-level-dependent (BOLD) imaging. For each block, there were 530 volumes (TR = 2 s; TE = 25 ms; FOV = 216 mm; matrix = 108 \times 108; continuous slice acquisition; slice thickness = 3 mm; interslice gap = 1 mm). The vacuum pump of the MRI scanner was switched off during acquisition, to avoid EEG artifacts in the high-frequency ranges. A high-resolution (voxel size 1 \times 1 \times 1 mm) T1-weighted anatomical image (MPRAGE) was acquired for each subject in the same position as the EPI images.

EEG preprocessing and time-frequency analysis

Brain Vision Analyzer Version 2.0 (Brain Products) was used for offline EEG data preprocessing and analysis. The continuous MR-Artifact was corrected by generating a sliding average template using baseline correction. The data set was resampled to a sampling rate of 500 Hz and filtered with a 50 Hz low-pass (slope 12 dB/oct) and 0.1 Hz (slope 48 dB/oct) high-pass Butterworth zero-phase filter. For cardiobalistic artifact correction, a pulse template was semi-automatically detected and marked in the electrocardiogram channel, then used to subtract the cardiobalistic artifact from recordings. Prominent non-stereotyped artifacts such as movement artifacts and channel drifts were removed by visual inspection. Independent component analysis (restricted biased Infomax algorithm) was applied to eliminate further artifacts; components indicating blinks and eye-movements, residual gradient and head movement artifacts were detected and removed on the basis of their power spectrum and topography. Subsequently, the EEG signal was re-referenced to a common average reference and segmented into periods of 3 s, starting 1800 ms before the feedback stimulus. Baseline correction for the 200 ms pre-stimulus interval was applied. An automatic artifact correction procedure rejected segments that contained voltage steps higher than 50 μ V, amplitudes exceeding $\pm 95 \mu$ V or a difference higher than 200 μ V between the highest and lowest value, or activity below 0.5 μ V.

Time-frequency information was extracted at the single-trial level for EEG activity at electrode Fz (similar to previous studies by our group^{13,14}) using wavelet convolution for the frequencies from 2 to 50 Hz (complex Morlet wavelet, 25 frequency steps distributed on a logarithmic scale, Morlet parameter $c=6$, Gabor Normalization). Oscillatory power at each time point and frequency layer was divided by a baseline norm value n representing the sum of values across the 200 ms pre-stimulus baseline, weighted by the relative length of the baseline interval with respect to total segment length. In this way, power changes with respect to the pre-stimulus baseline were assessed, rather than absolute power. Layers with central frequencies of 5.1 Hz (range: 4.4–5.8 Hz) and 25.5 Hz (range: 22–29 Hz) were extracted to investigate theta and high-beta activity, respectively. Markers indicating the maximum peak power 100–600 ms post-stimulus for theta and 100–500 ms post-stimulus for high-beta were set.

The effects of feedback valence (gain vs loss) and magnitude (25 vs 5 points) on theta and high-beta power were assessed with separate linear-mixed models (LMMs), which were preferred over repeated-measures ANOVAs because they are better suited to address inter-subject variability. Dependent variables for the two linear-mixed models were averaged peak theta and high-beta values over trials; valence and magnitude were repeated-measures fixed-effect factors. The valence \times magnitude interaction was initially included in the models but subsequently removed, as it was not significant in either of the two analyses (both $P > 0.180$). Both linear-mixed models used the maximum-likelihood estimation algorithm and a diagonal covariance structure; subject ID was included as a random factor.

fMRI preprocessing and analysis

The fMRI data were processed using standard procedures implemented in the Statistical Parameter Mapping software (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). The first five volumes of each block were discarded to allow for MRI saturation effects. The preprocessing included slice timing, realignment, registration to standard space (Montreal Neurological Institute) and spatial smoothing with an 8 mm Gaussian kernel.

BOLD responses to feedback stimuli were examined using the general linear model approach. For first-level analyses, the following conditions were modeled as regressors through convolution with a canonical hemodynamic response function: (a) the four conditions of feedback (large gain, large loss, small gain, small loss); (b) initial stimulus presentation; (c) motor response; (d) anticipation phase; and (e) presentation of the account balance. Motion parameters ($n=6$) were included in the model as regressors of no interest.

EEG-informed fMRI analysis

Coupling effects of theta and high-beta power with BOLD activity were investigated in two separate general linear models. For each condition (large gain, large loss, small gain, small loss), a parametric modulator corresponding to single-trial (theta or high-beta) oscillatory power measured at Fz was added to the respective regressor representing onsets of the events of interest in the design matrix. To remove shared

variance between regressors and parametric modulators, the latter were orthogonalized with respect to the former by subtracting the mean (theta or high-beta) oscillatory power within each block and condition from the single-trial power for the corresponding condition.

First-level contrasts were calculated for each feedback condition compared with baseline, and entered into a second-level flexible factorial model with three factors (valence, magnitude and subject ID as a random effect). Analyses were carried out for valence (gain > loss, loss > gain) and magnitude contrasts (large > small, small > large feedback). Effects observed at $P < 0.001$ and surviving a false discovery rate (FDR) correction at the cluster level at $P(\text{FDR}) < 0.05$ are reported as significant for fMRI analyses. EEG-BOLD coupling analyses typically produce weak effect sizes because of the low signal-to-noise ratio in single EEG trials. Therefore, we used a more lenient threshold of $P < 0.005$ (uncorrected) with a cluster extent of 100 voxels.

Correlations with trait impulsivity

We used a functional region-of-interest approach to investigate correlations between BIS subscales and theta-associated activations upon loss feedback: Using MarsBar (marsbar.sourceforge.net), spherical regions of interest with a 5 mm radius were built around the peak voxel of each cluster that achieved significance for the loss vs gain contrast in the theta-band EEG-BOLD coupling analysis. The mean of the linear fit coefficient of all voxels within the sphere was used as the region-of-interest summary measure for correlations. As there were no significant deviations from normality (Wilcoxon's test), Pearson's r was used for correlational analyses. The Benjamini and Hochberg FDR method³⁴ was used to correct for multiple testing. Although our hypothesis was specific to the theta band and the loss vs gain contrast, for comparison we also conducted similar correlational analyses for the high-beta band and the opposite (that is, gain vs loss) contrast.

RESULTS

The following personality dimension scores (means \pm s.d.) were derived from the NEO Five-Factor Inventory: Neuroticism 12.58 \pm 6.3; extraversion 28.89 \pm 6.1; openness to experience 36.89 \pm 6.39; agreeableness 34.44 \pm 8.7; conscientiousness 36.53 \pm 5.5.

In six participants, only three blocks were available for analysis because of technical problems during acquisition ($n=2$), significant artifacts in single blocks that could not be removed with the procedures described above ($n=2$), and selection of the same number (25 or 5) throughout the block, resulting in null regressors in the general linear model analysis ($n=2$). For these participants, first-level general linear models were constructed on the basis of the three remaining blocks, and first-level contrasts were adjusted for the number of blocks in all the participants. All the results reported below are based on the same number of blocks in all participants. Only significant results are reported.

EEG analyses

The main effect of valence was significant both in the theta ($F(1,38.00) = 6.913$, $P = 0.012$) and high-beta band ($F(1,54.87) = 7.729$, $P = 0.007$). The direction of effects was as expected: power was increased upon negative feedback in the theta band, and upon positive feedback in the high-beta frequency band (Figure 1). There were no significant magnitude effects in either frequency band (theta $F(1,42.51) = 1.348$, $P = 0.252$; beta $F(1,53.96) = 0.25$, $P = 0.619$).

fMRI analyses

For the gain > loss contrast, significant activations were observed in two large clusters that included the ventral striatum, putamen, caudate nucleus, amygdala and hippocampi bilaterally, but also in anterior and posterior medial areas, and bilateral lateral temporal areas (Figure 2a and Table 1).

The magnitude contrast (large > small) revealed significant activations in the dACC, posterior medial, and occipital lateral

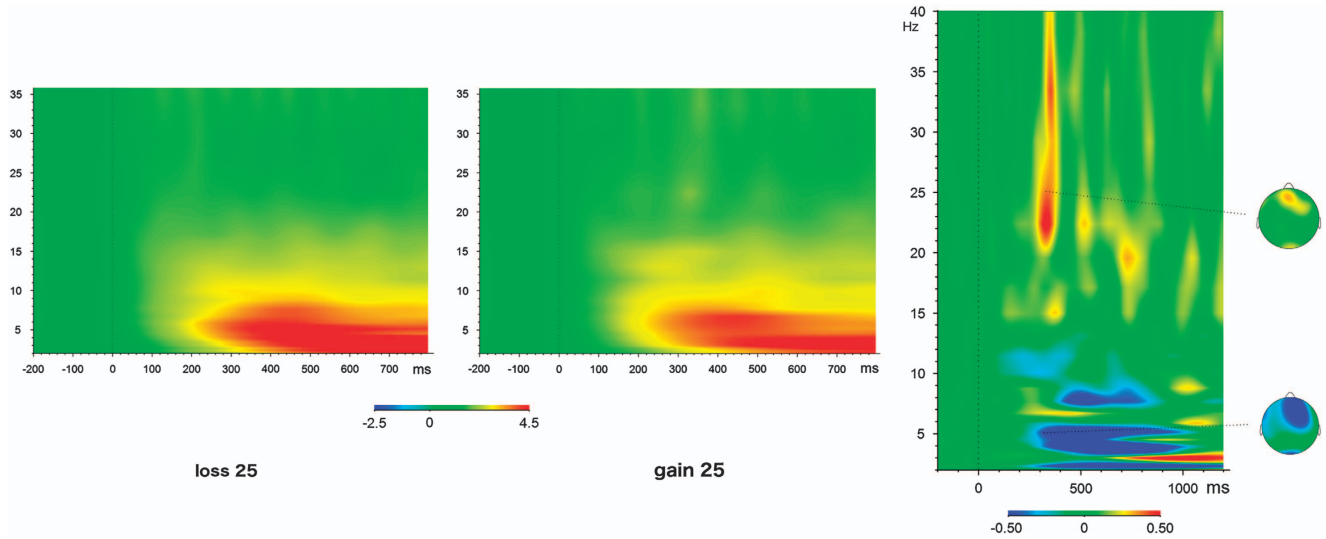


Figure 1. Time-frequency plot and scalp topographies for theta (5.1 Hz) and high-beta (25.5 Hz) oscillatory responses to gain vs loss feedback (time point 0) in the high-magnitude condition (right) and in each condition separately (left). Normed values with respect to a 200 ms pre-stimulus baseline are depicted.

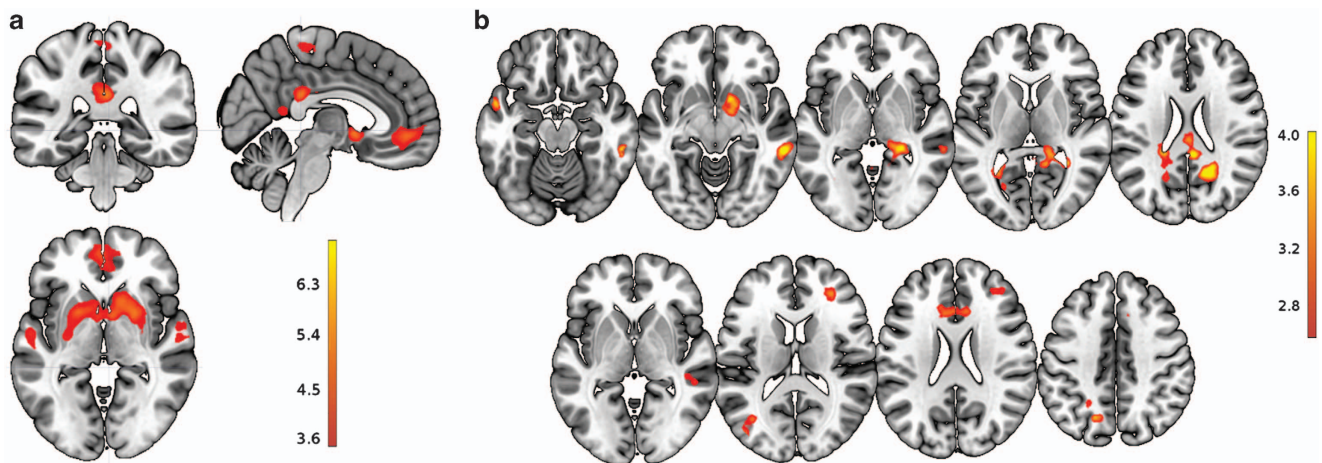


Figure 2. (a) Areas showing greater BOLD response for gain vs loss feedback (single-voxel $P < 0.001$, $P(\text{FDR}) < 0.05$ at the cluster level). (b) EEG-fMRI fusion analysis results (single-voxel $P < 0.005$, $k = 100$): Areas showing high-beta-band-associated activations for the contrast gain > loss feedback (top row) and theta-band-associated activations for the contrast loss > gain (bottom row). The opposite contrasts did not yield significant results in any of the above cases. BOLD, blood-oxygen-level dependent; EEG, electroencephalography; FDR, false discovery rate; fMRI, functional magnetic resonance imaging.

areas (Table 1). Finally, the small > large contrast revealed activations in the right temporoparietal junction and the left lateral prefrontal cortex (Table 1).

Oscillatory power coupling with BOLD activity

High-beta frequency band. Regions that showed increased BOLD activity for the contrast gain > loss included the right ventral striatum (including the nucleus accumbens) and amygdala, medial posterior and parahippocampal areas bilaterally, and lateral temporal areas bilaterally (Figure 2b and Table 2); activations in posterior areas and the right lateral temporal cortex achieved significance at a cluster-corrected threshold of $P(\text{FDR}) < 0.05$.

The magnitude contrast (large > small) revealed high-beta-associated activity in the ACC (Table 2).

Theta frequency band. For the loss > gain contrast, significant associations with theta power were observed in the dACC, right

dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), left and right temporoparietal junction, and left superior parietal cortex (Figure 2b and Table 3).

The magnitude contrast (large > small) yielded significant results in right inferomedial temporal areas (Table 3).

Correlations of theta- and high-beta-associated BOLD activations with impulsivity. Significant negative correlations with BIS subscales were observed for theta-associated activity upon loss in the following areas: (a) right DLPFC with BIS non-planning score ($r = 0.641$, $P = 0.003$) and BIS attention ($r = 0.551$, $P = 0.014$); (b) left superior parietal cortex with BIS non-planning score ($r = 0.531$, $P = 0.019$). Trend-wise correlations were also observed for the dACC region of interest with BIS attention ($r = 0.428$, $P = 0.068$) and BIS motor impulsivity ($r = 0.439$, $P = 0.060$). After correction for multiple testing, the correlation of right DLPFC theta-associated activity with BIS non-planning score remained significant ($P = 0.046$), while the correlations of right DLPFC with BIS attention

Table 1. fMRI activations

Anatomical area	Coordinates	P(FDR)	Size	z-score
<i>Gain > loss</i>				
L putamen	-14 2 -12	< 0.001	5064	7.27
R amygdala	14 4 -12			6.60
L putamen	-30 -4 6			4.74
R posterior cingulate	2 -34 26	< 0.001	1141	4.78
L precuneus	-8 -64 34			4.55
L precuneus	-6 -48 14			4.52
L precentral gyrus	-32 -28 56	0.001	346	4.47
L postcentral gyrus	-40 -20 52			3.94
L postcentral gyrus	-34 -24 48			3.85
R postcentral gyrus	44 -16 36	0.006	242	4.38
R posterior cingulate	28 -16 50			3.87
R precentral gyrus	36 -16 44			3.84
L superior frontal gyrus	-14 36 48	0.004	271	4.32
L superior frontal gyrus	-14 48 36			4.16
L superior temporal gyrus	-56 -10 0	0.001	400	4.12
L superior temporal gyrus	-52 -32 14			3.76
L middle temporal gyrus	-54 -18 0			3.69
R paracentral lobule	2 -32 64	< 0.001	472	3.95
R middle cingulate	6 -20 46			3.82
L paracentral lobule	-6 -34 68			3.74
R superior temporal gyrus	58 -14 -2	0.001	379	3.92
R superior temporal gyrus	66 -16 10			3.68
R superior temporal gyrus	62 -4 0			3.62
<i>25 > 5-Point feedback</i>				
L superior occipital gyrus	-16 -96 10	< 0.001	550	6.00
L lingual gyrus	-14 -86 -8			4.63
L fusiform gyrus	-24 -78 -8			4.29
R cuneus	20 -92 14	< 0.001	833	5.63
R lingual gyrus	16 -80 -8			5.42
R superior occipital gyrus	24 -88 22			4.40
R ACC	4 28 24	0.008	238	4.03
L ACC	-4 20 16			3.98
L ACC	0 36 20			3.86
<i>5 > 25-Point feedback</i>				
L middle frontal gyrus	-40 18 50	0.014	238	4.77
L middle frontal gyrus	-42 22 38			3.51
R angular gyrus	58 -54 32	< 0.001	1050	4.54
R superior temporal gyrus	56 -50 22			4.20
R middle temporal gyrus	42 -52 20			4.18

Abbreviations: ACC, anterior cingulate cortex; FDR, false discovery rate; fMRI, functional magnetic resonance imaging; L, left; R, right.

Table 2. EEG-fMRI coupling—high-beta-associated activations

Anatomical area	Coordinates	P(FDR)	Size	z-score
<i>Gain > loss</i>				
R middle temporal gyrus	60 -38 -4	0.042	306	4.40
R middle temporal gyrus	58 -36 -14			3.76
R inferior temporal gyrus	48 -24 -24			3.42
R posterior cingulate cortex	8 -40 26	0.042	323	4.31
R posterior cingulate cortex	2 -28 22			3.38
L thalamus	-6 -18 18			3.28
L lingual gyrus	-28 -56 10	0.017	451	4.25
L calcarine gyrus	-24 -68 10			3.71
L calcarine gyrus	-22 -38 22			3.67
R precuneus	32 -48 10	0.017	501	4.22
R precuneus	18 -42 4			4.08
R hippocampus	26 -34 0			3.90
R precuneus	18 -56 22	0.030	372	4.18
R precuneus	20 -54 34			3.58
R parahippocampal gyrus	34 -20 -26	0.248	165	4.00
R fusiform gyrus	26 -28 -24			3.95
R fusiform gyrus	38 -36 -22			2.91
R nucleus accumbens	14 8 -10	0.183	193	3.88
R ventral striatum	6 0 -12			3.69
R amygdala	14 -2 -8			3.47
L middle temporal gyrus	-52 4 -18	0.515	116	3.66
L middle temporal gyrus	-56 2 -28			3.31
<i>25 > 5-Point feedback</i>				
R ACC	2 34 14	0.872	118	3.92

Abbreviations: ACC, anterior cingulate cortex; EEG, electroencephalography; FDR, false discovery rate; fMRI, functional magnetic resonance imaging; L, left; R, right.

Table 3. EEG-fMRI coupling—theta-associated activations

Anatomical area	Coordinates	P(FDR)	Size	z-score
<i>Loss > gain</i>				
L superior parietal lobule	-18 -66 42	0.57	156	3.66
L superior parietal lobule	-24 -56 44			3.35
L ACC	-10 22 26	0.285	232	3.49
L ACC	-2 24 22			3.19
R ACC	8 24 24			3.11
R middle frontal gyrus	32 40 16	0.285	246	3.34
R middle frontal gyrus	26 40 30			3.33
R middle frontal gyrus	40 40 28			2.99
R superior temporal gyrus	46 -34 6	0.726	118	3.26
R superior temporal gyrus	54 -32 6			3.10
R middle temporal gyrus	44 -30 -2			2.93
L inferior parietal lobule	-42 -80 14	0.726	110	3.25
L inferior parietal lobule	-38 -68 14			3.21
<i>25 > 5</i>				
R middle temporal gyrus	52 -48 -4	0.207	277	4.04
R fusiform gyrus	34 -38 -18			3.59
R middle temporal gyrus	56 -38 -14			3.47

Abbreviations: ACC, anterior cingulate cortex; EEG, electroencephalography; FDR, false discovery rate; fMRI, functional magnetic resonance imaging; L, left; R, right.

and left superior parietal cortex with BIS non-planning only achieved a trend level (both $P=0.097$).

In the high-beta frequency band, there was a significant negative correlation between activity in the right middle temporal cortex and BIS attention ($r=-.541$, $P=0.015$), which disappeared after correction for multiple testing ($P=0.369$).

DISCUSSION

The present study used a gambling paradigm and single-trial coupling of simultaneously recorded EEG and fMRI data to investigate brain areas associated with theta and high-beta

oscillatory responses to feedback. High-beta oscillations in response to gain and theta oscillations in response to loss stimuli were associated with activations in non-overlapping brain areas. Moreover, there was evidence that trait impulsivity correlated negatively with theta-associated activity upon negative feedback in some components of the respective network.

The network associated with high-beta oscillatory responses to gain involved regions typically associated with reward (ventral striatum) and memory processing (hippocampus, anterior lateral temporal cortex). It also included the posterior cingulate cortex; although this region is typically associated with the default mode network,³⁵ it has been consistently implicated in reward processing, and especially positive outcome processing, by meta-analyses of fMRI data.^{36,37} Its exact role is unclear, but studies in non-human primates suggested that it may mediate the integration of stimulus characteristics to motivate a shift in behavior.³⁸ Thus, our findings are consistent with the proposition¹⁷ that oscillations in the high-beta/low-gamma frequency range may mediate the synchronization of brain regions involved in learning from positive feedback. A similar high-beta-/low-gamma-associated network was reported by a previous study by Mas-Herrero *et al.*,²⁷ in which a different multimodal imaging technique was used to assess a gambling paradigm. A notable difference is the absence of beta-associated prefrontal cortex activations in our study.²⁷ This might be attributed to subtle differences in the gambling paradigms used: The study by Mas-Herrero *et al.* included a trial-by-trial manipulation of the probability of winning (25, 50 or 75%), a dimension known to affect high-beta/low-gamma oscillations in response to reward.¹⁰ Moreover, their paradigm included different winning probabilities for different stimuli and thus conceivably promoted the use of explicit strategies to optimize gains more than the paradigm we implemented, in which the probability of winning was determined entirely by chance. Interestingly, using the same paradigm in a previous EEG study,¹⁴ we observed frontal cortex activations when contrasting only the two maximum feedback conditions (gain 25 vs loss 25), which are also those with the greatest influence on behavior.³² Thus, it may be that frontal activations are dependent on the usefulness of feedback for behavioral adjustments; this is consistent with the results of a previous EEG source localization study,²² in which high-beta-associated DLPFC activity was only observed when stimulus-reward contingencies could be used to optimize performance (see also below, section on dACC and feedback magnitude).

The theta-band response to loss events was associated with a different network comprising mainly frontoparietal areas. All these areas have been associated with negative feedback in two previous studies that used different EEG-derived components to inform fMRI analyses.^{26,39} Moreover, an EEG study implicated theta-band synchronization of midfrontal with dorsolateral prefrontal and parietal areas in feedback processing.⁴⁰ The parietal cortex has been associated with attentional processes, and the DLPFC with cognitive monitoring and control; both of these areas have been associated with strategy switching in learning tasks.^{41,42} Therefore, their theta-mediated synchronization with the dACC conceivably reflects the mobilization of attentional and cognitive resources in the face of a negative outcome necessitating a new strategy. In line with this view, it has been suggested that theta oscillations have a role in processing feedback stimuli that indicate a need for a behavioral change.²⁸

The above dissociation between activations associated with high-beta and theta oscillations is consistent with our hypotheses and existing theoretical accounts of feedback-based learning.¹⁶ Moreover, it entails the possibility that the two networks are differentially linked to the dopamine system. Midbrain dopamine neurons exhibit two modes of signaling patterns *in vivo*: low-frequency (< 10 Hz) discharges in a pacemaker-like fashion, and transient high-frequency activity (15–30 Hz).⁴³ It is assumed that

low-frequency activity regulates tonic levels of dopamine,^{44,45} while high-frequency activity gives rise to phasic dopamine responses.^{45,46} Converging evidence suggests that these two types of dopaminergic activity have quite different functions. Phasic dopamine signals encode prediction error signals and are essential for processing of positive feedback in the ventral striatum, possibly reinforcing behaviors that lead to reward by regulating synaptic plasticity.⁴⁷ On the other hand, tonic dopamine levels in the prefrontal cortex have been suggested to be relevant for motivation,^{48,49} as well as for producing a sustained activation state that promotes attentional and monitoring functions while the individual is pursuing a goal.^{44,48,50} These two different modes of dopamine signaling might be reflected in the two different activation patterns we observed—a high-frequency network in reward areas and a low-frequency network in areas associated with cognitive monitoring and control. However, it remains to be determined how the slow dynamics of the mesocortical, low-frequency dopamine system might trigger the fast theta response, occurring within milliseconds from negative feedback (see for example, Jocham and Ullsperger⁵¹).

The dACC was prominently involved in the processing of negative feedback, in line with the proposed role of this region in using action outcomes to guide future behavior.^{52,53} However, there was also an association with feedback magnitude. This finding might reflect a conflict monitoring function of the dACC (see for example, Knutson *et al.*⁵⁴), as larger gains in our paradigm also entailed the possibility of higher risk. Alternatively, it may relate to the significance of feedback magnitude for behavioral adaptation.³² In a monkey study, reward-associated beta oscillations in the ACC were dependent on the usefulness of feedback in terms of learning.⁵⁵ Notably, the two aspects of dACC involvement—processing of feedback valence vs magnitude—were mediated by oscillations of different frequency, and were localized in adjacent, but distinct areas of the dACC. These results are in line with the view of the dACC as a region with significant heterogeneity, suggested to consist of sub-networks that deal with different feedback dimensions.⁵⁶ They are also consistent, to revisit the points made above, with the assumption that the dACC subserves different aspects of decision-making by responding differently to changes in tonic vs phasic dopamine firing rate.⁴⁸ It is argued that tonic dopamine levels enable the 'online' maintenance of task-related information through D1 receptor modulation, whereas phasic dopamine changes mediate information updating and outcome appraisal by acting on D2 receptors^{44,48,57}—although there are alternative accounts.⁵⁸ In this framework, increased theta-band activity in the dACC following negative outcomes could, as detailed above, reflect reallocation of cognitive resources in the face of negative feedback, whereas high-beta activity in response to large wins or losses might serve to flag events that are important for the ongoing cost-benefit analysis of selection behavior.

Various aspects of trait impulsivity correlated negatively with theta-associated BOLD activity in the right DLPFC and, to a less-pronounced degree, with the left superior parietal cortex. This finding expands upon previous studies associating trait impulsivity with a deficit in theta oscillatory responses to negative feedback.^{12–15} It has been suggested that this deficit represents a 'reward deficiency syndrome', whereby a reward system dysfunction leads to stimulation-seeking behaviors such as drug abuse and impulsivity.⁵⁹ Our results only partially confirm this hypothesis: according to the foregoing considerations, reduced theta responses to negative feedback are more likely to represent a deficit in cognitive processes that use reward system output to guide behavior, rather than dysfunctional reward mechanisms *per se*. However, this conclusion needs to be confirmed with studies in clinical populations, as the present study only investigated normal impulsivity variations in healthy individuals.

The present study included only male participants in an effort to increase sample homogeneity, given reports of gender differences in negative feedback processing.^{12,60} However, this might entail limitations for the generalizability of results, which remain to be confirmed. A further limitation is that the simple gambling paradigm we used did not allow monitoring of participants' expectations, thus making it impossible to disentangle the effects of reward and loss from those of prediction error. This should be kept in mind when considering the above interpretation of results and the postulated role of the dACC, given that midfrontal theta-band oscillations have been implicated in the processing not only of negative feedback, but also of unsigned (that is, valence-independent) prediction error.^{26,61} Finally, although theta and high-beta are the most intensively studied frequencies in the context of reward and loss, oscillations in other frequency ranges such as alpha and delta have been also reported to be relevant for feedback processing.^{13,62,63} A detailed assessment of these frequencies would well exceed the scope of the present study, but might be an interesting goal for further studies.

In summary, we were able to show that positive and negative feedback is processed by separate brain networks associated with different cognitive functions, and possibly with different aspects of dopaminergic signaling. Communication within each of these two networks, but also processing of different feedback dimensions within the same region (dACC), were mediated by oscillations of different frequency, speaking for a prominent role of frequency-specific neuronal oscillations in the flexible, context-dependent adaptation of reward-related areas. Trait impulsivity was associated with decreased theta-associated activation in frontoparietal areas, suggesting a deficit in attentional and monitoring processes associated with reward processing in impulsive subjects.

CONFLICT OF INTEREST

This work was funded by the German Research Foundation (SFB 936 / C6 to C.M.).

ACKNOWLEDGMENTS

Parts of this work were prepared in the context of H Frieelinghaus' doctoral dissertation at the Faculty of Medicine, University of Hamburg, Germany.

REFERENCES

- Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 2010; **35**: 4–26.
- Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010; **35**: 217–238.
- Hillebrand A, Barnes GR, Bosboom JL, Berendse HW, Stam CJ. Frequency-dependent functional connectivity within resting-state networks: an atlas-based MEG beamformer solution. *Neuroimage* 2012; **59**: 3909–3921.
- Hipp JF, Hawellek DJ, Corbetta M, Siegel M, Engel AK. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nat Neurosci* 2012; **15**: 884–890.
- Marzetti L, Della Penna S, Snyder AZ, Pizzella V, Nolte G, de Pasquale F et al. Frequency specific interactions of MEG resting state activity within and across brain networks as revealed by the multivariate interaction measure. *Neuroimage* 2013; **79**: 172–183.
- Cohen MX, Elger CE, Ranganath C. Reward expectation modulates feedback-related negativity and EEG spectra. *Neuroimage* 2007; **35**: 968–978.
- Gehring WJ, Willoughby AR. Are all medial frontal negativities created equal? Toward a richer empirical basis for theories of action monitoring. In: Ullsperger M, Falkenstein M (eds). *Errors, Conflicts and the Brain. Current Opinions on Performance Monitoring*. Max Planck Institute of Cognitive Neuroscience: Leipzig, Germany, 2004, pp 14–20.
- Marco-Pallares J, Cucurell D, Cunillera T, Garcia R, Andres-Pueyo A, Munte TF et al. Human oscillatory activity associated to reward processing in a gambling task. *Neuropsychologia* 2008; **46**: 241–248.
- Holroyd CB, Hajcak G, Larsen JT. The good, the bad and the neutral: electrophysiological responses to feedback stimuli. *Brain Res* 2006; **1105**: 93–101.
- HajiHosseini A, Rodriguez-Fornells A, Marco-Pallares J. The role of beta-gamma oscillations in unexpected rewards processing. *Neuroimage* 2012; **60**: 1678–1685.
- De Pascalis V, Varriale V, Rotonda M. EEG oscillatory activity associated to monetary gain and loss signals in a learning task: effects of attentional impulsivity and learning ability. *Int J Psychophysiol* 2012; **85**: 68–78.
- Kamarajan C, Rangaswamy M, Chorlian DB, Manz N, Tang Y, Pandey AK et al. Theta oscillations during the processing of monetary loss and gain: a perspective on gender and impulsivity. *Brain Res* 2008; **1235**: 45–62.
- Leicht G, Trotschütz S, Andreou C, Karamatskos E, Ertl M, Naber D et al. Relationship between oscillatory neuronal activity during reward processing and trait impulsivity and sensation seeking. *PLoS One* 2013; **8**: e83414.
- Andreou C, Kleinert J, Steinmann S, Fuger U, Leicht G, Mulert C. Oscillatory responses to reward processing in borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry* 2015; **16**: 575–586.
- Schuermann B, Kathmann N, Stiglmayr C, Renneberg B, Endrass T. Impaired decision making and feedback evaluation in borderline personality disorder. *Psychol Med* 2011; **41**: 1917–1927.
- Cohen MX, Wilmes K, Vijver I. Cortical electrophysiological network dynamics of feedback learning. *Trends Cogn Sci* 2011; **15**: 558–566.
- Marco-Pallares J, Munte TF, Rodriguez-Fornells A. The role of high-frequency oscillatory activity in reward processing and learning. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; **49**: 1–7.
- Walsh MM, Anderson JR. Learning from experience: event-related potential correlates of reward processing, neural adaptation, and behavioral choice. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; **36**: 1870–1884.
- Cohen MX, Ranganath C. Reinforcement learning signals predict future decisions. *J Neurosci* 2007; **27**: 371–378.
- Carlson JM, Foti D, Mujica-Parodi LR, Harmon-Jones E, Hajcak G. Ventral striatal and medial prefrontal BOLD activation is correlated with reward-related electrocortical activity: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage* 2011; **57**: 1608–1616.
- Foti D, Weinberg A, Dien J, Hajcak G. Event-related potential activity in the basal ganglia differentiates rewards from nonrewards: temporospatial principal components analysis and source localization of the feedback negativity. *Hum Brain Mapp* 2011; **32**: 2207–2216.
- HajiHosseini A, Holroyd CB. Reward feedback stimuli elicit high-beta EEG oscillations in human dorsolateral prefrontal cortex. *Sci Rep* 2015; **5**: 13021.
- Mulert C, Jager L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Moller HJ et al. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 2004; **22**: 83–94.
- Mulert C, Leicht G, Hepp P, Kirsch V, Karch S, Pogarell O et al. Single-trial coupling of the gamma-band response and the corresponding BOLD signal. *Neuroimage* 2010; **49**: 2238–2247.
- Mulert C. What can fMRI add to the ERP story? In: Mulert C, Lemieux L (eds). *EEG-fMRI. Physiological Basis, Technique, and Applications*. Springer: Heidelberg, Germany, 2010, pp 83–96.
- Hauser TU, Iannaccone R, Stampfli P, Drechsler R, Brandeis D, Walitza S et al. The feedback-related negativity (FRN) revisited: new insights into the localization, meaning and network organization. *Neuroimage* 2014; **84**: 159–168.
- Mas-Herrero E, Ripolles P, HajiHosseini A, Rodriguez-Fornells A, Marco-Pallares J. Beta oscillations and reward processing: coupling oscillatory activity and hemodynamic responses. *Neuroimage* 2015; **119**: 13–19.
- Luft CD. Learning from feedback: the neural mechanisms of feedback processing facilitating better performance. *Behav Brain Res* 2014; **261**: 356–368.
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 1995; **51**: 768–774.
- Stanford MS, Mathias CW, Dougherty DM, Lake SL, Anderson NE, Patton JH. Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: an update and review. *Pers Individ Dif* 2009; **47**: 385–395.
- Körner A, Drapeau M, Albani C, Geyer M, Schmutz G, Brähler E. [German norms for the NEO-Five Factor Inventory]. *Z Med Psychol* 2008; **17**: 133–144.
- Gehring WJ, Willoughby AR. The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science* 2002; **295**: 2279–2282.
- Vega D, Soto A, Amengual JL, Ribas J, Torrubia R, Rodriguez-Fornells A et al. Negative reward expectations in borderline personality disorder patients: neurophysiological evidence. *Biol Psychol* 2013; **94**: 388–396.
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate—a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Statist Soc B* 1995; **57**: 289–300.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 676–682.
- Liu X, Hairston J, Schrier M, Fan J. Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; **35**: 1219–1236.

- 37 Silverman MH, Jedd K, Luciana M. Neural networks involved in adolescent reward processing: an activation likelihood estimation meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroimage* 2015; **122**: 427–439.
- 38 Pearson JM, Heilbronner SR, Barack DL, Hayden BY, Platt ML. Posterior cingulate cortex: adapting behavior to a changing world. *Trends Cogn Sci* 2011; **15**: 143–151.
- 39 Fouragnan E, Retzler C, Mullinger K, Philiastides MG. Two spatiotemporally distinct value systems shape reward-based learning in the human brain. *Nat Commun* 2015; **6**: 8107.
- 40 Luft CD, Nolte G, Bhattacharya J. High-learners present larger mid-frontal theta power and connectivity in response to incorrect performance feedback. *J Neurosci* 2013; **33**: 2029–2038.
- 41 Crone EA, Wendelken C, Donohue SE, Bunge SA. Neural evidence for dissociable components of task-switching. *Cereb Cortex* 2006; **16**: 475–486.
- 42 Sohn MH, Ursu S, Anderson JR, Stenger VA, Carter CS. The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97**: 13448–13453.
- 43 Grace AA, Bunney BS. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons—3. Evidence for electrotonic coupling. *Neuroscience* 1983; **10**: 333–348.
- 44 Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2004; **29**: 1943–1961.
- 45 Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; **108**: 15037–15042.
- 46 Wanat MJ, Willuhn I, Clark JJ, Phillips PE. Phasic dopamine release in appetitive behaviors and drug addiction. *Curr Drug Abuse Rev* 2009; **2**: 195–213.
- 47 Keiflin R, Janak PH. Dopamine prediction errors in reward learning and addiction: from theory to neural circuitry. *Neuron* 2015; **88**: 247–263.
- 48 Assadi SM, Yucel M, Pantelis C. Dopamine modulates neural networks involved in effort-based decision-making. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; **33**: 383–393.
- 49 Costa RM. Plastic corticostriatal circuits for action learning: what's dopamine got to do with it? *Ann N Y Acad Sci* 2007; **1104**: 172–191.
- 50 Moustafa AA, Gluck MA. A neurocomputational model of dopamine and prefrontal-striatal interactions during multicue category learning by Parkinson patients. *J Cogn Neurosci* 2011; **23**: 151–167.
- 51 Jochem G, Ullsperger M. Neuropharmacology of performance monitoring. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; **33**: 48–60.
- 52 Hayden BY, Platt ML. Neurons in anterior cingulate cortex multiplex information about reward and action. *J Neurosci* 2010; **30**: 3339–3346.
- 53 Williams ZM, Bush G, Rauch SL, Cosgrove GR, Eskandar EN. Human anterior cingulate neurons and the integration of monetary reward with motor responses. *Nat Neurosci* 2004; **7**: 1370–1375.
- 54 Knutson B, Rick S, Wimmer GE, Prelec D, Loewenstein G. Neural predictors of purchases. *Neuron* 2007; **53**: 147–156.
- 55 Matsumoto M, Matsumoto K, Abe H, Tanaka K. Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values. *Nat Neurosci* 2007; **10**: 647–656.
- 56 Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA *et al*. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 523–528.
- 57 Cohen JD, Braver TS, Brown JW. Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 2002; **12**: 223–229.
- 58 Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci* 2007; **30**: 259–288.
- 59 Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; **126**: 325–341.
- 60 Grose-Fifer J, Migliaccio R, Zottoli TM. Feedback processing in adolescence: an event-related potential study of age and gender differences. *Dev Neurosci* 2014; **36**: 228–238.
- 61 Mas-Herrero E, Marco-Pallares J. Frontal theta oscillatory activity is a common mechanism for the computation of unexpected outcomes and learning rate. *J Cogn Neurosci* 2014; **26**: 447–458.
- 62 Cohen MX, Axmacher N, Lenartz D, Elger CE, Sturm V, Schlaepfer TE. Good vibrations: cross-frequency coupling in the human nucleus accumbens during reward processing. *J Cogn Neurosci* 2009; **21**: 875–889.
- 63 Hauser TU, Hunt LT, Iannaccone R, Walitza S, Brandeis D, Brem S *et al*. Temporally dissociable contributions of human medial prefrontal subregions to reward-guided learning. *J Neurosci* 2015; **35**: 11209–11220.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

© The Author(s) 2017

2 Darstellung der Publikation

2.1 Einleitung

Aus Fehlern lässt sich lernen. Das neuronale Belohnungssystem, das verschiedene kortikale und subkortikale Regionen umfasst, erfüllt diese Funktion: Der anteriore cinguläre Cortex (ACC), Areale des präfrontalen Cortex (PFC), striatale und tegmentale Strukturen, sowie dopaminerge Neurone des Mittelhirns bilden gemeinsam dieses Netzwerk [44, 58, 75]. Es interagiert kontextabhängig mit weiteren Regionen, die insbesondere Gedächtnisfunktionen und emotionale Verarbeitung ausführen (z.B. Hippocampus und Amygdala) [9, 32, 44, 91]. Durch erlebte Fehler und Erfolge können so „zielorientierte Verhaltensweisen“ [44, S.4] erlernt werden.

Die Erforschung dieses Netzwerks und seiner Funktionen ist ein wichtiger Schritt zum besseren Verständnis unterschiedlicher psychiatrischer Störungsbilder [84], die sich auch in einer veränderten Verarbeitung belohnender und bestrafender Reize manifestieren. Hierzu zählen z.B. affektive Störungen [3, 79], die Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS) [76, 89] und Suchterkrankungen [87].

Die kontextabhängige Zusammenarbeit der verschiedenen Hirnregionen des Belohnungssystems und seiner Interaktionspartner könnte durch die Synchronisation ihrer oszillatorischen neuronalen Aktivität vermittelt werden [19]. Diese ist als Zeit-Frequenz-Information aus der Elektroenzephalographie (EEG) extrahierbar [23], welche die summierte elektrische Hirnaktivität von der Kopfoberfläche aufzeichnet [12]. Oszillationen unterschiedlicher Frequenz entsprechen möglicherweise variablen Netzwerk-Konfigurationen [48].

Mit monetären Glücksspiel-Paradigmen lassen sich solche frequenzspezifischen Aktivitätsmuster als Antworten auf unterschiedliche Eigenschaften von Feedback-Stimuli (z.B. Valenz, Magnitude) experimentell manipulieren: Positives Feedback wird mit gesteigerter oszillatorischer Aktivität im High-Beta-Frequenzbereich (21-29 Hz) assoziiert. Negatives Feedback hingegen führt zu einer Steigerung der Aktivität und der Synchronisation im Theta-Frequenzbereich (4-6 Hz) [23, 40, 64]. Die Magnitude eines belohnenden oder bestrafenden Feedback-Stimulus (z.B. hoher Gewinn) scheint die Aktivität im High-Beta-, jedoch nicht im Theta-Frequenzbereich zu beeinflussen [23, 46]. Die Theta-Aktivität folgend auf einen negativen Feedback-Stimulus zeigt eine negative Korrelation mit Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal, sowohl bei gesunden Probanden [60] als auch bei Patienten mit BPS [4]. Ein entsprechender Zusammenhang mit der Aktivität im High-Beta-Frequenzbereich folgend auf positives Feedback wurde bisher jedoch nicht belegt. Aufgrund dieser Hinweise auf eine Dissoziation der Eigenschaften oszillatorischer Aktivität in der Feedback-Verarbeitung ist kontextabhängig eine frequenzspezifische Aktivierung des Belohnungsnetzwerks anzunehmen [24, 26].

Fraglich ist, ob in der Verarbeitung von Feedback-Reizen unterschiedlicher Eigenschaften distinkte Subnetzwerke innerhalb eines Netzwerks aktiv werden, oder ob stets die gleichen Komponenten

in unterschiedlichem Kontext mittels verschiedener oszillatorischer Signale interagieren. Der ACC könnte die Theta-Antwort auf negatives Feedback generieren [26], ähnlich der Feedback-abhängigen Negativität (FRN) ¹, die mit ihr in Verbindung steht [10, 47, 63, 85]. Es kommen allerdings auch weitere, basalganglionäre Generatoren der Theta-Antwort in Frage [38]. Als Ursprung der High-Beta-Antwort auf positives Feedback wird hingegen der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) [45] oder ebenso der ACC vermutet [4].

Somit scheint die Proposition distinkter Subnetzwerke die wahrscheinlichere [26, 66], doch ist die EEG eingeschränkt darin, auf der Kopfoberfläche detektierte Signale einer exakten kortikalen oder subkortikalen Quelle zuzuordnen [42]. Um diese Limitation auszugleichen, lassen sich die EEG und die Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) mit ihren Stärken der einerseits hohen zeitlichen und andererseits guten räumlichen Auflösung verbinden [71, 72] (für ein Review s. Abreu et al. (2018) [1]). Die fMRT misst neuronale Aktivität auf der theoretischen Basis einer hämodynamischen Antwort auf kortikale Aktivierung und der Eigenschaften des Hämoglobins in oxygeniertem und desoxygeniertem Zustand in einem magnetischen Umfeld ² [6, 54]. Mit einer Analyse im Single-Trial-Verfahren simultan aufgezeichneter EEG- und fMRT-Daten (EEG-informierte fMRT) können diejenigen Netzwerke dargestellt werden, die mit den Mustern frequenzspezifischer Aktivität folgend auf Feedback-Stimuli korrelieren [72]. Diese Netzwerke sind demnach in die Verarbeitung spezifischer Feedback-Eigenschaften involviert.

Diese Arbeit untersucht mittels oszillatorischer Antworten auf Feedback-Reize die Netzwerke, die belohnende bzw. bestrafende Reize verarbeiten. Hierzu werden simultan aufgezeichnete EEG- und fMRT-Daten gesunder männlicher Probanden verwendet. Im Rahmen einer Glücksspiel-Aufgabe umfassen diese Untersuchungen die Feedback-Valenz (FV), wobei Gewinne positives und Verluste negatives Feedback repräsentieren, und die Magnitude des Feedbacks (FM) (hoch bzw. niedrig).

2.2 Methoden

Die Arbeit wurde mit Zustimmung der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer und entsprechend der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Alle Probanden gaben nach erfolgter Aufklärung ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme und erhielten 30 Euro Aufwandsentschädigung.

¹Die FRN (Feedback-Related Negativity) ist ein mediofrontal detektierbares ereigniskorreliertes Potential, das ein negatives Verstärkungssignal im Rahmen von Lernprozessen widerspiegeln könnte und mutmaßlich durch dopaminerge Aktivität des Mittelhirns hervorgerufen wird [51] (für die Betrachtung als Belohnungs-abhängige Positivität (Reward-Related Positivity) s. Proudfit (2015) [83] als Review).

²Blood-Oxygen-Level-Dependent (Blut-Sauerstoff-Gehalt-Abhängig) (BOLD)-Antwort

Teilnehmer 22 gesunde männliche Probanden ($\bar{x} = 23,67 \pm 3,2$ Jahre) wurden aus dem studentischen Umfeld der Universität Hamburg rekrutiert. Alle waren Nichtraucher ohne schwerwiegende neurologische oder somatische Erkrankung. Keiner der Teilnehmer litt je an einer Suchterkrankung, oder einer psychotischen bzw. bipolaren Störung. Keiner nahm Medikation ein, die die Kognition beeinflusst. Drei der Probanden wurden im Laufe der Analysen ausgeschlossen (unzureichende Aufnahmequalität $n=2$; Cannabiskonsum, der erst nach dem Experiment gestanden wurde $n=1$).

Die charakterliche Impulsivität wurde mittels der Barratt Impulsiveness Scale (BIS) erhoben, einer Selbstbericht-Skala mit drei Subskalen: Mangelnde Planung (Non-Planning (BIS-NP)), Aufmerksamkeit (Attention (BIS-A)) und Motorische Impulsivität (Motor Impulsivity) [77].

Glücksspiel-Aufgabe Die Teilnehmer führten ein nach Gehring und Willoughby (2002) [40] angepasstes Glücksspiel-Paradigma aus (Presentation Version 17): Für jeden Probanden bestand das Experiment aus 4 Blöcken à 100 Trials. Pro Trial wählten die Teilnehmer per Knopfdruck zwischen einer Zahl mit hohem (25) und einer mit niedrigem (5) Wert aus, den sie verlieren oder gewinnen konnten. Ziel war es, ein zum Start jeder Runde mit 1000 Punkten gefülltes Konto zu maximieren.

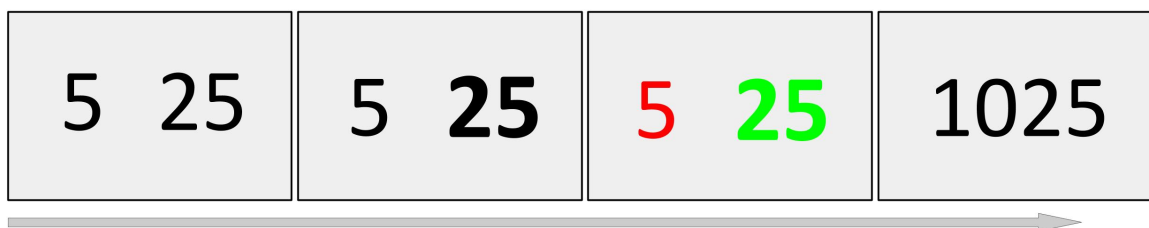


Abbildung 1: Glücksspiel-Aufgabe (von links nach rechts): 1. Auswahl, 2. Auswahlanzeige, 3. Feedback, 4. Punktestand

Simultane EEG-fMRT-Aufnahme Mittels eines Standardgradienten der Echo-Planar-Imaging- Sequenz, die T2*-sensibel war, wurden die BOLD-Aufnahmen kontinuierlich in 25 Schichten generiert (3 mm; Lücke zwischen den Schichten = 1 mm; 530 Volumen/Block; Pulswiederholzeit (TR) = 2 s; Echozeit (TE) = 25 ms; Sichtfeld (FOV) = 216 mm; Matrix = 108x108) [33]. In gleicher Position wurde pro Proband ein anatomisches Bild erstellt (T1; Voxelgröße = 1x1x1 mm). Die Heliumpumpe des Tomographen war während der Messungen ausgeschaltet [86].

Simultan zur fMRT-Aufnahme (3-T, 12-Kanal-Spule, Magnetom Trio, Siemens) wurden die EEG-Daten mittels Brain Vision Recorder (Version 1.10, Brain Products) und mit dem Magnetfeld kompatiblen Verstärkern (BrainAmp MRplus, Brain Products) aufgenommen (Amplituden-Auflösung $0,5 \mu\text{V}$; Abtastrate 5000 Hz). 62 aktive Elektroden waren einem modifizierten 10/10-System entsprechend in die EEG-Hauben eingelassen (Impedanz $<10 \text{ k}\Omega$; Brain-CapMR 64, BrainProducts). Eine Elektrode

unter dem linken Auge und eine Elektrokardiographie-Elektrode dienten der späteren Bearbeitung der Augenbewegungs- bzw. der kardioballistischen Artefakte.

EEG-Vorverarbeitung Die EEG-Daten wurden mit Hilfe des Brain Vision Analyzers (Version 2.0, Brain Products) vorverarbeitet: Das MR-Gradientenartefakt wurde subtrahiert [2], der Datensatz gefiltert (0.1-50 Hz, Butterworth Zero-Phase) und das kardioballistische Artefakt detektiert und entfernt [74]. Mit einer unabhängigen Komponentenanalyse wurden verbliebene Muskel- und MR-Gradienten-, sowie Blinzel- und Augenbewegungsartefakte entfernt [97]. Nach der Berechnung einer durchschnittlichen Referenz wurden pro Trial Segmente von 3 s Länge ab 1800 ms prä-Stimulus gebildet und eine Baseline-Korrektur anhand der 200 ms vor dem Stimulus durchgeführt.

Zeit-Frequenz-Analyse Pro Trial wurden die Zeit-Frequenz-Daten aus der Ableitung Fz[40] extrahiert (2-50 Hz; Complex Morlet Wavelet). Die oszillatorische Power wurde im Verhältnis zur Grundlinie prä-Stimulus berechnet und Frequenzbänder mit den folgenden mittleren Frequenzen extrahiert: 5,1 Hz (Theta (4,4-5,8 Hz)) und 25,5 Hz (High-Beta (22-29 Hz)). Die maximale Power post-Stimulus wurde automatisiert für den Theta-Frequenzbereich zwischen 100-600 ms und für den High-Beta-Bereich zwischen 100-500 ms markiert.

Die Feedback-Konditionen als Effekte auf die Theta- bzw. High-Beta-Power wurden jeweils separat in linearen gemischten Modellen analysiert. Die über alle Runden gemittelte maximale Aktivität in den jeweiligen Frequenzbereichen diente als abhängige Variable. FV und FM waren fixierte Effektfaktoren in den wiederholten Messungen. Die Probandennummer war ein Zufallsfaktor.

fMRT-Vorverarbeitung und -Analyse Die Vorverarbeitung erfolgte mit dem standardisierten Programm der Statistical Parameter Mapping-Software (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience). Die ersten 5 Volumes jedes Blocks wurden wegen der Sättigungseffekte des fMRT verworfen. Die Schichten wurden neu ausgerichtet, dem standardisierten Raum angepasst und geglättet. Ein Generalisiertes Lineares Modell (GLM) [73] wurde zur BOLD-Analyse verwendet:

Folgende Bedingungen wurden mittels Konvolution mit einer kanonischen hämodynamischen Antwortkurve als Regressoren für die Analysen erster Ebene modelliert (Kontrast zur Grundlinie für jede Kondition; Signifikanz-Schwelle: $P < 0,001$ bei Überstehen einer Falscherkennungskorrektur von $P(\text{FDR}) < 0,05$ auf Clusterebene): die vier Feedback-Konditionen (hoher/niedriger Gewinn/Verlust); Stimulus- Präsentation; motorische Reaktion; Antizipationsphase und Anzeige des Punktestands. Als Regressoren ohne Interesse wurden sechs Bewegungs-Parameter in das Modell integriert.

EEG-informierte fMRT-Analyse Zwei separate GLMs wurden verwendet, um die gekoppelten Effekte der Theta- und High-Beta-Aktivität auf die BOLD-Antwort zu untersuchen. Ein parametrischer Modulator, der der oszillatorischen High-Beta- bzw. Theta-Power (Fz) auf Single-Trial-Ebene entspricht, wurde für jede Kondition des Feedbacks gebildet und zusammen mit dem Regressor für die entsprechenden Konditionen ins GLM hinzugefügt. Um die überlappende Varianz zwischen den parametrischen Modulatoren und den Regressoren zu entfernen, wurden erstere im Verhältnis zu letzteren orthogonalisiert. Die Kontraste der ersten Ebene pro Kondition (s.o.) wurden einem flexiblen Faktorenmodell zweiter Ebene zugeführt (Valenz, Magnitude und Probandennummer (zufälliger Effekt)). Die Analysen wurden in Hinblick auf die Kontraste der Valenz (Gewinn > Verlust; Verlust > Gewinn) und der Magnitude des Feedbacks ($25 > 5$, $5 > 25$) vorgenommen (Signifikanz-Schwelle = $P < 0,005$ (unkorrigiert); Clusterlevel = 100 Voxel).

Zusätzliche Analysen Die Assoziation charakterlicher Impulsivität (BIS-Scores) mit den Theta-assozierten Aktivierungsclustern folgend auf negatives Feedback wurde mittels eines funktionellen Region-of-Interest (ROI)-Ansatzes untersucht [82]. Zur Erstellung der ROIs wurde die MarsBaR-Toolbox verwendet (<http://marsbar.sourceforge.net/> (15.01.2015)). Der Durchschnitt des linearen Anpassungskoeffizienten (Pearson's r [78]) aller Voxel innerhalb einer Sphäre wurde für die Korrelationsanalysen als ROI-Summenwert verwendet. Die Detektierung der Falscherkennungsrate (FDR) nach Benjamini und Hochberg (1995) [11] erfolgte zur Korrektur für multiples Testen.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Zeit-Frequenz-Analyse

FV: Die Theta-Aktivität nahm folgend auf negatives ($F(1,38.00) = 6.913$, $P = 0,012$) und die des High-Beta-Frequenzbereichs folgend auf positives Feedback zu ($F(1,54.87) = 7,729$, $P = 0,007$).

Die **FM** hatte auf die Aktivität in keinem der Frequenzbereiche signifikanten Einfluss.

2.3.2 BOLD-Analyse

FV: Positives im Vergleich zu negativem Feedback zeigte ein signifikantes Aktivierungsmuster des ventralen Striatums, des Putamens, des Nucleus caudatus, der Amygdala, der Hippocampi bilateral, sowie anteriorer und posteriorer medialer kortikaler Areale und beidseitig temporalen Regionen.

FM: Hoher Zahlenwert im Vergleich zu niedrigem rief eine signifikante Aktivierung des dorsalen ACC (dACC), sowie posterior medialer und occipital lateraler Cortexareale hervor.

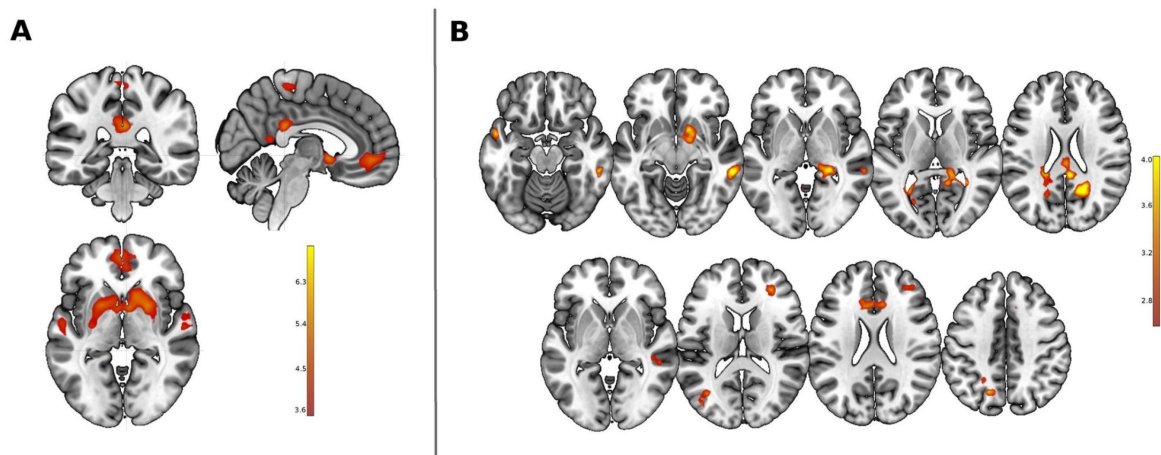


Abbildung 2: A: BOLD-Analyse (Gewinn vs. Verlust); B: oben: High-Beta assoziierte Aktivierung (Gewinn vs. Verlust), unten: Theta-assozierte Aktivierung (Verlust vs. Gewinn)

Die rechte temporoparietale Junction und der links-laterale PFC zeigten nach niedrigem im Vergleich zu hohem Feedback-Wert eine gesteigerte Aktivität ³.

2.3.3 Gekoppelte Analyse High-Beta-Frequenzbereich (EEG-fMRT)

FV: Im Kontrast von positivem zu negativem Feedback zeigte sich eine gesteigerte Aktivierung des rechten ventralen Striatums, des Ncl. accumbens, der Amygdala, sowie bilateral medial im posterioren und parahippocampalen Cortex und auch beidseits in lateralen temporalen Arealen.

Die Aktivität des ACC korrelierte positiv mit der **FM** ⁴.

2.3.4 Gekoppelte Analyse Theta-Frequenzbereich (EEG-fMRT)

FV: Negatives im Vergleich zu positivem Feedback ergab einen signifikanten Aktivitätsunterschied im dACC, rechten DLPFC, im linken superioren parietalen Cortex und sowohl links als auch rechts in der temporoparietalen Junction.

Die **FM** korrelierte positiv mit der Aktivierung des rechten inferomedialen temporalen Cortex ⁵.

2.3.5 Korrelationen mit charakterlicher Impulsivität

Eine signifikante negative Korrelation des Werts der BIS-NP-Subskala mit der Theta-assozierten Aktivierung nach negativem Feedback im rechten DLPFC ($P = 0,046$) bestand die Prüfung auf multiples Testen. Eine negative Korrelation der BIS-A-Subskala und der High-Beta-Aktivität im mittleren temporalen Kortex erreichte nach dieser Prüfung keine Signifikanz.

³S. Tabelle: Andreou et al. 2017 [p.5, Table 1. fMRI Activations] [5]

⁴S. Tabelle: Andreou et al. 2017 [p.5, Table 2. EEG-fMRI coupling—high-beta-associated activations] [5]

⁵S. Tabelle: Andreou et al. 2017 [p.5, Table 3. EEG-fMRI coupling—theta-associated activations] [5]

2.4 Diskussion

Diese Arbeit untersucht die in der Feedback-Verarbeitung aktiven und mit oszillatorischer Aktivität assoziierten neuronalen Netzwerke mit der EEG-fMRT und einem Glücksspiel-Paradigma bei gesunden männlichen Probanden. Negatives Feedback steigerte die Theta- und positives Feedback die High-Beta-Aktivität. Diese valenzabhängigen Oszillationsmuster waren in der gekoppelten Analyse mit distinkten Netzwerken verbunden.

Kernkomponenten des Belohnungssystems im High-Beta-Netzwerk Positives verglichen mit negativem Feedback aktivierte ein High-Beta-assoziiertes Netzwerk, das Kernareale des Belohnungssystems umfasst (z.B. das ventrale Striatum und den Nucleus Accumbens) [44]. Zusätzlich beinhaltet es hippocampale Areale und den lateralen temporalen Kortex. Diese Regionen interagieren mit dem Belohnungssystem und erfüllen Gedächtnisfunktionen [32, 91]. Mit diesen Ergebnissen können wir die These [66] unterstützen, dass oszillatorische Aktivität im High-Beta-Frequenzbereich verschiedene neuronale Regionen zur Verarbeitung positiven Feedbacks synchronisiert. [17, 19, 36].

Mas-Herrero et al. (2015) [67] stellen ein High-Beta-assoziiertes Netzwerk dar, das unserem sehr ähnelt. Dieses beinhaltet jedoch Aktivierungen des PFC. Präfrontale Areale senden möglicherweise ein schnelles motivierendes Signal nach besserem als erwartetem Feedback mittels oszillatorischer Synchronisation im Beta-Frequenzbereich. Auf diese Weise würden solche Ereignisse z.B. in der Erinnerung verankert [8, 66]. Dies sei insbesondere zur Auswahl einer vorteilhaften Strategie in Lernsituationen entscheidend, was die Dissoziation unserer Ergebnisse begründen könnte: Eine Aktivierung des DL-PFC war in einer Studie zur Quellenlokalisation des Beta-Signals [45] lediglich feststellbar, wenn die Feedback-Eigenschaften das weitere Verhalten verbessern konnten. Mas-Herrero et al. [67] verwendeten tatsächlich ein Paradigma mit Lernkomponente, was nicht auf unser Paradigma zutrifft und damit die Abwesenheit präfrontaler Aktivierungen in unserem Netzwerk erklären könnte.

Theta-Netzwerk umfasst Areale kognitiver Kontrolle Das Theta-assoziierte-Netzwerk folgend auf negatives Feedback umfasst frontoparietale Regionen, u.a. den dACC und den DLPFC. Verschiedene Studien, die mit Varianten der EEG-fMRT [39, 47, 49] bzw. mit der EEG [22, 62] arbeiteten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Demiral et al. (2017) [34] argumentieren in ihrer Zwillingstudie, dass die Reaktion der Theta-Aktivität und -Synchronisation eines frontoparietalen Netzwerks auf monetäre Verluste womöglich sogar ein hereditäres Phänomen sei.

Gesteigerte Theta-Aktivität reflektiert in dem von uns untersuchten Kontext möglicherweise eine Intensivierung kognitiver Kontrolle [20] nach Konfrontation mit einem negativen Ergebnis. Eine

Theta-vermittelte Synchronisation des ACC mit parietalen und präfrontalen Arealen könnte dies repräsentieren: Nach der Hypothese von Holroyd und Yeung (2012) [50], evaluieren der ACC verschiedene Handlungsoptionen zum Erreichen langfristiger Ziele, um dementsprechend vernetzte Areale zu beeinflussen. Darüber hinaus ist er assoziiert mit der Verarbeitung von Fehlern [4, 30, 47]. Parietalen Arealen wird die notwendige Aufmerksamkeit zum Umsetzen von zielgerichteten Strategien zugeschrieben [35, 105], Subareale des stark vernetzten DLPFC [69] würden im Rahmen unterschiedlicher Prozesse der Entscheidungsfindung rekrutiert [99]. Aktivität in beiden Regionen ist bei Verhaltensänderungen im Rahmen von Lernaufgaben beobachtet worden [31, 92, 100]. Luft et al. (2014) [61] stellen dar, dass Theta-Aktivität wichtig in der Verarbeitung von Feedback-Reizen sei, die einen Hinweis zu Strategieänderungen geben. Auch dies unterstützt die These einer Theta-vermittelten Kontrollfunktion des dACC.

Auch wenn Konflikte innerhalb einer Aufgabe bewältigt werden müssen, könnte die vermehrte Rekrutierung kontrollierender Ressourcen notwendig sein: Vermehrte Aktivität und Phasenkohärenz im Theta-Frequenzbereich in mediofrontalen bzw. lateral-frontalen Arealen sind in verschiedenen Paradigmen mit Konflikt-Management verbunden [27, 103, 104] (s. auch Abschnitt zum dACC).

Dopaminerge Signalmuster und niedrig- und hochfrequente Netzwerke Die Verarbeitung gegensätzlicher Feedback-Valenz aktivierte jeweils getrennte Netzwerke. Dies unterstützt die Theorie, dass neuronale Anpassungsvorgänge folgend auf positive bzw. negative Feedback-Stimuli auf unterschiedliche Weise vermittelt werden [26]. Diese Dissoziation könnte darauf hinweisen, dass die beiden Netzwerke auf differenzierte Weise mit dem dopaminergen System verbunden sind.

Dopaminerge Aktivität scheint ein essentieller Bestandteil von Lernprozessen und Belohnungsverarbeitung zu sein [93, 95]. *In vivo* lassen sich Signale niedriger Frequenz (<10 Hz) von solchen höherer Frequenz (15-30 Hz) der dopaminergen Neurone des Mittelhirns differenzieren [41]. Die niederfrequente Aktivität beeinflusst die tonische Dopamin-Konzentration (z.B. [13]), welche u.a. mit motivierenden Funktionen in Verbindung gebracht wurde [7, 29]. Außerdem sorgen die tonischen Dopaminlevel möglicherweise für anhaltenden Fokus, um ein Ziel zu verfolgen [13, 70].

Eine Vielzahl an Studien untermauert die These, dass phasische dopaminerge Aktivität im Mittelhirn Vorhersage-Fehler kodiert⁶ [37, 94, 95]. Die Verarbeitung positiven Feedbacks im ventralen Striatum scheint von ihr abhängig zu sein und fördert vermutlich Verhalten mit positiven Ergebnissen durch synaptische Plastizität [56].

⁶Vorhersage-Fehler sind ein Teil der Theorie des *verstärkenden Lernens (Reinforcement-Learning)* und entsprechen der Differenz von tatsächlich erhaltenem und erwartetem Feedback [37, 90]. Ein phasischer Anstieg der Feuerrate dopaminergener Neurone könnte einen positiven Vorhersage-Fehler kodieren, nachlassende Aktivität hingegen einen negativen [21].

Könnten diese dopaminergen Signalmuster in Verbindung mit den von uns beobachteten Netzwerken stehen? Denn einerseits beschreiben wir ein mit hochfrequenter oszillatorischer Aktivität verbundenes Netzwerk, das Kernkomponenten des Belohnungssystems beinhaltet. Humane dopaminerge Polymorphismen bedingen eine veränderte Beta-Antwort auf Belohnungen [65]. Außerdem führte im Tierversuch die optogenetische Reizung dopaminergener Neurone des ventralen tegmental Areal mit einer hohen Frequenz im Vergleich zu einer niedrigen zu einem positiv konditionierenden Effekt auf das Verhalten der Mäuse [96]. Anzumerken ist jedoch, dass mit unserem Paradigma die Verarbeitung positiver Feedback-Valenz nicht von einem (positiven) Vorhersage-Fehler getrennt werden kann.

Andererseits stellten wir ein anderes Netzwerk dar, das mit oszillatorischer Aktivität niedriger Frequenz und Arealen kognitiver Kontrolle assoziiert ist. Die Vereinbarkeit der langsamen Abläufe des tonischen Dopaminsystems mit den innerhalb von Millisekunden erfolgenden Theta-Antworten auf Feedback-Präsentation bliebe zu klären (z.B. [53]).

Distinkte Assoziationen unterschiedlicher Feedback-Charakteristika mit Subarealen des dACC

Bemerkenswerterweise ist der dACC sowohl Bestandteil des Theta-assozierten und durch negative FV aktivierten Netzwerks als auch des High-Beta-Netzwerks, das im Vergleich von hoher und niedriger FM aktiviert wurde. Dazu passend scheint der dACC aus Subnetzwerken zu bestehen, die jeweils verschiedene Feedback-Dimensionen verarbeiten [18]. Auch wir beobachteten die mit der FV- bzw. der FM-assozierte Aktivität jeweils in distinkten Arealen des dACC.

Unser Paradigma lässt jedoch keine Differenzierung der gemessenen Effekte von Vorhersage-Fehlern zu, welche wahrscheinlich die ACC-Aktivität (auch valenzunabhängig [47]) moduliert (z.B. [51, 101]). Interessanterweise zeigen intrakranielle Aufnahmen von Weiss et al. (2018) [102], dass die FV und negative Vorhersage-Fehler in Verbindung mit Theta-Aktivität womöglich räumlich-zeitlich getrennt im dACC kodiert werden.

Die FM-abhängige Aktivität könnte auf eine Beta-assozierte Top-Down-Synchronisation über die Vermittlung reiner Valenz hinaus hindeuten, indem vielmehr für den weiteren Erfolg entscheidende Signale kodiert würden [66]. Ereignisse wie hohe Gewinne oder Verluste repräsentieren möglicherweise wichtige Ereignisse, nach denen eine Strategie evaluiert und angepasst wird. Hohe Gewinne oder Verluste waren in unserem Paradigma außerdem mit hohem Risiko behaftet, wobei die vermutete Rolle des ACC als Konflikt-Kontrollpunkt hervorzuheben ist (Review: [16]; [57]).

Ein Augenmerk auf die Funktion des ACC könnte der Erforschung verschiedener Krankheitsbilder dienen [52]. Unsere Arbeitsgruppe untersuchte BPS-Patienten mit demselben Paradigma und einer EEG-ROI-Analyse [4]: Im ACC ist sowohl verminderte Theta-Aktivität nach negativem Feed-

back als auch niedrigere High-Beta-Aktivität im Vergleich von hoher mit niedriger FM feststellbar. Generell scheinen Patienten mit BPS in Glücksspiel-Aufgaben eher Optionen mit höherem Risiko zu wählen [4, 89, 98]. Passend zur postulierten frontolimbischen Dysfunktion bei der BPS [59] lässt sich spekulieren, ob bei der BPS die kontrollierende, evaluierende ACC-Funktion eingeschränkt ist. Die verminderte Theta-Aktivität im Rahmen der Feedback-Evaluation könnte dies repräsentieren [4, 98].

Auch die Pathophysiologie depressiver Erkrankungen steht möglicherweise mit der oszillatorischen Aktivität im ACC in Zusammenhang: Je höher die Theta-Aktivität des rostralen ACC zu Beginn einer randomisierten und placebokontrollierten Therapiestudie zu Depressionen, desto größer war der Therapieerfolg, auch nach der Korrektur für klinische und demografische Faktoren [81]. Diese Untersuchung schloss an eine Vielzahl weiterer Studien an (Review: [80]). Spekuliert man über den physiologischen Hintergrund dieses Theta-Signals, könnte auch hier ein eingeschränkter Kontrollmechanismus als Dysfunktion des ACC zugrunde liegen [52]. Dies könnte z.B. mit der bei Depression verminderten Tendenz in Verbindung stehen, Aufwand zum Erreichen eines Ziels zu erbringen [28].

Charakterliche Impulsivität könnte kognitive Kontrolle nach negativem Feedback verändern

Die charakterliche Impulsivität der Teilnehmer korreliert negativ mit der Theta-assozierten BOLD-Aktivität des rechten DLPFC nach negativem Feedback. Dies reiht sich in Ergebnisse vorheriger Studien ein, in denen Impulsivität ebenfalls einen Zusammenhang mit der Theta-Aktivität zeigte [4, 55, 60]. Basierend auf den oben beschriebenen Überlegungen zur Rolle der Theta-korrelierten DLPFC-Aktivität könnte stärker ausgeprägte Impulsivität zu veränderten kognitiven Prozessen folgend auf negatives Feedback führen. Die These des „Belohnungsdefizit-Syndroms“⁷ [14] können wir damit nur teilweise unterstützen, da Impulsivität in diesem Kontext eher nicht zu einer an sich dysfunktionalen Belohnungs-Wahrnehmung führt. Da wir jedoch nur normale Varianz in einer gesunden Population untersuchten, muss diese These weiter getestet werden.

Limitationen Da unsere Teilnehmer männlich und jung waren, bilden sie eine verhältnismäßig homogene Stichprobe. Die Ergebnisse sind dadurch eingeschränkt generalisierbar: Sowohl Geschlecht [55] als auch Lebensalter [43] scheinen die Prozesse der Feedback-Verarbeitung zu beeinflussen. Um die weiteren vielseitigen Aspekte dieser Vorgänge umfassend zu untersuchen, sollten zukünftig auch weitere Frequenzbereiche (z.B. Alpha [24, 88], Delta [68]) und Mechanismen (z.B. frequenzübergreifende Kopplung und Phasenkohärenz [25, 27]) ins Auge gefasst werden.

⁷Dieses Syndrom umfasst die Theorie, dass impulsive bzw. durch Abhängigkeiten geprägte psychische Störungsbilder auf einer genetisch bedingten Veränderung des dopaminergen Systems basieren. Stärkere bis pathologische Stimuli seien bei diesen Variationen notwendig, um ein suffizientes Belohnungserleben zu erreichen [14, 15].

2.5 Zusammenfassung

Die Kernkomponenten des Belohnungssystems interagieren in der Verarbeitung von belohnenden und bestrafenden Stimuli mit weiteren neuronalen Regionen. Diese Interaktion könnte oszillatorische neuronale Aktivität vermitteln. Im Rahmen monetärer Glücksspiel-Paradigmen erfüllen insbesondere Oszillationen im Theta- (4-6 Hz) bzw. High-Beta-Frequenzbereich (21-29 Hz) wichtige Funktionen in der Verarbeitung von Feedback-Reizen.

Diese Arbeit untersucht mit der Single-Trial-Methode der simultanen Elektroenzephalographie und funktionellen Magnetresonanztomographie, welche neuronalen Netzwerke in der Verarbeitung von Feedback-Stimuli einer Glücksspiel-Aufgabe bei gesunden männlichen Probanden aktiv sind:

Die gekoppelte Analyse stellte separate, mit unterschiedlicher Feedback-Valenz assoziierte Netzwerke dar, die jeweils Regionen mit verschiedenen Funktionen umfassen: Nach negativem Feedback wurde ein Theta-assoziertes frontoparietales Netzwerks aktiviert (z.B. anteriorer cingulärer Cortex). Die charakterliche Impulsivität der Teilnehmer modulierte dessen Aktivität teilweise. High-Beta-assoziert und folgend auf positives Feedback hingegen zeigte sich die Aktivierung eines primär subkortikalen Netzwerks (z.B. ventrales Striatum), das Kernareale des Belohnungssystems beinhaltet. In die Verarbeitung von Feedback-Reizen mit unterschiedlichen Eigenschaften sind diesen Ergebnissen nach getrennte Netzwerke involviert, deren interne Synchronisation frequenzspezifisch erfolgt.

The neuronal reward system's core components interact with several cortical and subcortical regions when processing feedback. Their interaction could be mediated by oscillatory neuronal activity. During feedback-processing in gambling paradigms, high-beta (21-29 Hz) and theta (4-6 Hz) oscillatory neuronal activity have been reported to be of relevance.

We investigated which neuronal networks process feedback stimuli of different properties in healthy male participants performing a two-choice gambling task while being examined by simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging (EEG-fMRI).

Two separate networks revealed by single-trial coupling analyses of EEG-fMRI-data were distinctly associated with feedback-valence: Upon negative feedback a theta-associated frontoparietal network was activated (e.g. anterior cingulate cortex). The participants' trait impulsivity partly modulated its activity. On the other hand, a high-beta-associated network following positive feedback mainly comprised subcortical areas (e.g. ventral striatum). Our findings suggest that distinct networks are involved in processing feedback of different properties. Their respective interaction could be mediated by synchronized oscillatory activity of different frequency.

Abkürzungsverzeichnis

ACC Anteriorer Cingulärer Cortex. 1, 2, 5, 6, 8–10

BIS Barratt Impulsiveness Scale. 3, 5

BIS-A BIS-Subskala: Attention. 3, 6

BIS-NP BIS-Subskala: Non-Planning. 3, 6

BOLD Blood-Oxygen-Level-Dependent (Blut-Sauerstoff-Gehalt-Abhängig). III, 2–5, 10

BPS Borderline Persönlichkeitsstörung. 1, 9, 10

dACC Dorsaler Anteriorer Cingulärer Cortex. 5–9

DLPFC Dorsolateraler Präfrontaler Cortex. 2, 6–8, 10

EEG Elektroenzephalographie. 1–5, 7, 9

EEG-fMRT EEG-informierte fMRT. III, 2, 3, 6, 7

FDR Falscherkennungsrate (False Detection Rate). 4, 5

FM Feedback-Magnitude. 2, 4–6, 9, 10

fMRT Funktionelle Magnetresonanztomographie. 2–5

FOV Sichtfeld (Field-of-View). 3

FRN Feedback-Related Negativity (Feedback-abhängige Negativität). 2

FV Feedback-Valenz. 2, 4–6, 9

GLM Generalisiertes Lineares Modell. 4, 5

PFC Präfrontaler Cortex. 1, 6, 7

ROI Region-of-Interest. 5, 9

TE Echozeit (Echo Time). 3

TR Pulswiederholzeit (Repetition Time). 3

Literaturverzeichnis

- [1] Rodolfo Abreu, Alberto Leal, and Patrícia Figueiredo. EEG-Informed fMRI: A Review of Data Analysis Methods. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12(February):1–23, 2018. doi: 10.3389/fnhum.2018.00029.
- [2] Philip J. Allen, Oliver Josephs, and Robert Turner. A Method for Removing Imaging Artifact from Continuous EEG Recorded during Functional MRI. *NeuroImage*, 12:230–239, 2000. doi: 10.1006/nimg.2000.0599.
- [3] L. Alloy, T. Olino, R. Freed, and R. Nusslock. Role of Reward Sensitivity and Processing in Major Depressive and Bipolar Spectrum Disorders. *Behavioral Therapy*, 47(5):600–621, 2016. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.009.Blood.
- [4] C. Andreou, J. Kleinert, S. Steinmann, U. Fuger, G. Leicht, and C. Mulert. Oscillatory responses to reward processing in borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 2975(November):1–12, 2015. doi: 10.3109/15622975.2015.1054880.
- [5] C. Andreou, H. Frielinghaus, J. Rauh, M. Mußmann, S. Vauth, P. Braun, G. Leicht, and C. Mulert. Theta and high-beta networks for feedback processing: A simultaneous EEG-fMRI study in healthy male subjects. *Translational Psychiatry*, 7(1):e1016–8, 2017. doi: 10.1038/tp.2016.287.
- [6] O. Arthurs and S. Boniface. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends in Cognitive Sciences*, 25(1):27–31, 2002.
- [7] S. M. Assadi, M. Yucel, and C. Pantelis. Dopamine modulates neural networks involved in effort-based decision-making. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(3):383–393, 2009. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.010.
- [8] N. Axmacher, M. X. Cohen, J. Fell, S. Haupt, M. Dümpelmann, C. E. Elger, T. Schlaepfer, D. Lenartz, V. Sturm, and C. Ranganath. Intracranial EEG Correlates of Expectancy and Memory Formation in the Human Hippocampus and Nucleus Accumbens. *Neuron*, 65(4):541–549, 2010. doi: 10.1016/j.neuron.2010.02.006.
- [9] Mark G Baxter and Elisabeth A Murray. The Amygdala and Reward. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(July):563–573, 2002. doi: 10.1038/nrn875.
- [10] Michael P I Becker, Alexander M Nitsch, Wolfgang H R Miltner, and Thomas Straube. A single-trial estimation of the feedback-related negativity and its relation to BOLD responses in a time-estimation task. *The Journal of Neuroscience*, 34(8):3005–12, 2014. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3684-13.2014.
- [11] Y. Benjamini and Y. Hochberg. Controlling the false discovery rate - a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Statist Soc B*, 57:289–300, 1995.
- [12] H. Berger. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 97(6):6–26, 1932. doi: https://doi.org/10.1007/BF01815532.
- [13] R. M. Bilder, J. Volavka, H. M. Lachman, and A. A. Grace. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29(11):1943–1961, 2004. doi: 10.1038/sj.npp.1300542.
- [14] K. Blum, J. G. Cull, E. R Braverman, and D. E. Comings. Reward Deficiency Syndrome. *American Scientist*, 64(2): 132–145, 1996.
- [15] Kenneth Blum, Marjorie C. Gondré-Lewis, David Baron, Panayotis K. Thanos, Eric R. Braverman, Jennifer Neary, Igor Elman, and Rajendra D. Badgaiyan. Introducing Precision Addiction Management of Reward Deficiency Syndrome, the Construct That Underpins All Addictive Behaviors. *Frontiers in Psychiatry*, 9(November):548, 2018. doi: 10.3389/fpsy.2018.00548.
- [16] Matthew M. Botvinick, Jonathan D. Cohen, and Cameron S. Carter. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12):539–546, 2004. doi: 10.1016/j.tics.2004.10.003.
- [17] Andrea Brovelli, Mingzhou Ding, Anders Ledberg, Yonghong Chen, Steven L Bressler, Nancy J Kopell, Andrea Brovelli, Mingzhou Ding, Anders Ledberg, Yonghong Chen, Richard Nakamura, and Steven L Bressler. Beta Oscillations in a Large-Scale Sensorimotor Cortical Network : Directional Influences Revealed by Granger Causality Linked references are available on JSTOR for this article : Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network : Directio. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(26):9849–9854, 2004.
- [18] G. Bush, B. A. Vogt, J. Holmes, A. M. Dale, D. Greve, M. A. Jenike, and B. R. Rosen. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(1):523–528, 2002. doi: 10.1073/pnas.012470999.

- [19] G. Buzsáki and A. Draguhn. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679):1926–1929, 2004. doi: 10.1126/science.1099745.
- [20] James F. Cavanagh and Michael J. Frank. Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(8):414–421, 2014. doi: 10.1016/j.tics.2014.04.012.
- [21] Chun Yun Chang, Guillem R. Esber, Yasmin Marrero-Garcia, Hau Jie Yau, Antonello Bonci, and Geoffrey Schoenbaum. Brief optogenetic inhibition of dopamine neurons mimics endogenous negative reward prediction errors. *Nature Neuroscience*, 19(1):111–116, 2016. doi: 10.1038/nn.4191.
- [22] Gregory J. Christie and Matthew S. Tata. Right frontal cortex generates reward-related theta-band oscillatory activity. *NeuroImage*, 48(2):415–422, 2009. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.076.
- [23] M. X. Cohen, C. E. Elger, and C. Ranganath. Reward expectation modulates feedback-related negativity and EEG spectra. *Neuroimage*, 35(2):968–978, 2007. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.056.
- [24] M. X. Cohen, C. E. Elger, and J. Fell. Oscillatory Activity and Phase–Amplitude Coupling in the Human Medial Frontal Cortex during Decision Making. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(2):390–402, 2008. doi: 10.1162/jocn.2008.21020.
- [25] M X Cohen, N Axmacher, D Lenartz, C E Elger, V Sturm, and T E Schlaepfer. Good vibrations: cross-frequency coupling in the human nucleus accumbens during reward processing. *J Cogn Neurosci*, 21(5):875–889, 2009. doi: 10.1162/jocn.2009.21062.
- [26] M. X. Cohen, K. Wilmes, and I. van de Vijver. Cortical electrophysiological network dynamics of feedback learning. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(12):558–566, 2011. doi: 10.1016/j.tics.2011.10.004.
- [27] Michael X. Cohen and James F. Cavanagh. Single-trial regression elucidates the role of prefrontal theta oscillations in response conflict. *Frontiers in Psychology*, 2(FEB):1–12, 2011. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00030.
- [28] R. Cohen, I.L. Lohr, R. Paul, and R. Boland. Impairments of Attention and Effort Among Patients With Major Affective Disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 13(3):385–395, 2001. doi: 10.1177/0011000011429831.
- [29] R. M. Costa. Plastic corticostriatal circuits for action learning: what’s dopamine got to do with it? *Ann N Y Acad Sci*, 1104:172–191, 2007. doi: 10.1196/annals.1390.015.
- [30] Hugo D. Critchley, Joey Tang, Daniel Glaser, Brian Butterworth, and Raymond J. Dolan. Anterior cingulate activity during error and autonomic response. *NeuroImage*, 27(4):885–895, 2005. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.05.047.
- [31] E. A. Crone, C. Wendelken, S. E. Donohue, and S. A. Bunge. Neural evidence for dissociable components of task-switching. *Cereb Cortex*, 16(4):475–486, 2006. doi: 10.1093/cercor/bhi127.
- [32] Juliet Y Davidow, Karin Foerde, Adriana Galván, and Daphna Shohamy. An Upside to Reward Sensitivity: The Hippocampus Supports Enhanced Reinforcement Learning in Adolescence. *Neuron*, 92:93–99, 2016. doi: 10.1016/j.neuron.2016.08.031.
- [33] R. L. DeLaPaz. Echo-Planar Imaging. *Radiographics*, 14(5):1045–1058, 1994. doi: 10.1016/B978-0-12-397025-1.00006-3.
- [34] Şükürü Barış Demiral, Simon Golosheykin, and Andrey P. Anokhin. Genetic influences on functional connectivity associated with feedback processing and prediction error: Phase coupling of theta-band oscillations in twins. *International Journal of Psychophysiology*, 115:133–141, 2017. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.12.013.
- [35] Felix Duecker, Teresa Schuhmann, Nina Bien, Christianne Jacobs, and Alexander T Sack. Moving Beyond Attentional Biases: Shifting the Interhemispheric Balance between Left and Right Posterior Parietal Cortex Modulates Attentional Control Processes. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29(7):1267–1278, 2017. doi: 10.1162/jocn_a_01119.
- [36] Kate Ergo, Esther De Loof, Clio Janssens, and Tom Verguts. Oscillatory signatures of reward prediction errors in declarative learning. *NeuroImage*, 186(September 2018):137–145, 2019. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.10.083.
- [37] Neir Eshel, Michael Bukwich, Vinod Rao, Vivian Hemmelder, Ju Tian, and Naoshige Uchida. Arithmetic and local circuitry underlying dopamine prediction errors. *Nature*, 525(7568):243–246, 2015. doi: 10.1038/nature14855.
- [38] D. Foti, A. Weinberg, J. Dien, and G. Hajcak. Event-related potential activity in the basal ganglia differentiates rewards from nonrewards: temporospatial principal com-

- ponents analysis and source localization of the feedback negativity. *Hum Brain Mapp*, 32(12):2207–2216, 2011. doi: 10.1002/hbm.21182.
- [39] E. Fouragnan, C. Retzler, K. Mullinger, and M. G. Philiastides. Two spatiotemporally distinct value systems shape reward-based learning in the human brain. *Nat Commun*, 6: 8107, 2015. doi: 10.1038/ncomms9107.
- [40] W. J. Gehring and A. R. Willoughby. The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science*, 295(5563):2279–2282, 2002. doi: 10.1126/science.1066893295/5563/2279[pii].
- [41] A. A. Grace and B. S. Bunney. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons-3. Evidence for electrotonic coupling. *Neuroscience*, 10(2), 1983. doi: 10.1016/0306-4522(83)90137-9.
- [42] R. Grech, T. Cassar, J. Muscat, K. P. Camilleri, S. G. Fabri, M. Zervakis, P. Xanthopoulos, V. Sakkalis, and B. Vanrumste. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5:1–33, 2008. doi: 10.1186/1743-0003-5-25.
- [43] J. Grose-Fifer, R. Migliaccio, and T. M. Zottoli. Feedback processing in adolescence: an event-related potential study of age and gender differences. *Dev Neurosci*, 36(3-4):228–238, 2014. doi: 10.1159/000358917.
- [44] S. N. Haber and B. Knutson. The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1):1–23, 2010. doi: 10.1038/npp.2009.129.
- [45] A. HajiHosseini and C. B. Holroyd. Reward feedback stimuli elicit high-beta EEG oscillations in human dorsolateral prefrontal cortex. *Sci Rep*, 5:13021, 2015. doi: 10.1038/srep13021.
- [46] A. HajiHosseini, A. Rodríguez-Fornells, and J. Marco-Pallarés. The role of beta-gamma oscillations in unexpected rewards processing. *NeuroImage*, 60(3):1678–1685, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.125.
- [47] T. U. Hauser, R. Iannaccone, P. Stampfli, R. Drechsler, D. Brandeis, S. Walitza, and S. Brem. The feedback-related negativity (FRN) revisited: new insights into the localization, meaning and network organization. *Neuroimage*, 84:159–168, 2014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.028.
- [48] J. F. Hipp, D. J. Hawellek, M. Corbetta, M. Siegel, and A. K. Engel. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nat Neurosci*, 15(6):884–890, 2012. doi: 10.1038/nn.3101.
- [49] Sven Hoffmann, Franziska Labrenz, Maria Themann, Edmund Wascher, and Christian Beste. Crosslinking EEG time-frequency decomposition and fMRI in error monitoring. *Brain Structure and Function*, 219(2):595–605, 2014. doi: 10.1007/s00429-013-0521-y.
- [50] C. B. Holroyd and N. Yeung. Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2):122–128, 2012. doi: 10.1016/j.tics.2011.12.008.
- [51] CB Holroyd and MG Coles. The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, 109(4):679–709, 2002. doi: 10.1037//0033-295X.109.4.679.
- [52] Clay B. Holroyd and Akina Umemoto. The Research Domain Criteria Framework: The Case for Anterior Cingulate Cortex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 71:418–443, 2016. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.021.
- [53] G. Jocham and M. Ullsperger. Neuropharmacology of performance monitoring. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(1):48–60, 2009. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.08.011.
- [54] M. Jueptner and C. Weiller. Does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity?—Implications for PET and fMRI. *NeuroImage*, 2(2):148–156, 1995. doi: 10.1006/nimg.1995.1017.
- [55] C. Kamarajan, M. Rangaswamy, D. B. Chorlian, N. Manz, Y. Tang, A. K. Pandey, B. N. Roopesh, A. T. Stimus, and B. Porjesz. Theta oscillations during the processing of monetary loss and gain: a perspective on gender and impulsivity. *Brain Res*, 1235:45–62, 2008. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.051.
- [56] R. Keiflin and P. H. Janak. Dopamine Prediction Errors in Reward Learning and Addiction: From Theory to Neural Circuitry. *Neuron*, 88(2):247–263, 2015. doi: 10.1016/j.neuron.2015.08.037.
- [57] J. G. Kerns, J. D. Cohen, A. W. MacDonald, R. Y. Cho, V. A. Stenger, and C. S. Carter. Anterior Cingulate Conflict Monitoring and Adjustments in Control. *Science*, 303(5660): 1023–1026, 2004. doi: 10.1126/science.1089910.

- [58] G. F. Koob and N. D. Volkow. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1):217–238, 2010. doi: 10.1038/npp.2009.110.
- [59] F Leichsenring, E Leibling, J Kruse, AS New, and F Leweke. Borderline Personality Disorder. *Lancet*, 377:74–84, 2011. doi: doi:10.1016/S0140-6736(10)61422-5.
- [60] G. Leicht, S. Troschütz, C. Andreou, E. Karamatskos, M. Ertl, D. Naber, and C. Mulert. Relationship between oscillatory neuronal activity during reward processing and trait impulsivity and sensation seeking. *PLoS ONE*, 8(12):1–8, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0083414.
- [61] C. D. Luft. Learning from feedback: the neural mechanisms of feedback processing facilitating better performance. *Behav Brain Res*, 261:356–368, 2014. doi: 10.1016/j.bbr.2013.12.043.
- [62] C. D. Luft, G. Nolte, and J. Bhattacharya. High-learners present larger mid-frontal theta power and connectivity in response to incorrect performance feedback. *J Neurosci*, 33(5):2029–2038, 2013. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2565-12.2013.
- [63] P. Luu and D. M. Tucker. Regulating action: Alternating activation of midline frontal and motor cortical networks. *Clinical Neurophysiology*, 112(7):1295–1306, 2001. doi: 10.1016/S1388-2457(01)00559-4.
- [64] J. Marco-Pallarés, D. Cucurell, T. Cunillera, R. Garcia, A. Andres-Pueyo, T. F. Munte, and A. Rodriguez-Fornells. Human oscillatory activity associated to reward processing in a gambling task. *Neuropsychologia*, 46(1):241–248, 2008. doi: S0028-3932(07)00266-7[pil]10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.016.
- [65] J. Marco-Pallarés, D. Cucurell, T. Cunillera, U. M. Krämer, E. Càmarà, W. Nager, P. Bauer, R. Schüle, L. Schöls, T. F. Münte, and A. Rodriguez-Fornells. Genetic Variability in the Dopamine System (Dopamine Receptor D4, Catechol-O-Methyltransferase) Modulates Neurophysiological Responses to Gains and Losses. *Biological Psychiatry*, 66(2):154–161, 2009. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.01.006.
- [66] J. Marco-Pallarés, T. F. Munte, and A. Rodriguez-Fornells. The role of high-frequency oscillatory activity in reward processing and learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 49:1–7, 2015. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.014.
- [67] E. Mas-Herrero, P. Ripollés, A. HajiHosseini, A. Rodríguez-Fornells, and J. Marco-Pallarés. Beta oscillations and reward processing: Coupling oscillatory activity and hemodynamic responses. *NeuroImage*, 119:13–19, 2015. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.095.
- [68] Hiroaki Masaki, Takahiro Hirao, Yuya Maruo, Dan Foti, and Greg Hajcak. Feedback-related electroencephalogram oscillations of athletes with high and low sports anxiety. *Frontiers in Psychology*, 9(AUG):1–9, 2018. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01420.
- [69] E. K. Miller and J. D. Cohen. An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu Rev Neurosci*, 24:167–202, 2001. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167.
- [70] A. A. Moustafa and M. A. Gluck. A neurocomputational model of dopamine and prefrontal-striatal interactions during multicue category learning by Parkinson patients. *J Cogn Neurosci*, 23(1):151–167, 2011. doi: 10.1162/jocn.2010.21420.
- [71] C. Mulert, L. Jäger, R. Schmitt, P. Bussfeld, O. Pogarell, H. J. Möller, G. Juckel, and U. Hegerl. Integration of fMRI and simultaneous EEG: Towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *NeuroImage*, 22(1):83–94, 2004. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.051.
- [72] C. Mulert, G. Leicht, P. Hepp, V. Kirsch, S. Karch, O. Pogarell, M. Reiser, U. Hegerl, L. Jäger, H. J. Moller, and R. W. McCarley. Single-trial coupling of the gamma-band response and the corresponding BOLD signal. *NeuroImage*, 49(3):2238–47, 2010. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.058.
- [73] J. A. Nelder and R. W. M. Wedderburn. Generalized Linear Models. *Journal of the Royal Statistical Society*, 135:370–384, 1972. doi: 10.1002/jia.2.25041.
- [74] R K Niazy, C F Beckmann, G D Iannetti, J M Brady, and S M Smith. Removal of FMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets. *NeuroImage*, 28:720–737, 2005. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.067.
- [75] J Olds and P Milner. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of comparative and physiological psychology*, 47:419–427, 1954. doi: 10.1037/h0058775.
- [76] C. Paret, C. Jennen-Steinmetz, and C. Schmahl. Disadvantageous decision-making in borderline personality disorder.

- der: Partial support from a meta-analytic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 72:301–309, 2017. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.019.
- [77] J. H. Patton, M. S. Stanford, and E. S. Barratt. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, 51(6):768–774, 1995.
- [78] K. Pearson. Note on Regression and Inheritance in the Case of Two Parents. *Proceedings of the Royal Society of London*, 58:240–242, 1895.
- [79] D. A. Pizzagalli. *Depression, Stress, and Anhedonia: Toward a Synthesis and Integrated Model*. Number 10. 2014. doi: 10.1177/1545968312461716.Muscle.
- [80] Diego A. Pizzagalli. Frontocingulate dysfunction in depression: Toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 36(1):183–206, 2011. doi: 10.1038/npp.2010.166.
- [81] Diego A. Pizzagalli, Christian A. Webb, Daniel G. Dillon, Craig E. Tenke, Jürgen Kayser, Franziska Goer, Maurizio Fava, Patrick McGrath, Myrna Weissman, Ramin Parsey, Phil Adams, Joseph Trombello, Crystal Cooper, Patricia Deldin, María A. Oquendo, Melvin G. McInnis, Thomas Carmody, Gerard Bruder, and Madhukar H. Trivedi. Pretreatment rostral anterior cingulate cortex theta activity in relation to symptom improvement in depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 75(6):547–554, 2018. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0252.
- [82] R. A. Poldrack. Region of interest analysis for fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(1):67–70, 2007. doi: 10.1093/scan/nsm006.
- [83] Greg Hajcak Proudfit. The reward positivity: From basic research on reward to a biomarker for depression. *Psychophysiology*, 52(4):449–459, 2015. doi: 10.1111/psyp.12370.
- [84] M. Pujara and M. Koenigs. Mechanisms of reward circuit dysfunction in psychiatric illness: prefrontal-striatal interactions. *Neuroscientist*, 20(1):82–95, 2014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.045.The.
- [85] José J.F. Ribas-Fernandes, Alec Solway, Carlos Diuk, Joseph T. McGuire, Andrew G. Barto, Yael Niv, and Matthew M. Botvinick. A Neural Signature of Hierarchical Reinforcement Learning. *Neuron*, 71(2):370–379, 2011. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.042.
- [86] Petra Ritter, Robert Becker, Frank Freyer, and Arno Villringer. EEG Quality: The Image Acquisition Artefact. In C. Mulert and L. Lemieux, editors, *EEG - fMRI Physiological Basis, Technique, and Applications*, pages 153–171. 2010. doi: 10.1007/978-3-540-87919-0.
- [87] T. W. Robbins, K. D. Ersche, and B. J. Everitt. Drug addiction and the memory systems of the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141:1–21, 2008. doi: 10.1080/13658816.2018.1472267.
- [88] Paul Alexander Schauer, Jonas Rauh, Gregor Leicht, Christina Andreou, and Christoph Mulert. Altered Oscillatory Responses to Feedback in Borderline Personality Disorder are Linked to Symptom Severity. *Brain Topography*, 0(0):0, 2019. doi: 10.1007/s10548-019-00700-4.
- [89] B. Schuermann, N. Kathmann, C. Stiglmayr, B. Renneberg, and T. Endrass. Impaired decision making and feedback evaluation in borderline personality disorder. *Psychological medicine*, 41:1917–1927, 2011. doi: 10.1017/S003329171000262X.
- [90] W. Schultz. Reward Prediction Error. *Current Biology*, 27(10):R369–R371, 2017. doi: https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.064.
- [91] S. R. Sesack and A. A. Grace. Cortico-basal ganglia reward network: Microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*, 35(1):27–47, 2010. doi: 10.1038/npp.2009.93.
- [92] M. H. Sohn, S. Ursu, J. R. Anderson, V. A. Stenger, and C. S. Carter. The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(24):13448–13453, 2000. doi: 10.1073/pnas.240460497.
- [93] Clara Kwon Starkweather, Benedicte M. Babayan, Naoshige Uchida, and Samuel J. Gershman. Dopamine reward prediction errors reflect hidden-state inference across time. *Nature Neuroscience*, 20(4):581–589, 2017. doi: 10.1038/nn.4520.
- [94] WR Stauffer. The biological and behavioral computations that influence dopamine responses. *Current Opinion in Neurobiology*, 49:123–131, 2018.
- [95] Elizabeth E. Steinberg, Ronald Keiflin, Josiah R. Boivin, Ilana B. Witten, Karl Deisseroth, and Patricia H. Janak. A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nature Neuroscience*, 16(7):966–973, 2013. doi: 10.1038/nn.3413.

- [96] H. Tsai, F. Zhang, A. Adamantidis, G. D. Stuber, A. Bonci, L. de Lecea, and K. Deisseroth. Phasic Firing in Dopaminergic Neurons Is Sufficient for Behavioral Conditioning. *Science*, 324(May):1080–1084, 2009. doi: 10.1126/science.1168878.
- [97] Jose Antonio Urigüen and Begoña Garcia-Zapirain. EEG-artifact removal - state-of-the-art and guidelines. *Journal of Neural Engineering*, 12(3):31001, apr 2015. doi: 10.1088/1741-2560/12/3/031001.
- [98] Daniel Vega, Àngel Soto, Julià L. Amengual, Joan Ribas, Rafael Torrubia, Antoni Rodríguez-Fornells, and Josep Marco-Pallarés. Negative reward expectations in Borderline Personality Disorder patients: Neurophysiological evidence. *Biological Psychology*, 94(2):388–396, 2013. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.08.002.
- [99] B. von Helversen, L. Karlsson, B. Rasch, and J. Rieskamp. Neural substrates of similarity and rule-based strategies in judgment. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(October):1–13, 2014. doi: 10.3389/fnhum.2014.00809.
- [100] T.D. Wager, J. Jonides, and S. Reading. Neuroimaging studies of shifting attention: A meta-analysis. *NeuroImage*, 22(4):1679–1693, 2004. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.052.
- [101] Matthew M Walsh and John R Anderson. Learning from experience: Event-related potential correlates of reward processing, neural adaptation, and behavioral choice. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(8):1870–1884, 2012. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.05.008.Learning.
- [102] Alexander R. Weiss, Martin J. Gillies, Marios G. Philiastides, Matthew A. Apps, Miles A. Whittington, James J. FitzGerald, Sandra G. Boccard, Tipu Z. Aziz, and Alexander L. Green. Dorsal Anterior Cingulate Cortices Differentially Lateralize Prediction Errors and Outcome Valence in a Decision-Making Task. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12(May):1–15, 2018. doi: 10.3389/fnhum.2018.00203.
- [103] Baltazar Zavala, Huiling Tan, Keyoumars Ashkan, Thomas Foltynie, Patricia Limousin, Ludvic Zrinzo, Kareem Zaghoul, and Peter Brown. Human subthalamic nucleus-medial frontal cortex theta phase coherence is involved in conflict and error related cortical monitoring. *NeuroImage*, 137:178–187, 2016. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.031.
- [104] Baltazar Zavala, Anthony Jang, Michael Trotta, Codrin I Lungu, Peter Brown, and Kareem A Zaghoul. Cognitive control involves theta power within trials and beta power across trials in the prefrontal-subthalamic network. *Brain - A Journal of Neurology*, 141:3361–3376, 2018. doi: 10.1093/brain/awy266.
- [105] Hang Zeng, Ralph Weidner, Gereon R. Fink, and Qi Chen. Neural correlates underlying the attentional spotlight in human parietal cortex independent of task difficulty. *Human Brain Mapping*, 38(10):4996–5018, 2017. doi: 10.1002/hbm.23709.

3 Erklärung des Eigenanteils

Ich begann meine Arbeit als Doktorandin in diesem Projekt im Forschungsbereich Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des UKE kurz vor dem Start der Datenerhebung. So konnte ich den letzten Schritten der Vorbereitung für die Messungen beiwohnen. Ich war mit der Organisation der Test-Messungen am MRT des Instituts für systemische Neurowissenschaften (UKE) betraut und habe dabei mitgewirkt, die letzten Entscheidungen über spezifische technische Einstellungen und Abläufe zu treffen. Supervidiert von Frau PD Dr. med. Christina Andreou erstellte ich das Laborprotokoll. Ich war selbstständig für die Organisation und Durchführung der Datenerhebung zuständig: Dies beinhaltete die Rekrutierung der Probanden aus dem studentischen Kreis der Universität Hamburg mit Hilfe des schwarzen Bretts und Internet-Portalen, die Koordination der Termine am MRT des Instituts für Systemische Neurowissenschaften (UKE), sowie die Organisation der notwendigen Aufklärungen über die Risiken einer MR-Untersuchung, die in den meisten Fällen von Christina Andreou durchgeführt wurden. Alle Messungen (Zeitumfang etwa 5 h pro Messung) führte ich durch. Tatkräftige Unterstützung erhielt ich dabei von den fähigen MTRAs und meinen Doktoranden-Kollegen, Marius Mußmann, Jonas Rauh, Platon Braun und Sebastian Vauth, da der große technische Aufwand der kombinierten EEG-fMRT-Sitzung nicht ohne Hilfe in angemessener Zeit zu bewältigen war. An der gesamten Planung und wissenschaftlichen Durchführung des Projekts waren Herr Prof. Dr. med. Christoph Mulert und Herr PD Dr. med. Gregor Leicht beteiligt.

Ich arbeitete mich mit der Hilfe von Christina Andreou und Jonas Rauh in den *Brain Vision Analyzer* ein. Nachdem unter Supervision durch Christina Andreou die endgültigen Schritte zur Vorverarbeitung der EEG-Daten ausgewählt waren, setzte ich diese über einen längeren, intensiven Zeitraum um. Auch die Eingabe der demografischen- und Persönlichkeitsfragebögen war meine Aufgabe. Ich führte die Zeit-Frequenz-Dekompositionen- und -Analysen aus und exportierte die Peak-Daten, damit diese für die gemeinsam durchgeführte Kopplungsanalyse in das von Christina Andreou erstellte Skript (SPM) unter ihrer Supervision eingebracht werden konnten.

Zur Erweiterung unserer Messtermine hielt ich erfolgreich den hierfür begründenden Vortrag vor den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Instituts für Systemische Neurowissenschaften.

Die Publikation verfassten Christina Andreou und ich gemeinsam.

Kurz vor der Zusage zur Veröffentlichung präsentierte ich die Arbeit mit einem Poster auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde in Berlin im November 2016.

4 Danksagung

Ich möchte mich bei all jenen bedanken, die mich im Rahmen meiner Promotion ausgebildet, betreut, unterstützt, begleitet und motiviert haben.

Meinem Dokovater, Herrn Prof. Dr. med. Christoph Mulert, danke ich für die Betreuung unseres Projekts und dafür, dass er diese Promotion möglich gemacht hat. Ich danke insbesondere Frau PD Dr. med. Christina Andreou für ihre zuverlässige Betreuung und für alles, das ich von ihr lernen durfte. Ihren Fokus, ihre Ausdauer und Gründlichkeit möchte ich mir stets zum Vorbild nehmen. Herrn PD Dr. med. Gregor Leicht möchte ich dafür danken, dass seine Tür buchstäblich immer offen gewesen ist und er mit Rat und Tat zur Seite stand. Allen Kolleginnen und Kollegen im Forschungsbereich Bildgebung möchte ich für die gute Zusammenarbeit und das freundliche Miteinander danken.

Besonders danke ich allen Doktoranden-Kollegen, die mich bei den Messungen unterstützt haben und mit denen die langen Stunden am Scanner oder am PC im W37-Keller unterhaltsam wurden. Jonas Rauh danke ich sehr für die zahlreichen Einführungen, Erklärungen und Hilfestellungen. Marius Mußmann insbesondere für die häufige und tatkräftige Messunterstützung. Auch den fähigen und herzlichen Katrin Bergholz und Kathrin Wendt möchte ich für die unentbehrliche Assistenz während der Messungen danken. Mein Dank gilt auch all unseren Teilnehmern, die viel Durchhaltevermögen zeigen mussten.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für all ihre Unterstützung.

Bendix Sältz danke ich für unseren gemeinsamen Weg. Und für einfach alles.

5 Lebenslauf

6 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: