

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Univ.- Prof. Dr.  
Jürgen Gallinat

## **Modulation der effektiven Konnektivität zwischen dem dorsalen anterioren cingulären Cortex (dACC) und den bilateralen auditorischen Cortexen durch die manuelle Antwort-Auswahl**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Arasch Mostauli  
aus Kabul

Hamburg 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.01.2022**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Stefanie Brassen**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christoph Mulert**

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1 Der dorsale ACC – ein historischer Umriss.....	6
1.2 Anatomie des dACC.....	8
1.3 Funktionen des dACC .....	9
1.3.1 Fehler-Monitor .....	9
1.3.2 dACC als Konflikt-Monitor .....	11
1.3.3 Der Erwartungswert der Kontrolle - EVC (expected value of control).....	13
1.3.3.1 Monitoring.....	15
1.3.3.2 Spezifikation .....	15
1.3.3.3 Regulation.....	15
1.4 Die Rolle des dACC im Rahmen psychischer Störungen .....	16
1.5 Der dACC als Teil verschiedener Funktionsnetzwerke .....	17
1.5.1 Das Netzwerk für belohnungsbasiertes Lernen .....	17
1.5.2 Das Schmerz-Netzwerk.....	17
1.5.3 Das Aufmerksamkeitsnetzwerk .....	18
1.5.4 Das Temporocinguläre Netzwerk.....	18
1.5.4.1 Akustische Halluzinationen.....	18
1.5.4.1 Aufmerksamkeitsprozesse.....	19
1.6 Fragestellung und Hypothese .....	22
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
2.1 Statistical Parametric Mapping (SPM).....	24
2.2 Präprozessierung.....	25
2.2.1 Bewegungskorrektur.....	25
2.2.2 Ko-Registrierung .....	26
2.2.3 Normalisierung .....	26
2.2.4 Räumliche Glättung (Smoothing) .....	27
2.3 Statistische Analyse.....	27
2.3.1 Das Allgemeine Lineare Modell .....	27

2.3.2	Die Anwendung des ALM in SPM.....	28
2.3.3	Multiple Vergleiche.....	32
2.3.4	Dynamic Causal Modelling – Einführung.....	33
2.3.5	Parametric Empirical Bayes .....	38
2.4	Ethik .....	39
2.5	Probanden .....	40
2.6	Paradigma.....	40
2.7	MRT-Aufzeichnung.....	40
2.8	Präprozessierung.....	41
2.9	Statistische Aktivierungsanalyse.....	41
2.10	DCM-Analyse .....	44
2.11	ROI-Definition .....	44
2.12	Modell-Spezifikation .....	44
2.13	PEB-Analyse .....	46
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>49</b>
3.1	Verhaltensdaten .....	49
3.2	BOLD-Aktivierungen.....	51
3.2.1	Auditory vs. Baseline-Kontrast .....	51
3.2.2	Response vs. No-response Kontrast.....	53
3.3	DCM-Analyse .....	57
3.3.1	Endogene Konnektivität .....	57
3.3.2	Modulation der endogenen Konnektivität .....	59
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>64</b>
4.1	BOLD-Aktivierungen.....	64
4.2	Konnektivitätsanalyse - Gruppeneffekt durch manuelle Antwortauswahl.....	65
4.2.1	Fehlerrate .....	68
4.3	Limitationen und Ausblick .....	69
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>Summary .....</b>	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>75</b>

<b>8 Anhang</b> .....	<b>86</b>
<b>8.1 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>86</b>
<b>8.2 Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>88</b>
<b>9 Lebenslauf</b> .....	<b>90</b>
<b>10 Danksagung</b> .....	<b>91</b>
<b>11 Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>92</b>

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Der dorsale ACC – ein historischer Umriss

Spekulationen über die Funktionen des anterioren cingulären Cortex (ACC) reichen zurück bis in die Anfänge der Neurowissenschaften. Paul Broca, der durch die Lokalisierung des nach ihm benannten Sprachareals als einer der Begründer dieser Wissenschaft gilt (Code 1995; Gasquoine 2013), beschrieb den ACC als Teil des „großen limbischen Lappens“, den er dem olfaktorischen Cortex und somit dem Geruchssinn zuordnete (Finger 2001). Etwa ein halbes Jahrhundert später wurde der cinguläre Cortex von James Papez als Teil eines Neuronenkreises definiert, dem er eine maßgebliche Rolle bei der Regulation von Emotionen zusprach (PAPEZ 1937). Diese Hypothese wurde in den darauf folgenden Jahrzehnten, insbesondere durch Läsions-Studien, weiter gestützt (Bush et al. 2000). Die hierbei untersuchten Läsionen waren zumeist nicht die Folge von Durchblutungsstörungen oder Blutungsereignissen im Bereich des cingulären Cortex, sondern das Ergebnis von gezielten psychochirurgischen Eingriffen, insbesondere der bilateralen Cingulotomie. Diese Prozedur wurde erstmals in den Fünfzigerjahren des 20. Jahrhunderts durchgeführt; in der Hoffnung, therapieresistente psychiatrische Symptome zu lindern ohne gleichzeitig die einschneidenden Veränderungen der Persönlichkeit hervorzurufen, die mit den damals üblicherweise durchgeführten präfrontalen Lobotomien einhergingen (LEWIN 1961). Diese Überlegungen stützten sich auf Tierstudien, zumeist an Affen, bei denen Läsionen des cingulären Cortex zu einer zunehmenden Zahmheit („tameness“) sowie zu einer Reduktion von Aggressionen und Ängsten führten (GLEES et al. 1950). Tatsächlich zeigte sich bei den ersten Patienten, die dieser Prozedur unterzogen wurden, dass es zu einer deutlichen Linderung der affektiven Symptomatik (Rückzugstendenzen, Aggressionen, Angstzustände) kam ohne wesentliche Veränderungen der Persönlichkeit hervorzurufen (TOW und WHITTY 1953). In der Folge fand die bilaterale Cingulotomie Anwendung in der Therapie von Depressionen und Zwangsstörungen, aber auch von chronischen Schmerzsyndromen und Substanzabusus (Gasquoine 2013). Die anfänglichen Follow-Up-Studien beschrieben eine nachhaltige Verbesserung der Affektsymptomatik ohne Hinweise auf sekundäre, im Verlauf entstandene kognitive Defizite (Ballantine et al. 1987; Faillace et al. 1971). Diese erste Einschätzung wurde in den Folgejahren jedoch zunehmend in Frage gestellt: In neueren Follow-Up-Studien wiesen

---

die Patienten, vorwiegend im ersten postoperativen Jahr, signifikante Einschränkungen im Bereich von Aufmerksamkeitsprozessen und Exekutiv-Funktionen auf (Janer und Pardo 1991; Cohen et al. 1999). Die Annahme lag nah, dass der ACC nicht allein im Bereich der Affektregulierung eine Rolle spielt, sondern auch in der Steuerung kognitiver Prozesse. Diese Annahme erhärtete sich durch eine ganze Reihe von Bildgebungsstudien (fMRT und PET), die den ACC mit kognitiven Funktionen wie Aufmerksamkeit, Wahlreaktion, Fehlerdetektion und Bewegungsinitiierung in Verbindung brachten (Devinsky et al. 1995a; Vogt et al. 1992; Bush et al. 2000). Ein eleganter Versuch, diese Dichotomie (Emotion/Kognition) in der Funktion des ACC zu erklären, kam von (Devinsky et al. 1995a). Sie postulierten, basierend auf den Ergebnissen von anatomischen und funktionellen Studien, eine Unterteilung des ACC in eine „ventral-affektive“ und eine „dorsal-kognitive“ Division. Die ventrale-affektive Subdivision umfasst dabei die Areale 24, 25 und 32 und hat Querverbindungen zur Amygdala, dem Periaquäduktalen Grau, dem Hypothalamus, Teilen der Insula und dem Nucleus accumbens. Die dorsal-kognitive Subdivision hingegen umfasst die Areale 24b'-c' sowie 32' und ist mit dem lateralen präfrontalen und dem parietalen Cortex sowie dem prä- und supplementär-motorischen Cortex verbunden (Bush et al. 2000). Um diese Hypothese gezielt zu testen, führten (Bush et al. 1998) und (Whalen et al. 1998) eine Partnerstudie durch, in der die gleichen neun Probanden zwei unterschiedliche Stroop-Aufgaben bewältigen sollten. Die Probanden wurden angewiesen, die Anzahl der auf dem Bildschirm gezeigten Wörter durch Knopfdruck korrekt wiederzugeben. In der kognitiven Variante des Experimentes bestanden die Interferenz-Läufe aus Wörtern, die inkongruent zu der richtigen Antwort waren (z.B. wurde das Wort „Zwei“ dreimal geschrieben). In der emotionalen Variante wurden statt Zahlen entweder emotional geladene Begriffe wie „Mord“ oder neutrale Begriffe wie „Kissen“ verwendet. In der Tat sah man ein unterschiedliches Aktivierungsmuster im ACC: In der kognitiven Version der Stroop-Zählaufgabe wurde vornehmlich der dorsale ACC aktiviert, während die emotionale Version den ventralen ACC aktivierte. Nach der Jahrtausendwende wurde diese Hypothese durch die Studien von (Mohanty et al. 2007) sowie (Mies et al. 2011) im Grundsatz zwar bestätigt, gleichzeitig aber auch ausdifferenziert. In beiden Studien sah man ein ähnliches Aktivierungsmuster: In den kognitiv anspruchsvollen Aufgaben kam es zu einer stärkeren Aktivierung des dACC, während emotional geladene Aufgaben zu einer stärkeren Aktivierung des vACC führten. Gleichzeitig jedoch sah man auch eine (wenngleich auch schwächere) Aktivierung des dACC während der Bearbeitung von emotional geladenen

Aufgaben und umgekehrt vom vACC während der kognitiv anspruchsvollen Läufe. Die Autoren interpretierten folglich die ventrale und dorsale Region des ACC nicht als zwei strikt voneinander getrennte Regionen, sondern als ein „*neuroanatomisches und funktionelles Kontinuum*“ mit Wechselwirkungen zwischen beiden Subdivisionen.

## 1.2 Anatomie des dACC

Der cinguläre Cortex besteht aus dem Gyrus- und Sulcus Cinguli, die das Corpus Callosum, wie es der Name schon vermuten lässt (Cingulum lat. für Gürtel), gürtelförmig umgeben. Der anteriore cinguläre Cortex umschließt dabei das Corpus Callosum rostral vom Genu, bis er kaudal etwa auf Höhe der Commissura anterior in den posterioren cingulären Cortex übergeht (Jumah und Dossani 2019; Shenhav et al. 2013). Der ACC selbst hingegen kann weiterhin, sowohl anatomisch als auch funktionell, untergliedert werden in eine ventrale-rostrale Region, welche die Brodmann-Areale 24,25, 32 und 33 umfasst, sowie eine dorsale Region, deren Brodmann-Areale typischerweise apostrophiert dargestellt werden (24' und 32') (Bush et al. 2000). Heutzutage wird generell der Begriff dorsaler ACC verwendet um letztgenannte Region zu beschreiben (Heilbronner und Hayden 2016), es gibt jedoch auch Autoren, die diese Region als Mid-Cingulären Cortex (MCC) oder als Rostrale Cinguläre Zone (RCZ) beschreiben (Jocham et al. 2009; Stevens et al. 2011).

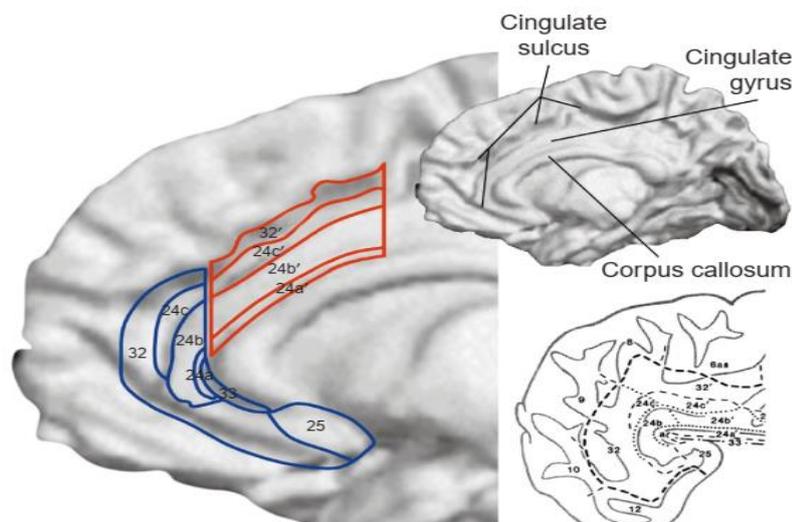


Abbildung 1: Schematische Darstellung der anatomisch-funktionellen Differenzierung vom ventralen und dorsalen anterioren cingulären Cortex. Die Brodmann-Areale des vACC sind blau und die des dorsalen ACC rot markiert.

Bush, George; Luu, Phan; Posner, Michael I. (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. In: Trends in Cognitive Sciences 4 (6), S. 215–222

---

### 1.3 Funktionen des dACC

„Der dorsale anteriore cinguläre Cortex ist eine der verführerischsten Regionen des Gehirns. Seine essenzielle Funktion zu verstehen, ist für viele kognitive Neurowissenschaftler zur Suche nach dem heiligen Gral geworden“. Diese Einschätzung, der Autoren R.Ebitz und Benjamin Hayden, mit der sie ihren Artikel im Nature Neuroscience einleiten, resultiert aus der Tatsache, dass der dorsale ACC im Kontext von verschiedensten neuropsychologischen Prozessen untersucht wird und zu einem „Schnittpunkt für Wissenschaftler mit unterschiedlichen Interessen und theoretischen Schwerpunkten“ geworden ist (Ebitz und Hayden 2016). Ein genauer Blick auf die Liste der kognitiven Prozesse, die mit dem dorsalen ACC assoziiert sind, hilft dabei, diese Einschätzung besser nachzuvollziehen; dazu gehören unter anderem: Aufmerksamkeit (Mohanty et al. 2007; Bush et al. 2000; Bush et al. 1998), Leistungsüberwachung (MacDonald 2000), Fehlerdetektion (Holroyd und Coles 2002; Lavin et al. 2013), Konflikt-Überwachung (VANVEEN und CARTER 2002), Antwort-Auswahl (Devinsky et al. 1995b; Schulz et al. 2011), zielgerichtetes Handeln (Schulz et al. 2011), Belohnungslernen (Alexander und Brown 2010), Motivation (Grabenhorst und Rolls 2011; Dosenbach et al. 2007), Schmerzverarbeitung (Eisenberger 2003; Peyron und Fauchon 2019), Arbeitsgedächtnis (Haxby et al. 2000) sowie höhere kognitive Fähigkeiten wie Empathie (Lavin et al. 2013) und Selbsteinschätzung (Wang et al. 2016). Diese Aufzählung ist bei weitem nicht vollständig, sie verdeutlicht jedoch, welche eine große Herausforderung die Formulierung einer umfassenden Theorie zur Funktion des dorsalen ACC darstellt.

#### 1.3.1 Fehler-Monitor

Eine frühe Theorie ging davon aus, dass die Hauptrolle des dorsalen ACC in der Detektion von Fehlern bestehe. Wenn Probanden in einer Auswahl-Reaktionszeit-Aufgabe eine falsche Antwort auswählen, erscheint im EEG etwa zeitgleich ein negativer Ausschlag, der seine größte Amplitude etwa 100ms nach der Ausführung der falschen Antwort erreicht. Die erste Publikation, die dieses ereigniskorrelierte Potential beschrieb, kam 1990 von M.Falkenstein et al. aus Dortmund, die ihm den Namen „Negativity Error“ oder kurz Ne gaben. Im selben Jahr veröffentlichten Gehring et al. unabhängig davon einen Artikel, in dem sie demselben Potential den Namen „Error-Related-Negativity“ oder kurz ERN gaben (Gehring et al. 2018). In den Folgejahren haben verschiedene Forschungsgruppen sich sowohl den unterschiedlichen

---

Charakteristika dieses Potentials als auch der Suche nach den anatomischen Strukturen, die als Generatoren des ERN fungieren, gewidmet. Basierend auf den Ergebnissen von Studien an Affen, die sogenannte „Error potentials“ in der Region des ACC zeigten (Gemba et al. 1986), postulierten schon Gehring et. al in ihrer Pionier-Arbeit einen möglichen Generator im anterioren cingulären Cortex. Übereinstimmende Ergebnisse aus Studien unterschiedlicher Modalität (insbesondere EEG und fMRT) bekräftigten diese Annahme und lagen einen Generator für den ERN im anterioren cingulären Cortex nahe (Bush et al. 2000; Holroyd und Coles 2002; Gehring et al. 2018). Auch auf der Ebene der Einzelneuronenaktivität fand man im dACC Nervenzellen, die eine besondere Empfindlichkeit für die Ausführung von Fehlern aufwiesen (Ito 2003). Somit wurde die Hypothese des ACC als Fehler-Monitor etabliert; wobei die Aufgabe nicht nur darin besteht, Fehler zu erkennen, sondern auch die erkannten Fehler zur Verbesserung der Leistung in nachfolgenden Aufgaben zu nutzen (Holroyd und Coles 2002). Es zeigte sich jedoch bald, dass diese Hypothese des reinen Fehler-Monitorings den mannigfaltigen Funktionen des dorsalen ACC nicht gerecht wird. Selbst in den Studien, die die Eigenschaften des ERN untersuchten, zeigte sich, dass dieses nicht nur von Fehlern selbst, sondern auch von negativem Feedback evoziert werden kann (Miltner et al. 1997). Zudem führen auch affektiv-motivationale Prozesse zu Veränderungen des ERN. So zeigten (Gehring et al. 1993), dass erhöhte Motivation auch mit einer Amplitudenvergrößerung des ERN einhergeht. Neuere Aufzeichnungen der Einzelneuronenaktivität bei Affen zeigten, dass die fehlerassoziierte Aktivität im dorsalen ACC nicht nur durch Fehler selbst, sondern auch durch Signale hervorgerufen wird, die eine Veränderung der Antwortsequenzen ankündigen (Amiez et al. 2005). Darüber hinaus zeigte eine fMRT Studie, welche die Mechanismen von Täuschung im Gehirn untersuchte, dass der dorsale ACC während der Produktion von Lügen besonders aktiv war. Diese Beobachtung lässt sich nicht durch eine reine Fehlerüberwachungsfunktion erklären: Fehler gelten als Diskrepanz zwischen beabsichtigter und tatsächlich durchgeführter Antwort, während bei der Produktion von Lügen die beabsichtigte und produzierte Antwort identisch sind. (Langleben et al. 2002; VANVEEN und CARTER 2002). Um diesen und weiteren Erkenntnissen -insbesondere aus der funktionellen Bildgebung - Rechnung zu tragen, wurde die Fehler-Monitoring-Hypothese zugunsten der allgemeingefassten Konflikt-Monitoring-Hypothese aufgegeben (Heilbronner und Hayden 2016).

---

### 1.3.2 dACC als Konflikt-Monitor

Eine der populärsten experimentellen Aufgaben in der kognitiven Neurowissenschaft ist der sogenannte Stroop-Interferenz-Test (Shichel und Tzelgov 2018). Hierbei werden Probanden aufgefordert, die Schriftfarbe der Wörter, die auf dem Bildschirm dargestellt werden, korrekt zu benennen und gleichzeitig den Inhalt des Wortes zu ignorieren. Beschreibt das dargestellte Wort dabei eine Farbe, die nicht der Schriftfarbe entspricht, verlängert sich die Reaktionszeit, und die Fehlerrate nimmt zu (Stroop 1935). Eine der gängigen Erklärungen für diesen sogenannten Stroop-Effekt geht davon aus, dass das Lesen der Wörter - im Gegensatz zur Benennung der Schriftfarbe - einen automatisierten Prozess darstellt. Das Benennen der Farben erfordert also zusätzliche kognitive Ressourcen und die bewusste Verarbeitung der dargebotenen Stimuli (MacLeod 1991). Sie zählt gemeinsam mit verwandten Interferenz-Tests (wie z.B. der Erikson-Flanker-Test oder die Simon-Aufgabe) zu den am besten untersuchten experimentellen Aufgaben im Rahmen der funktionellen Bildgebung des dorsalen ACC (Mansouri et al. 2009; Gasquoin 2013; Botvinick et al. 2004). Die inkongruenten Läufe führen hierbei zu einer regelhaften Aktivierung des dorsalen ACC, ungeachtet der Tatsache, ob die Aufgabe hierbei korrekt oder fehlerhaft bearbeitet wird. Das bedeutet, dass auch korrekte Antworten zu einer Aktivierung des dACC (Carter 1998) führen. Dem dACC wird hierbei die Rolle eines Konflikt-Monitors zugeordnet, der im ersten Schritt den Konflikt zwischen der automatisierten und der erforderlichen Antwort erkennt um dann im zweiten Schritt die kognitiven Ressourcen zu aktivieren, die den automatisierten Antwortimpuls zugunsten der bewussten Antwort unterdrücken (VANVEEN und CARTER 2002; Botvinick et al. 2004). Als Konflikt im weiteren Sinne wird hierbei die Ko-Aktivierung verschiedener zueinander inkompatibler Antwortimpulse definiert (Yeung et al. 2004). Auch Aufgaben, bei denen Probanden eine Antwort aus einer Reihe legitimer Antwortmöglichkeiten selektieren können, führen laut dieser Hypothese zu einem Konflikt und somit zu einer Aktivierung des dorsalen ACC. Hierzu gehört zum Beispiel die Vervollständigung von Wortstämmen (Palmer et al. 2001) oder die Generierung von Verben (Barch et al. 2000). Die Aktivierung des ACC korreliert dabei positiv mit der Anzahl an möglichen Antworten und damit der Stärke des vorliegenden Konfliktes (Barch et al. 2000; Botvinick et al. 2004). Diese Theorie liefert eine Neubewertung des ERN, die sich folgendermaßen veranschaulichen lässt: Zum Zeitpunkt der Ausführung einer fehlerhaften Antwort ist die Aktivität in den neuronalen Einheiten, die für diese Antwort zuständig sind, größer als jene, die für die korrekte Antwort zuständig sind. Die

---

Stimulusverarbeitung endet jedoch nicht abrupt mit dem Ausführen der Antwort, sondern wird darüber hinaus fortgesetzt und führt in der Konsequenz zu einem Überwiegen der Aktivität in den Einheiten, die die korrekte Antwort produzieren, als eine Art Korrekturmechanismus. Während einer kurzen Periode sind hierbei beide Antwort-Einheiten aktiv und stehen somit in einem Konflikt oder Wettbewerb zueinander. Eben dieser Konflikt wird vom ERN repräsentiert, der typischerweise nach der Antwortauswahl auftritt (Yeung et al. 2004; Botvinick et al. 2004). Ein Beleg für diese Annahme ist, dass die ERN-Amplitude bei Versuchen mit schneller Korrektur-Antwort deutlich größer ist als in solchen, bei denen die Korrektur verspätet erfolgt (Rodríguez-Fornells et al. 2002). Wenn nun der ACC nicht nur Fehler, sondern Konflikte im Allgemeinen überwacht, müsste es auch einen vergleichbaren Effekt bei korrekten Antworten geben. Dieser Effekt wurde ebenso als ein ereigniskorreliertes Potential, das sogenannte N2-Potential, von (VANVEEN und CARTER 2002) beschrieben und in weiteren Studien bestätigt (Botvinick et al. 2004; Yeung et al. 2004). Hierbei ist die Latenz des N2-Potentials deutlich kürzer als die des ERN. Er repräsentiert keinen Konflikt nach der Antwort-Auswahl, sondern davor. Analog zu der Veranschaulichung des ERN wird hierbei in inkongruenten Läufen zunächst die fehlerhafte Antworteinheit aktiviert, jedoch vor Erreichen des Schwellenwertes von der Aktivität der korrekten Antworteinheit aufgeholt, sodass diese letztendlich durchgeführt wird. Nach der Ausführung ist der Konflikt dann aufgehoben, und die bereits gewählte Antwort wird noch weiter bekräftigt (VANVEEN und CARTER 2002; Yeung et al. 2004). Die Konflikt-Monitoring-Hypothese ist somit in der Lage, eine ganze Breite von empirischen Daten zu erklären, die aus unterschiedlichen Modalitäten stammen. Selbst höhere kognitive Prozesse, bei denen der dorsale ACC eine Rolle spielen, wie die dialektische Selbstbeschreibung, können anhand dieser Hypothese erklärt werden. Nichtsdestotrotz erklärt sie bestimmte Phänomene, die mittlerweile fest mit einer Aktivität im dorsalen ACC assoziiert sind, nicht ausreichend. Hierzu zählen insbesondere Prozesse der Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung sowie der damit einhergehenden Anpassung des Verhaltens, z.B. im Rahmen des belohnungsbasierten Lernens (Shenhav et al. 2016). Eine Studie, die diese Erklärungslücke der Konflikt-Monitoring-Hypothese offenbarte, kam von Bush et. al. Hier wurden acht gesunde Probanden aufgefordert, eine belohnungsbasierte Entscheidungsaufgabe durchzuführen, die aus drei unterschiedlichen Versuchsbedingungen bestand. Zu Beginn des Versuches konnten die Probanden per Knopfdruck frei zwischen zwei unterschiedlichen Stimuli auf dem Bildschirm wählen. Nachdem sie einen Stimulus

---

auswählten, erschien auf dem Bildschirm eine Rückmeldung in Form von Geldbeträgen. Wenn dieser Geldbetrag konstant blieb, hieß das, die Antwort beizubehalten (CONrew). Wenn es aber zu einer Minderung des Geldbetrages und damit zu einer Reduktion der Belohnung kam, sollte die Antwort geändert, also der andere Stimulus per Knopfdruck ausgewählt werden (REDrew). Gleichzeitig wurde auch ein SWITCH-Signal eingebaut, das signalisierte, unabhängig von der Belohnung die Antwortauswahl zu ändern. Im Rahmen der Konflikt-Monitoring Hypothese, so postulieren die Autoren, würde man davon ausgehen, dass sowohl die SWITCH als auch die REDrew-Läufe zu einer gleich starken Aktivierung des dACC führen. In beiden Fällen müssten die Probanden die bereits vorherrschende Antwort zugunsten einer anderen überwinden. Es zeigte sich jedoch, dass die Reduzierung der Belohnung zu einer signifikant stärkeren Aktivität im dACC führte als das SWITCH-Signal. Dies, obwohl beide Bedingungen einen gleich starken Konflikt hervorrufen. Dies legt nahe, dass der dACC nicht nur durch Konflikte per se, sondern auch die damit einhergehenden Konsequenzen aktiviert und in seiner Aktivität moduliert wird (Bush et al. 2002). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Amiez et al an Primaten, deren Einzelneuronenaktivität bei der Bewältigung einer belohnungsbasierten Entscheidungsaufgabe aufgezeichnet wurde (Amiez et al. 2006). Mittlerweile ist die Rolle des dACC in der Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung sowie dem belohnungsbasierten Lernen zu einem der wichtigsten Forschungsgebiete dieser Region geworden (Shenhav et al. 2013; Shenhav et al. 2016; Rushworth et al. 2011; Kennerley et al. 2006; Grabenhorst und Rolls 2011; Fujiwara et al. 2009). Um diesen Erkenntnissen Rechnung zu tragen, formulierten Botvinick, Shenhav und Cohen eine Erweiterung der klassischen Konflikt-Monitoring Hypothese, die die Hauptaufgabe des dACC in der Allokation kognitiver Kontrolle, basierend auf dem sogenannten Erwartungswert kognitiver Kontrolle (EVC) sieht (Shenhav et al. 2013; Shenhav et al. 2016).

### **1.3.3 Der Erwartungswert der Kontrolle - EVC (expected value of control)**

Diese Theorie der Funktion des dACC basiert auf der Beobachtung, dass „*die Prozesse, die menschliches Verhalten steuern, auf einem Kontinuum zwischen automatisch und kontrolliert liegen*“ (Shenhav et al. 2016). Automatisches Verhalten zeichne dabei aus, dass es scheinbar mühelos und schnell ablaufe, dafür jedoch auch unflexibel sei. Kontrolliertes Verhalten hingegen sei flexibler, dafür jedoch mit mehr Mühe und Anstrengung verbunden. Kognitive Kontrolle wird definiert als „*die Summe der Mechanismen, die zur Verfolgung eines Ziels*

notwendig sind, insbesondere wenn dies bedeutet, Ablenkungen oder stärkere automatisierte Verhaltensweisen zu überwinden (Shenhav et al. 2013).“ Die zentrale Rolle des dACC besteht gemäß dieser Theorie darin, zu entscheiden, ob und wie viel kognitive Kontrolle einer bestimmten Aufgabe zu Teil werden soll. Diese Entscheidung basiert auf der „Berechnung“ des sogenannten Erwartungswertes der Kontrolle (expected value of control) im dACC. Für die Berechnung dieser und der folgenden Anpassung der Kontrollmechanismen sind folgende drei Prozesse notwendig: Das Monitoring, die Kontroll-Signal-Spezifikation und die Regulation. Diese werden im Folgenden näher erläutert.

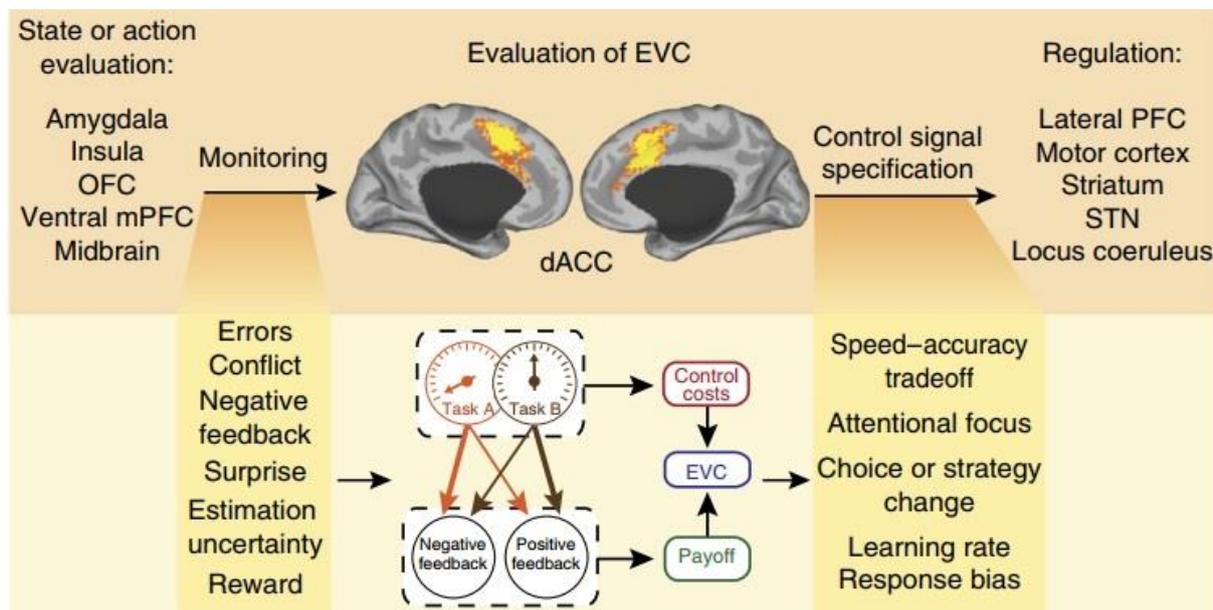


Abbildung 2: Erwartungswert der Kontrolle (EVC-Theorie)

Die Berechnung des EVC und die damit verbundene Allokation der Kontrolle erfolgt in drei Schritten, die in dieser Graphik veranschaulicht sind: dem Monitoring, der Kontroll-Signal-Spezifikation und der Regulation

Shenhav, Amitai; Cohen, Jonathan D.; Botvinick, Matthew M. (2016): Dorsal anterior cingulate cortex and the value of control. In: Nat Neurosci 19 (10), S. 1286–1291

---

### **1.3.3.1 Monitoring**

Der dACC muss in der Lage sein, unterschiedliche (Umgebungs-) Informationen zu verarbeiten, die ihm Hinweise auf die gegenwärtige Leistung geben um dementsprechende Anpassungen durchführen zu können. Dazu zählen u.a. Fehler, negatives Feedback, Belohnungen und Konflikte. Anhand dieser Informationen, die ständig überwacht werden, kann der dACC das Maß an Kontrolle justieren. Bei zunehmenden Konflikten oder Fehlern beispielsweise ist ein erhöhtes Maß an Kontrolle erforderlich um die Aufgabe zu bewältigen.

### **1.3.3.2 Spezifikation**

In diesem Schritt wird nach der Berechnung des Erwartungswerts der Kontrolle der jeweilige Kontrollmechanismus ausgesucht (Identität des Kontroll-Mechanismus) und das Maß an Kontrolle festgelegt (Intensität). Der Mechanismus kann dabei etwa die Schnelligkeit sein, mit der eine Aufgabe bewältigt wird. Diese kann bei gehäuften Fehlern zugunsten der Genauigkeit reduziert werden.

### **1.3.3.3 Regulation**

Dieser Schritt ist die konkrete Umsetzung der in der Spezifikation ausgesuchten Kontrollmechanismen und ihrer Intensität. Gemäß der EVC-Theorie wird dies nicht direkt von dem dACC selbst, sondern von nachgeschalteten Strukturen wie dem motorischen Cortex oder dem lateralen präfrontalen Cortex umgesetzt.

Das Herzstück dieser Theorie ist die Berechnung des Erwartungswertes der Kontrolle. Dieser ergibt sich zum einen aus dem zu erwartenden Lohn bei der richtigen Bewältigung der Aufgabe (Payoff) und zum anderen aus den damit verbundenen intrinsischen kognitiven Kosten (Mühe und Anstrengung). Eine Aufgabe beispielsweise, die mit keinem oder nur geringem Lohn, dafür aber mit hoher mentaler Anstrengung verbunden ist, wird in der Regel von Probanden gemieden (Westbrook und Braver 2015). Dies erklärt sich gemäß der EVC-Theorie des dACC dadurch, dass der EVC bei solchen Aufgaben einen minimalen Wert annimmt und der dACC dieser Aufgabe nur einen geringen Anteil kognitiver Kontrolle zuordnet. Der dACC entscheidet somit, ob es sich überhaupt lohnt, eine Aufgabe zu bewältigen und -falls ja - wie viel kognitive Kontrolle dieser Aufgabe zugeordnet wird. Dieser Prozess ist dynamisch und wird ständig durch neue Informationen aktualisiert (Shenhav et al. 2013; Shenhav et al. 2016).

---

Die EVC-Theorie ist ein Versuch, die unterschiedlichen Funktionen des dACC in einem einheitlichen integrativen Modell zu veranschaulichen. Es gibt nur wenige andere Theorien, die denselben Anspruch haben (Ebitz und Hayden 2016). Auch wenn die EVC-Theorie nicht frei von Kritik ist und nicht alle Daten bezüglich der Funktionen des dACC integrieren kann, so ist sie dennoch ein nützliches Arbeitsmodell, das dabei hilft, die unterschiedlichen Funktionen des dACC in einem größeren Kontext einzubetten und damit die eigenen Forschungsergebnisse zu interpretieren und einzuordnen (Ebitz und Hayden 2016; Shenhav et al. 2016).

#### **1.4 Die Rolle des dACC im Rahmen psychischer Störungen**

Betrachtet man die mannigfaltigen Funktionen des dACC, so ist es nicht verwunderlich, dass Dysfunktionen des dACC mit diversen psychischen Störungsbildern und Symptomen in Verbindung gebracht werden. Hierzu zählen beispielsweise: Der akinetische Mutismus und das Tourette-Syndrom (Gasquoin 2013), Zwangsstörungen (Menzies et al. 2008), Substanzabusus (Risinger et al. 2005), ADHS (Bush et al. 1999), Schizophrenie (Salgado-Pineda et al. 2014), Depression (Harada et al. 2018), das chronische Schmerzsyndrom (Peyron und Fauchon 2019) und die posttraumatische Belastungsstörung (Stevens et al. 2011). Diese Liste ist bei Weitem nicht vollständig, sie veranschaulicht jedoch die klinische Bedeutung, die aus der Erforschung der Funktionen des dACC hervorgehen kann.

Einige Krankheitsbilder bzw. Symptome dieser ergeben sich direkt aus der Kenntnis der grundlegenden Funktionen des dACC, nämlich der kognitiven Kontrolle und der Steuerung der Aufmerksamkeit. Bei Patienten mit dem Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom beispielsweise, kommt es bei der Bearbeitung der Stroop-Zählaufgabe nur zu einer geringen oder keinen Aktivierung des dACC, obwohl dieser Aufgabentyp zu den am besten untersuchten im Rahmen der Funktionen des dACC zählt, die regelhaft zu seiner Aktivierung führen (Bush et al. 2000). In ähnlicher Weise sind die formalen Denkstörungen und kognitiven Defizite im Rahmen der Schizophrenie mit einer verminderten Aktivität des dACC assoziiert, insbesondere in Versuchen, die ein hohes Maß an kognitiver Kontrolle erfordern. Diese verringerte Aktivierung präsentiert sich über verschiedene Modalitäten hinweg (VANVEEN und CARTER 2002). Patienten mit Zwangsstörungen hingegen zeigen eine Überaktivität im dACC, sowohl in Ruhe als auch bei der Bewältigung von Aufgaben. Diese Überaktivität wird

---

sowohl im fMRT als auch im EEG besonders deutlich nach dem Begehen eines Fehlers. Die Patienten zeigen, im Vergleich zu gesunden Probanden, eine verstärkte ERN, deren Amplitude mit der Symptomschwere korreliert. Diese Daten deuten auf ein überaktives Konflikt-Monitoring und eine hypersensible Fehlerdetektion im dACC bei Patienten mit Zwangsstörungen (Ursu et al. 2003; Gehring et al. 2000; VANVEEN und CARTER 2002).

## **1.5 Der dACC als Teil verschiedener Funktionsnetzwerke**

Es ist wichtig zu verstehen, dass der dorsale anteriore cinguläre Cortex nicht in einem Vakuum agiert, sondern ein Teil verschiedener Funktionsnetzwerke im Gehirn ist. Dies ist in der Abbildung 2 angedeutet, die aufzeigt, dass der dACC zur Berechnung des Erwartungswertes der Kontrolle z.B. auf Afferenzen aus der Amygdala und der Insula angewiesen (Shenhav et al. 2013; Shenhav et al. 2016) ist. Auf anatomischer Ebene hat der dACC weitreichende bidirektionale Verbindungen zu anderen Hirnarealen, hier insbesondere dem primären und sekundären motorischen Cortex, Regionen der Insula, der Amygdala sowie dem dorsolateralen und orbitofrontalen Cortex (Bush et al. 2000; Gasquoine 2013; Vogt 2009). Zu den häufig erforschten neuronalen Netzwerken, in denen dem dACC eine bedeutende Rolle zu Teil wird, gehören unter anderem:

### **1.5.1 Das Netzwerk für belohnungsbasiertes Lernen**

Dieses Netzwerk wird gebildet von dem lateralen orbitofrontalen Cortex (LOFC), dem ventromedialen präfrontalen Cortex (VMPFC), dem anterioren lateralen präfrontalen Cortex (ALPFC) und dem anterioren cingulären Cortex. Im Zusammenspiel sind diese vier Regionen des Frontalhirns an Prozessen des belohnungsbasierten Lernens und der belohnungsbasierten Entscheidungsfindung beteiligt, wie z.B. dem Auswählen belohnungsassoziierter Antworten und dem Selektieren von Belohnungszielen (Rushworth et al. 2011).

### **1.5.2 Das Schmerz-Netzwerk**

Der ACC spielt eine wichtige Rolle in diesem Netzwerk, das unter anderem Regionen in der Insula, dem sensormotorischen Cortex, dem Hirnstamm und dem Cerebellum umfasst. Dieses Netzwerk ist sowohl für die Verarbeitung von Schmerzen zuständig, die man selbst empfindet, als auch für Schmerzen, die bei anderen Menschen beobachtet werden. Im ersteren Fall ist

---

die Aktivität des ACC eher im dorsalen-kaudalen Segment zu beobachten, während Letzteres eher den rostralen Anteil aktiviert (Lavin et al. 2013).

### **1.5.3 Das Aufmerksamkeitsnetzwerk**

Dieses Netzwerk besteht hauptsächlich aus dem dACC und dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Hierbei wird dem dACC die Rolle des (Konflikt-)Monitors zugeordnet, der dann entsprechend der Stärke des Konfliktes den DLPFC rekrutiert. Dieser steuert und implementiert die Aufmerksamkeit, die zur Bewältigung der Aufgabe notwendig ist. Darüber hinaus ist der DLPFC auch für das Aufrechterhalten der Aufmerksamkeit zuständig (MacDonald 2000; Mohanty et al. 2007).

### **1.5.4 Das Temporocinguläre Netzwerk**

#### **1.5.4.1 Akustische Halluzinationen**

Das Zusammenspiel zwischen dem dorsalen ACC und dem auditorischen Cortex im Gyrus Temporalis erregte zum Ende des 20. Jahrhunderts besonderes Interesse bei der Erforschung pathophysiologischer Erklärungsmodelle für akustische Halluzinationen im Rahmen der Schizophrenie. Friston et. al formulierten 1995 die Hypothese der Schizophrenie als ein sogenanntes „Diskonnektions-Syndrom“. Die Symptome der Schizophrenie sollten nicht als Folge spezifischer Läsionen in abgrenzbaren, voneinander unabhängigen Hirnarealen gewertet, sondern im Rahmen fehlerhafter Wechselwirkungen zwischen interagierenden Hirnarealen verstanden werden. Hierbei postulierten sie, dass eine beeinträchtigte Modulierung der Aktivität des auditorischen Cortex durch den dACC die Fähigkeit beeinträchtigen könnte, extrinsische von intrinsischen auditorischen Signalen zu unterscheiden. Dies könnte eine mechanistische Erklärung für auditorische Halluzinationen sein (Friston und Frith 1995). Hunter et al. untersuchten die Baseline-Aktivität, insbesondere in sprachsensiblen Arealen. Hierbei stellten sie fest, dass es in Ruhe zu spontanen auditorischen Aktivierungen in beiden auditorischen Cortexen kommt, die besonders von der linken Hemisphäre angetrieben wird. Diese Aktivität der sprachsensiblen Areale war gleichzeitig assoziiert mit einem Aktivitätsanstieg im dACC. Dies könnte bedeuten, dass der dACC die endogene Spontanaktivität in den sprachsensiblen Arealen moduliert und dass eine Dysfunktion dieser Modulation zu einer bewussten Wahrnehmung der spontanen Signale und

---

damit zu akustischen Halluzinationen führt (Hunter et al. 2006). Dass dieses Netzwerk nicht nur im Rahmen der spontanen endogenen Aktivität, sondern auch in der Verarbeitung extrinsischer akustischer Stimuli eine Rolle spielt, konnten Mechelli et. al nachweisen. Sie zeigten, dass die Fähigkeit zur Unterscheidung von selbst erzeugter Sprache (eigene Stimme) und fremd erzeugter Sprache bei schizophrenen Patienten mit akustischen Halluzinationen eingeschränkt ist (im Vergleich zu Patienten ohne AVH und einer gesunden Kontrollgruppe). Diese Einschränkung geht auch gleichzeitig mit einer signifikant schwächeren effektiven Konnektivität zwischen dem dACC und dem (linken) Gyrus Temporalis Superior (STG) einher. Die Autoren interpretieren diese eingeschränkte Konnektivität als einen möglichen Erklärungsmechanismus für die Entstehung akustischer Halluzinationen (Mechelli et al. 2007).

#### **1.5.4.2 Aufmerksamkeitsprozesse**

Die Erforschung der Interaktion zwischen dem dACC und dem auditorischen Cortex beschränkt sich nicht allein auf den Kontext der akustischen Halluzinationen, sondern umfasst auch allgemeine kognitive Leistungen, hier insbesondere Aufmerksamkeitsprozesse während der Verarbeitung auditiver Informationen. In diesem Rahmen sind zwei ereigniskorrelierte Potenziale besonders gut untersucht: Die Mismatch-Negativität und die frühe auditorisch evozierte Gammaband-Antwort (GBA) (Leicht et al. 2010; Leicht et al. 2016; Polomac et al. 2015; Näätänen et al. 2014; Garrido et al. 2009).

Die Mismatch-Negativität ist ein ereigniskorreliertes Potenzial, das durch das Auftreten abweichender auditiver Stimuli in einer Reihe sich wiederholender gleichbleibender Standardstimuli ausgelöst wird (z.B. durch ein Oddball Paradigma). Die Peak-Amplitude wird etwa 100 – 200 ms nach Auftreten des abweichenden Stimulus erreicht (Näätänen 2000; Näätänen et al. 2011; Näätänen et al. 2014; Garrido et al. 2009) . Neben obligaten Generatoren in beiden auditorischen Cortexen, spielen auch Generatoren im präfrontalen Cortex und im dACC eine wichtige Rolle. Hierbei wird postuliert, dass die primären Generatoren in den auditorischen Cortexen für die Detektion der aberranten Stimuli verantwortlich sind, während die frontalen Areale mit Prozessen der gerichteten Aufmerksamkeit assoziiert sind (Näätänen 2000; Harada et al. 2016; Gaebler et al. 2015). Eine der am häufigsten publizierten Ergebnisse in Bezug auf die MMN ist eine Amplitudenreduktion bei Patienten mit Schizophrenie (Näätänen et al. 2014; Michie et al. 2016; Damaso et al. 2015). Ebenso wurden andere Veränderungen der MMN, wie etwa eine verlängerte Latenzzeit,

---

beschrieben (Hayakawa et al. 2013; Damaso et al. 2015). Diese Latenzzeitverzögerung korreliert mit einer reduzierten fraktionellen Anisotropie, also einer reduzierten Integrität der Faserbahnen in der weißen Substanz des ACC. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der grundlegenden Funktionen des dACC, wie die Allokation von Kontrolle (z.B. gerichtete Aufmerksamkeit), führen und damit möglicherweise auch die kognitiven Prozesse beeinträchtigen, die der MMN zugrunde liegen (Hayakawa et al. 2013). Beim Erkennen eines auditiven Mismatch-Signals kommt es bei gesunden Probanden zu einer verstärkten funktionellen Konnektivität zwischen den auditorischen Cortexen und dem ACC, sowie einer Aktivierung des sog. Salience-Netzwerkes und des präfrontalen Cortex. Bei Patienten mit Schizophrenie ist insbesondere die funktionelle Konnektivität zwischen den bilateralen auditorischen Cortexen und dem dACC signifikant abgeschwächt. Dieses Ergebnis bekräftigt die Rolle des Temporocingulären Netzwerkes bei Aufmerksamkeitsprozessen während der auditiven Informationsverarbeitung (Gaebler et al. 2015).

Während die Mismatch-Negativität insbesondere mit vorbewussten, passiven Aufmerksamkeitsprozessen verbunden ist, wird die frühe auditorisch evozierte Gamma-Band-Antwort (GBA) mit aktiver Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht (Tiitinen et al. 1997). Dieses evozierte Potenzial tritt typischerweise etwa 25 – 100 ms nach einem auditiven Stimulus auf und zeigt eine strikte Phasen- und Latenzbeziehung zu den Stimuli (Tiitinen et al. 1997; Mulert et al. 2007). Ein Zusammenhang zwischen der GBA und selektiver Aufmerksamkeit wurde von Tiitinen et al. beschrieben. Sie zeigten, dass die Amplitude zunimmt, wenn die Aufmerksamkeit der Probanden bewusst auf einen Ton gerichtet war (Tiitinen et al. 1993; Tiitinen et al. 1997). Dieser Zusammenhang zwischen der gerichteten Aufmerksamkeit und der Amplitude des GBA konnte in der Folge in mehreren Studien repliziert werden (Debener et al. 2003; Ross et al. 2004; Gurtubay et al. 2004). Neben Generatoren im auditorischen Cortex, die bereits früh von Pandev et al. beschrieben wurden, wurde auch ein Generator im ACC postuliert; dies beruhte jedoch anfangs lediglich auf indirekten Hinweisen, wie z.B. dem Effekt von Haloperidol auf die GBA (Pantev et al. 1991; Ahveninen et al. 2000). Den ersten direkten Nachweis für dieses Postulat erbrachten Mulert et al. unter Verwendung eines Wahlreaktions-Paradigmas mit steigender Aufgabenschwierigkeit. Sie wiesen auf der Basis von Quellen-Lokalisationsverfahren nach, dass die Amplitude des GBR mit steigender Aufgaben-Komplexität zunimmt und dass dieser Effekt auf eine steigende Aktivierung im dACC zurückzuführen war (Mulert et al. 2007). Trotz

---

ausgereifter, hochkomplexer Methoden zur Quellen-Lokalisation, leidet dieses Verfahren, im Vergleich zum fMRT beispielsweise, an einer geringen räumlichen Auflösung (Grech et al. 2008; Michel und He 2019). Um die hohe zeitliche Auflösung des EEG und die hohe räumliche Auflösung des fMRT zu kombinieren, führten Mulert et. al in einer Folgestudie eine simultane EEG-fMRT-Aufzeichnung durch. Sie fanden ein GBA-spezifisches BOLD-Signal im dACC und erbrachten somit einen modalitätsübergreifenden Nachweis für den dorsalen ACC als Generator der GBA (Mulert et al. 2010). Bei Patienten mit Schizophrenie zeigt die GBA eine Verminderung der Amplitude und der Phasensynchronie. Dieser abgeschwächten Gamma-Band-Antwort liegt eine verminderte Aktivität in den Generatoren im dACC und auditorischen Cortex zugrunde (Leicht et al. 2010; Leicht et al. 2011). Oszillationen im Gamma-Frequenz Bereich werden sowohl mit einer Synchronisation neuronaler Ensembles in einer Hirnregion als auch mit der synchronen Kommunikation räumlich voneinander entfernter Hirnregionen in Verbindung gebracht. Sie liegen damit als neuronaler Mechanismus der funktionellen Kopplung verschiedener Hirnregionen in einem Netzwerk zugrunde (Gray et al. 1989; Singer und Gray 1995; Engel et al. 2001; Buzsáki und Wang 2012). Aus diesem Grunde wurde spekuliert, dass die Generatoren des GBA (insbesondere die auditorischen Cortexen und der dACC) über phasensynchrone Gamma-Oszillationen funktionell miteinander gekoppelt sind (Mulert et al. 2010). Einen Beleg für diese Hypothese erbrachten Polomac et. al, die die funktionelle Konnektivität zwischen diesen beiden Hirnarealen im Zeitfenster der frühen akustisch evozierten Gamma-Band-Antwort untersuchten. Hierbei fanden sie, dass bei aufmerksamkeitsanspruchsvollen Aufgaben zum einen die GBA-assozierte Aktivität im dACC steigt, zum anderen aber auch die funktionelle Konnektivität zwischen den auditorischen Cortexen und dem dACC signifikant zunimmt (Polomac et al. 2015). Bei Hochrisikopatienten für eine Schizophrenie ergab eine simultane EEG-fMRT-Untersuchung, dass die GBA-spezifischen Aktivierungen in diesen beiden Arealen signifikant schwächer ist. Dies könnte für einen Hinweis auf eine gestörte gamma-vermittelte Konnektivität zwischen diesen beiden Regionen sprechen, die dadurch zu einer Beeinträchtigung der mit diesem Funktionsnetzwerk zusammenhängenden kognitiven Fähigkeiten wie der selektiven Aufmerksamkeit führen könnte (Leicht et al. 2016). Die funktionelle Konnektivität ist definiert als die „Korrelation zwischen räumlich entfernten neurophysiologischen Ereignissen“. Sie ist damit ein Maß für die statistische Abhängigkeit der Aktivität verschiedener Hirnregionen und damit deskriptiver Natur. Sie kann keine Aussagen über die Direktionalität und kausalen Dynamiken in dem

---

untersuchten Netzwerk machen (Friston 2011). Aus diesem Grunde ist es nicht möglich, aus den Ergebnissen dieser Studien eine Aussage darüber zu machen, ob es sich bei der funktionellen Kopplung zwischen dem dACC und den bilateralen auditorischen Cortexen um einen Top-Down oder Bottom-up Prozess handelt. Die Gamma-Band vermittelte Konnektivität scheint in beiden Prozessen eine Rolle zu spielen, wobei die frühe Gamma-Band-Antwort in der Regel eher mit Top-Down Prozessen in Verbindung gebracht wird (Herrmann et al. 2004).

## **1.6 Fragestellung und Hypothese**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine effektive Konnektivitätsanalyse im Temporo-Cingulären Netzwerk zwischen dem dorsalen ACC und den bilateralen auditorischen Cortexen durchzuführen. Die Analyse der effektiven Konnektivität anhand von Dynamic Causal Modelling für fMRT erlaubt hierbei, Aussagen über die Richtung und Stärke der Effekte zu treffen und kann somit zu Erkenntnissen nach der Fragestellung von Bottom-Up und Top-Down-Modulationen zwischen den Arealen bringen. Wir postulieren, dass die effektive Konnektivität zwischen den Arealen, insbesondere zwischen dem dorsalen ACC und den beiden auditorischen Cortexen, durch die manuelle Antwortauswahl moduliert wird. Diese Hypothese stützt sich auf der Funktion des dACC bei der manuellen (motorischen) Antwortauswahl. Eine Reihe von Studien belegt, dass der dACC insbesondere Konflikte auf Ebene der Antwortauswahl erkennt und dass die Aktivierung des dACC bei Aufgaben, die zu einer manuellen Ausführung der Antwort führen, deutlich stärker ist als bei jenen, die lediglich ein Monitoring und eine kognitive Bearbeitung erfordern (Botvinick et al. 2004). Van Veen et al nutzen eine modifizierte Form des Erikson Flanker-Tests um zu zeigen, dass die Aktivierung des dACC bei Konflikten auf der Ebene der Antwortauswahl signifikanter ist als bei Konflikten auf der Stimulusebene, die keine Antwortkonflikte erzeugen (VANVEEN und CARTER 2002). Ähnliche Beobachtungen machten Milham et al mit einer modifizierten Stroop-Aufgabe, bei der die inkongruenten Farbwörter entweder Farben beschrieben, die tatsächlich wählbar waren oder solche, die überhaupt nicht im Set der wählbaren Antworten enthalten waren. Sie beschrieben eine deutliche Aktivierung des dACC während der Bearbeitung von inkongruenten Stimuli, die auch einen Antwortkonflikt hervorriefen im Vergleich zu jenen, die nur auf der Stimulusebene unterschieden werden mussten. Andere Regionen wie der präfrontale Cortex zeigten jedoch auf dieser Ebene (pre-response level) eine verstärkte Aktivierung (Milham et al. 2001). Die Rolle des dACC bei der manuellen Antwortauswahl

---

wurde auch in Läsionsstudien untersucht. Bei einer Patientin mit einer fokalen Läsion des rechten dACC beschrieben Turken et al eine deutliche Einschränkung bei der Ausführung motorischer Antworten im Vergleich zu verbalen Antworten. Stimuli, die also eine Ausführung der manuellen Antwort erfordern, sollten auf der Antwortebene einen stärkeren Konflikt und somit eine stärkere Aktivierung des dACC erzeugen (Turken und Swick 1999). Aufbauend auf den bisherigen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zum Temporo-Cingulären Netzwerk und der Konnektivität zwischen dem dACC und den auditorischen Cortexen sowie der Rolle des dACC als Konflikt-Monitor, erwarten wir insbesondere eine Top-Down-Regulierung (Leicht 2007). Als weitere Fragestellung soll die Assoziation der Konnektivitätsdynamiken mit Verhaltensdaten (hier der Reaktionszeit und den Fehler-Raten der Probanden) untersucht werden. Hierbei geht es um die Frage, ob Änderungen der Konnektivität (beispielsweise Verstärkung oder Abschwächung) mit veränderten Verhaltensdaten (beispielsweise erhöhten/abgeminderten Fehlerraten) assoziiert sind.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Statistical Parametric Mapping (SPM)

SPM ist eine frei verfügbare statistische Toolbox für MATLAB (Mathworks), die die Verarbeitung und statistische Analyse von bildgebenden Daten in der Hirnforschung ermöglicht. Ursprünglich wurde die Software von Karl Friston im Jahre 1991 für die Verarbeitung von PET-Bildern entwickelt. In den Folgejahren wurde die Software stetig aktualisiert und erweitert, sodass mittlerweile die gängigsten Modalitäten der bildgebenden Hirnforschung analysiert werden können (Ashburner 2012). Der grundlegende Arbeitsablauf einer „typischen“ SPM-Analyse ist in Abb.3 dargestellt.

Die SPM-Analyse lässt sich in drei Schritte gliedern: Die Präprozessierung, die Aufstellung eines statistischen Modells und die statistische Inferenz:

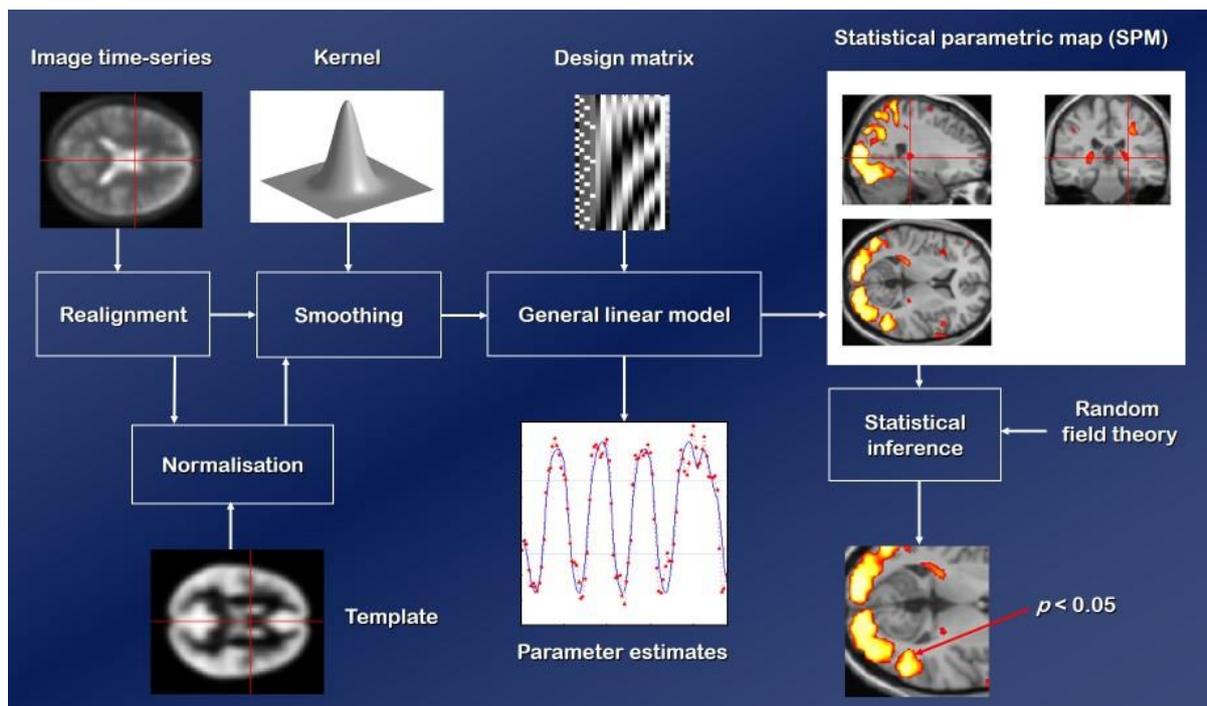


Abbildung 3: Workflow einer fMRT Datenanalyse unter SPM

Flandin, Guillaume; Friston, Karl (2008): Statistical parametric mapping (SPM). In: Scholarpedia 3 (4), S. 6232

---

## 2.2 Präprozessierung

Während der Datenaufzeichnung im MR-Scanner kann es zu Artefakten verschiedener Genese kommen. Diese Artefakte verringern das Signal-Rausch-Verhältnis und erschweren somit die Detektion aktiver Areale. Sie können durch technische Einstellungen der Aufzeichnung selbst verursacht sein, wie beispielsweise die zeitlich versetzte Aufnahme einzelner Schichten während der Zeitdauer einer TR. Sie können aber auch durch den Probanden verursacht werden, wie z.B. durch Kopfbewegungen, die dazu führen, dass das gleiche Hirnareal zu unterschiedlichen Zeitpunkten an unterschiedlichen Orten aufgezeichnet wird. Die Vorverarbeitung trägt diesen Artefakten Rechnung und maximiert somit das Signal-Rausch-Verhältnis. Gleichzeitig ist sie auch essentiell um die grundlegenden statistischen Annahmen zu validieren, die einer fMRT Untersuchung zugrunde liegen. Hierzu zählen unter anderem:

- Alle Voxel in einer Aufzeichnung wurden simultan aufgezeichnet
- Jedes Voxel ist während der gesamten Zeit der Aufzeichnung an einem fest definierten Ort
- Jedes Voxel ist bei jedem Probanden am selben Ort lokalisiert
- Benachbarte Voxel sind nicht immer statistisch unabhängig voneinander

Ohne den Prozess der Vorverarbeitung würden die meisten dieser Annahmen verletzt und die anschließende statistische Analyse somit ungültig werden (Huettel et al. 2014; Lindquist 2008; Poldrack et al. 2011).

### 2.2.1 Bewegungskorrektur

Selbst kleinste Kopfbewegungen können dazu führen, dass das Signal eines Voxels durch die Signale benachbarter Voxel überlagert wird. Gerade an der Grenze von verschiedenen Gewebetypen kann dies drastische Effekte haben, wenn beispielsweise in einem Voxel Aktivierungen der weißen Substanz mit jenen der grauen Substanz überlagert werden. Das Ziel der Bewegungskorrektur ist es, diesen Versatz in der Ausrichtung der unterschiedlichen Schichten dahingehend korrigieren, dass sämtliche Schichten einheitlich ausgerichtet sind. Dies geschieht durch eine Starrkörper-Transformation entlang von jeweils drei Rotations- und Translationsachsen, also insgesamt sechs Freiheitsgraden. Hierbei werden alle Schichten so ausgerichtet, dass sie mit einer Referenzschicht (z.B. der ersten Schicht) deckungsgleich sind. Mathematisch wird dies durch die Minimierung einer Kostenfunktion (z.B. durch die Summe

---

der Abstandsquadrate der korrespondierenden Voxel) realisiert (Huettel et al. 2014; Lindquist 2008; Poldrack et al. 2011).

### **2.2.2 Ko-Registrierung**

Der Prozess, in dem zwei unterschiedliche Bilder räumlich aneinander angeglichen werden, wird allgemein als Koregistrierung bezeichnet. Im Kontext von SPM wird hiermit im Besonderen die funktionell-strukturelle Koregistrierung des T1-gewichteten anatomischen Bildes und eines Mittelbildes der funktionellen EPI-Bildserie beschrieben. Dies wird für jeden einzelnen Probanden durchgeführt und ermöglicht die genaue Zuordnung der ermittelten Aktivierungen zu den korrespondierenden anatomischen Strukturen. Eine Zuordnung allein auf der Basis der T2\*-gewichteten EPI-Bilder wäre aufgrund der niedrigen anatomischen Auflösung und geometrischer Verzerrungen sehr ungenau. In SPM geschieht dies durch eine affine Transformation, die neben der Rotation und Translation auch Scherungen und Skalierungen beinhaltet (Huettel et al. 2014; Lindquist 2008; Poldrack et al. 2011).

### **2.2.3 Normalisierung**

Sowohl die Größe als auch die Form des menschlichen Gehirns zeigen in der Gesamtbevölkerung eine bemerkenswerte Variabilität (Reardon et al. 2018). Die Gehirne von zwei unterschiedlichen Probanden im selben Experiment können Größenunterschiede von bis zu 30% aufweisen (Huettel et al. 2014). Um trotz dieser interindividuellen Unterschiede eine Vergleichbarkeit der gefundenen Resultate zu gewährleisten, müssen die Bilder auf einen stereotaktischen Standardraum normalisiert werden. In der SPM-Software ist hierfür eine Standardvorlage integriert, das sogenannte MNI-Template, welches im Montreal Neurological Institute entwickelt wurde. Das Koordinatensystem wurde hierbei so angepasst, dass es möglichst mit dem Talairach-Atlas übereinstimmt. Der Koordinatenursprung ist hierbei nahe der Commissura Anterior zu finden. Um die Normalisierung zu bewerkstelligen, reicht eine lineare Starrkörpertransformation alleine nicht aus, da hierdurch die individuellen anatomischen Unterschiede nicht berücksichtigt werden. Aus diesem Grunde werden zusätzlich unterschiedliche nicht-lineare Transformationen verwendet um eine möglichst genaue Übereinstimmung mit der Standardvorlage zu ermöglichen (Lindquist 2008; Poldrack et al. 2011).

---

## 2.2.4 Räumliche Glättung (Smoothing)

Der Prozess des Smoothing beschreibt die Reduzierung der räumlichen Auflösung der vorliegenden Bilder durch Konvolution mit einem Gaußschen-Kernel mit einer fest definierten Halbwertsbreite (FWHM). Das Signal eines Voxels wird somit über die benachbarten Voxel verteilt. Die räumliche Glättung erfordert drei wichtige Funktionen:

1. Trotz der Normalisierung verbleibt eine restliche Variabilität in der Größe und Form der Gehirne unterschiedlicher Probanden, sodass Aktivierungen in einem einzelnen Voxel selten auch dem gleichen Voxel anderer Probanden entsprechen. Durch die räumliche Glättung wird somit eine bessere Vergleichbarkeit der Aktivierungen bei verschiedenen Probanden erzeugt, da kleinere Unterschiede weniger ins Gewicht fallen.
2. Aktivierungen umfassen selten ein einzelnes, isoliertes Voxel, sondern erstrecken sich über mehrere Voxel. Durch die Verwendung eines angepassten Filters (matched-filter) wird das Signal zu Rausch-Verhältnis verbessert.
3. Die Annahmen der Random-Field Theory, die zur Korrektur multipler Vergleiche eingesetzt wird, werden validiert.

## 2.3 Statistische Analyse

### 2.3.1 Das Allgemeine Lineare Modell

Huettel et al. definieren Allgemeine Lineare Modelle wie folgt: Eine Klasse statistischer Tests, die annehmen, dass experimentelle Daten als lineare Kombination verschiedener Modellfaktoren und zusätzlich unkorrelierten Rauschfaktoren zu betrachten sind (Huettel et al. 2014). Im Kontext der fMRT Datenanalyse sind die Modellfaktoren alle experimentellen Einflussgrößen, die einen gerichteten Einfluss auf das BOLD-Signal haben. Hierzu zählen sowohl experimentelle Manipulationen als auch Störfaktoren wie beispielsweise Kopfbewegungen. Diese bekannten Faktoren werden in einer Design Matrix modelliert und beschreiben die experimentelle Varianz. Die unkorrelierten Rauschfaktoren werden als Fehlerterm in das Modell integriert und beschreiben die Fehlervarianz. Nach diesem Schritt der Modell-Spezifikation erfolgt die Parameterschätzung. Hierbei werden jene Parameter (anhand einer Kostenfunktion) kalkuliert, welche die experimentelle Varianz maximieren und folglich die Fehlervarianz minimieren. Im letzten Schritt können die so geschätzten Parameter,

---

unter Verwendung der für die Hypothese geeigneten Inferenzstatistiken auf ihre Signifikanz getestet werden. Die Analyse besteht also aus den Schritten der Modell-Spezifizierung, Parameter-Schätzung und der Signifikanztestung (Huettel et al. 2014; Lindquist 2008; Poldrack et al. 2011).

### **2.3.2 Die Anwendung des ALM in SPM**

In der SPM-Software erfolgt die Aufstellung eines Modells für die BOLD-Zeitserie jedes Voxel einzeln und unabhängig von allen anderen; diesen Ansatz bezeichnet man als Mass Univariate Approach. Mathematisch kann das ALM in Form einer Matrixgleichung wie folgt ausgedrückt werden:

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

Hierbei ist  $Y$  ein Spaltenvektor, der die gemessenen BOLD-Signale eines Voxels zum Zeitpunkt  $i$  enthält.  $X$  ist die Designmatrix mit den Dimensionen  $I \times P$ . Die Zeilen entsprechen den Beobachtungszeitpunkten, während die Spalten sowohl experimentelle Faktoren, die von Interesse sind, als auch etwaige Störvariablen als unabhängige Variablen repräsentieren. Beide werden als Regressoren bezeichnet. Die Spezifizierung der Design-Matrix stellt eine der Kernpunkte der SPM-Analyse dar. Je besser diese das Experiment und alle möglichen Einflussfaktoren erfasst, umso größer ist die experimentell erklärte Varianz und umso aussagekräftiger die statistischen Ergebnisse. Beta ( $\beta$ ) entspricht einem Spaltenvektor mit  $P$  Regressionskoeffizienten äquivalent zu der Anzahl an Regressoren in der Design Matrix. Als Regressionskoeffizienten beschreiben Beta-Werte die Gewichtung der korrespondierenden Regressoren, also den relativen Einfluss, den diese auf das BOLD-Signal haben. Der Fehlerterm wird mit  $\varepsilon$  bezeichnet. Von diesem wird angenommen, dass er eine unabhängige und identisch verteilte Variable mit einem Mittelwert von null darstellt.

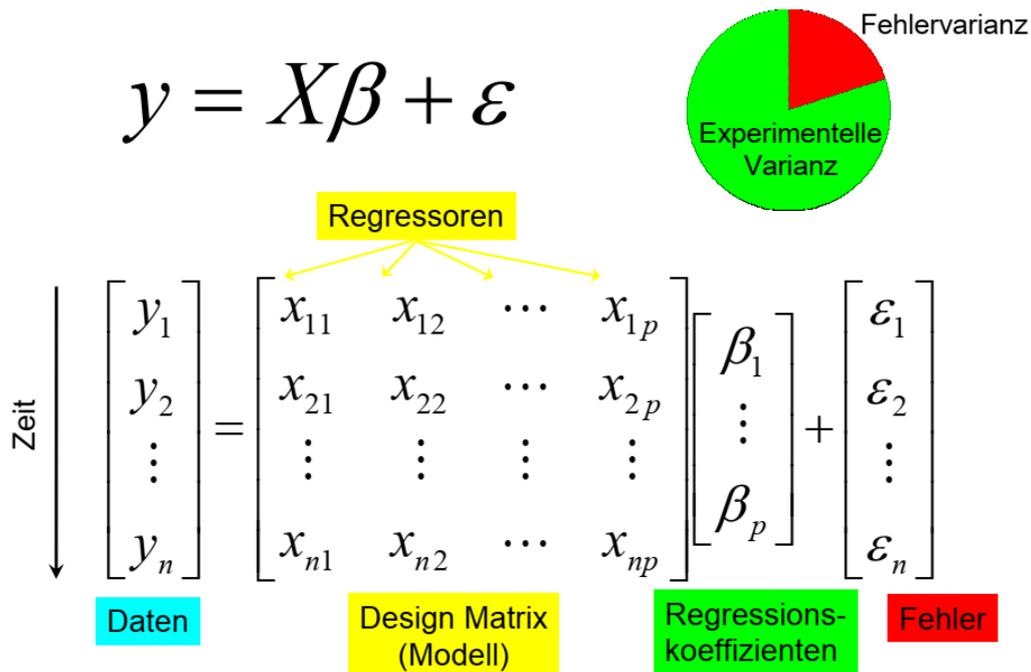


Abbildung 4: Die Matrixgleichung für das allgemeine lineare Modell eines Voxels kann folgendermaßen beschrieben werden: Ist  $y$  der Spaltenvektor, der die BOLD-Zeitreihe eines Voxels über die Zeit erfasst.  $X$  ist die Design Matrix mit  $P$  Regressoren und  $I$  Beobachtungszeitpunkten. Der Spaltenvektor der Regressionskoeffizienten wird als  $\beta$  bezeichnet und der Spaltenvektor des Residuums bzw. Fehler als  $\varepsilon$ .

Jan Gläscher, SPM-Kurs am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, 2013

Für die Modellierung der BOLD-Antwort wird weiterhin angenommen, dass die Beziehung zwischen Stimulus und BOLD-Signal als lineares zeitinvariantes System (LTI) betrachtet werden kann. Linear heißt in diesem Fall, dass die Skalierung des Stimulus um einen Faktor  $a$  eine Skalierung der BOLD-Antwort um denselben Faktor zur Folge hat. Zeitinvariant hingegen beschreibt, dass eine Verschiebung des Stimulus-Onsets um die Zeit  $t$  eine entsprechende Verschiebung der korrespondierenden BOLD-Antwort um  $t$  zur Folge hat. Um eine möglichst präzise Modellierung des BOLD-Signales zu erhalten, wird die Stimulusfunktion (z.B. ein Vektor mit Nullen und Einsen, in dem eine 1 das Vorhandensein eines Stimulus und eine 0 die Abwesenheit bedeutet) mit einer kanonischen HRF gefaltet. Diese kanonische HRF basiert auf der Kombination zweier Gamma-Funktionen, die sowohl den initialen Dip als auch den Peak und die Unterschwingung post-Stimulus erfassen.

Die Parameter-Schätzung erfolgt mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate (Ordinary Least Squares). Der Fehler ergibt sich aus der Subtraktion des tatsächlich gemessenen und des geschätzten BOLD-Signals:

$$e = Y - \hat{Y} = Y - X\hat{\beta}$$

Die Summe der Fehlerquadrate ist dann folglich definiert als  $S = \sum_{i=1}^I e_i^2$ , in Matrizenform kann dies als  $S = e^T e = (Y - X\hat{\beta})^T * (Y - X\hat{\beta})$  formuliert werden.

Um S in Abhängigkeit von  $\hat{\beta}$  zu minimieren, wird es zunächst ausmultipliziert, dann nach  $\hat{\beta}$  abgeleitet und mit Null gleichgesetzt.

Der OLS-Schätzer, der sich hieraus für  $\beta$  ergibt, ist  $\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$ . Damit  $X^T X$  invertiert werden kann, muss die Design-Matrix einen vollen (Spalten)-Rang haben, das heißt, keine der Spalten darf eine Linearkombination der restlichen sein.

Ein weiterer Parameter, der geschätzt wird, ist die Varianz der Residuen  $\sigma^2$ , diese ergibt sich aus der Gleichung:

$\sigma^2 = \frac{e^T e}{I-p}$ , I ist die Anzahl der Reihen der Matrix X und  $p = \text{rang}(X)$ , hierbei wird also die Summe der Fehlerquadrate durch die Freiheitsgrade der Design Matrix geteilt.

Anhand der so geschätzten Beta-Werte und der Varianz der Residuen können im Folgenden Signifikanztestungen für unterschiedliche Hypothesen durchgeführt werden. Die häufigsten Hypothesen beinhalten hierbei die Fragestellung, ob ein  $\beta$ -Wert sich signifikant von 0 unterscheidet bzw. ob sich zwei  $\beta$ -Werte signifikant voneinander unterscheiden. In SPM geschieht dies anhand der Aufstellung eines Kontrastvektors c, der mit dem  $\beta$ -Vektor multipliziert wird und eine lineare Kombination von Regressoren definiert. In einem Experiment mit beispielsweise vier Regressoren würde der Kontrastvektor  $c1 = [1,1,0,0]$  die Fragestellung überprüfen, ob die ersten beiden Regressoren sich signifikant von 0 unterscheiden, während der Kontrastvektor  $c2 = [1,-1,0,0]$  überprüfen würde, ob sie sich signifikant voneinander unterscheiden. Die geschätzten  $\beta$ -Parameter sind normalverteilt entsprechend folgender Verteilung  $\hat{\beta} \sim N(\beta, \sigma^2 (X^T X)^{-1})$ , daraus ergibt sich für die lineare Kombination mit dem Kontrastvektor c die Verteilung  $c^T \hat{\beta} \sim N(c^T \beta, \sigma^2 c^T (X^T X)^{-1} c)$  (Kiebel et al. 2007).

Die Kenntnis dieser Verteilung ermöglicht die Hypothesentestung unter Verwendung eines T-Tests:

$$\frac{c^T \hat{\beta} - c^T \beta}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^{-1} c}} \sim t_{I-p}$$

---

Hierbei folgt T einer studentischen T-Verteilung mit I-p Freiheitsgraden. Aus dem Abgleich des resultierenden T-Wertes mit dieser Verteilung ergibt sich ein korrespondierender p-Wert (Frackowiak 2003; Poldrack et al. 2011). Die Resultate dieser Signifikanztests werden in SPM in Form von statistisch parametrischen Karten, den SPMs, dargestellt. Dabei werden die signifikanten Voxel (nach Festlegung eines entsprechenden Signifikanzniveaus) in drei Ebenen (axial, sagittal und frontal) auf einem Template, dem sog. Glass Brain visualisiert. Die bis hierhin beschriebenen Schritte beziehen sich auf einen Probanden und werden als first-level Analyse bezeichnet. Im nächsten Schritt, der second-level Analyse, werden statistisch signifikante Aktivierungen auf Gruppenebene untersucht. Hierbei gibt es grundsätzlich zwei Vorgehensweisen: Die erste wird als Fixed-Effects Analyse bezeichnet., Hierbei wird angenommen, dass das „wahre“ experimentell ausgelöste BOLD-Signal für alle Probanden gleich ist und die Variabilität lediglich durch zufälliges Rauschen zustande kommt. Für die Berechnung des Gruppeneffektes wird also nur die Within-Subject-Variabilität betrachtet. Diese Methode ist zwar sensitiv, jedoch anfällig für Verzerrungen durch Ausreißer. Zudem sind die Ergebnisse der Fixed-Effects Analyse nicht generalisierbar. Um generalisierbare Ergebnisse zu erhalten, die nicht nur Aussagen über die eigene Probandengruppe, sondern über die Grundpopulation treffen, aus der diese stammen, wird eine Random-Effects Analyse durchgeführt. Hierbei wird angenommen, dass die experimentell ausgelösten BOLD-Effekte interindividuelle Unterschiede aufweisen und die Variabilität somit nicht nur Ergebnis eines zufälligen Rauschens, sondern auch einer zufälligen Auswahl von Probanden aus der Grundpopulation ist. Für die Berechnung des Gruppen-Effektes wird hier zusätzlich zu der Within-Subject-Variabilität die Between-Subject-Variabilität betrachtet. Im Kontext von SPM wird für die second-level Analyse typischerweise eine Random-Effects Analyse durchgeführt, bei der die in der first-level Analyse entstandenen Kontrastbilder als Inputs der second-level Analyse verwendet werden. Diesen Ansatz, zusammenfassende Statistiken aus dem unteren Level als Inputs des nächsthöheren Levels zu verwenden, nennt man Summary-Statistics-Approach. Auf Ebene des second-level können dann beispielsweise Einstichproben-T-Tests durchgeführt werden um die Signifikanz eines Effektes innerhalb der Gruppe zu testen, oder aber Zwei-Stichproben T-Tests um festzustellen ob es einen signifikanten Unterschied zwischen zwei unterschiedlichen Gruppen (gesunde Probanden vs. Patienten) gibt (Poldrack et al. 2011; Lindquist 2008; Huettel et al. 2014; Friston 2007).

---

### 2.3.3 Multiple Vergleiche

Die Festlegung des Signifikanzniveaus stellt vor dem Hintergrund des Massive Univariate Approach eine besondere Herausforderung dar. Wenn wir beispielsweise annehmen, dass ein Bild aus etwa 100.000 Voxeln besteht und wir für jedes dieser Voxel einen unabhängigen Test durchführen, so hätten wir bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  etwa 5000 falsch positive Aktivierungen. Die gängigste Korrekturmethode um die Rate der falsch positiven Aktivierungen und damit den Typ-1-Fehler zu minimieren, ist die Family-Wise-Error-Rate. Diese definiert die Wahrscheinlichkeit, mindestens einen Typ-1-Fehler in einer „Familie“ von statistischen Tests zu begehen, also die Nullhypothese fälschlicherweise zu verwerfen. Eine konservative Methode um die FWER zu kontrollieren, besteht in der Bonferroni-Korrektur. Hier wird der angestrebte  $\alpha$ -Wert durch die Anzahl der unabhängig voneinander durchgeführten statistischen Tests geteilt, mit steigender Testanzahl sinkt der korrigierte alpha-Wert entsprechend. Diese Methode der FWER-Korrektur ist im Kontext der fMRT Daten jedoch zu konservativ und führt dazu, dass die Wahrscheinlichkeit einen Typ-II-Fehler zu begehen und somit eine richtige Aktivierung nicht zu erkennen, erhöht wird. Dies liegt in der Tatsache begründet, dass die Zeitserien benachbarter Voxel eine Korrelation aufweisen und nicht unabhängig voneinander sind. Der Grad dieser Korrelation wird als Smoothness betrachtet, die in eine intrinsische und extrinsische Komponente unterteilt werden kann. Die extrinsische Smoothness ergibt sich durch die Präprozessierung, insbesondere dem Glätten der Daten, und wird durch den Untersucher selbst induziert. Doch auch vor der Präprozessierung ist eine Smoothness vorhanden, diese ergibt sich aus den technischen Limitierungen der Datenaufzeichnung und Rekonstruktionen physiologische Geräuschquellen sowie der Tatsache, dass das BOLD-Signal, durch größere Gefäße induziert wird, die umspannte Hirnareale und nicht ein einziges Voxel versorgen. Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass die Anzahl der tatsächlich unabhängig durchgeführten Tests, je nach Smoothness der vorliegenden Daten, weitaus geringer als die Anzahl der Voxel sein kann. Ein eleganter Lösungsansatz für dieses Problem, der in SPM implementiert wird, ist die Random Field Theory. Diese ermöglicht die Durchführung einer FWER-Korrektur unter Berücksichtigung der vorliegenden Smoothness. Die Durchführung der RFT Methode in SPM erfolgt in mehreren Stufen. Zunächst erfolgt die Berechnung der Smoothness der vorliegenden Daten und anhand dieser die Berechnung der sogenannten resolution-elements (Resel). Diese können als Näherungswert für die Zahl der tatsächlich unabhängig durchgeführten Tests verstanden

---

werden. Sie repräsentieren Blöcke zusammenhängender Voxel, deren Größe durch die Quantifizierung der Smoothness definiert wird; je größer die Smoothness, umso größer sind diese Blöcke und umso kleiner ist die Anzahl der Resels. Während die Methode der Bonferroni-Korrektur die Rate der falsch positiven Tests auf Voxel-Ebene kontrolliert, wird im Rahmen der RFT die Rate der falsch positiven Regionen kontrolliert. Mathematisch wird hierfür anhand der Anzahl der Resels der Erwartungswert der Euler-Charakteristik für einen bestimmten Schwellenwert (z.B. Z- oder t-Wert) berechnet. Für hohe Schwellenwerte kann die Euler-Charakteristik als die Anzahl der „Blobs“ (Region zusammenhängender Voxel) verstanden werden, die signifikanten Aktivierungen aufzeigen. Aus dem Zusammenhang zwischen dem Erwartungswert der Eulercharakteristik  $E[EC]$  und dem t-Wert können FWER-korrigierte Signifikanzniveaus festgelegt werden. Um beispielsweise die Wahrscheinlichkeit, dass ein Blob rein zufällig als aktiv deklariert wird, unter 5% zu halten, wird der korrespondierende t-Wert zur  $E[EC] = 0,05$  berechnet und als Schwellenwert definiert (Frackowiak 2004; Huettel et al. 2014; Poldrack et al. 2011). Für eine detaillierte Ausführung der mathematischen Hintergründe der Random Field Theory wird auf Cao & Worsley und Nichols & Hayasaka (Nichols und Hayasaka 2003) verwiesen.

### **2.3.4 Dynamic Causal Modelling – Einführung**

Dynamic Causal Modelling ist eine der führenden Methoden der effektiven Konnektivitätsanalyse im Bereich der neurowissenschaftlichen Bildgebung. Anders als andere Methoden der effektiven Konnektivitätsanalyse, wie beispielsweise Psychophysiologische Interaktionen (PPI) oder dem Structural Equation Modelling (SEM), arbeitet DCM nicht auf der Ebene der gemessenen Signale, sondern auf Ebene der nicht direkt beobachtbaren, „versteckten“ neuronalen Mechanismen. Auf eben dieser Ebene findet der kausale, gerichtete Effekt einer Hirnregion auf eine andere statt. Da die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen mittels bildgebender Verfahren nicht direkt beobachtet werden können, müssen sie modelliert werden. Im Kontext von DCM wird hierbei auf der ersten Ebene ein neuronales Modell spezifiziert und anhand eines biophysologisch-plausiblen hämodynamischen Modells in ein prädiktives areal-spezifisches BOLD-Signal übersetzt. Dies wird als *Forward Generative Modell* bezeichnet. Das Ziel ist es, die Parameter der neuronalen Ebene so zu schätzen, dass das prädiktive BOLD-Signal so gut wie möglich dem tatsächlich

---

gemessenen entspricht (Friston et al. 2003; Friston 2011; Kahan und Foltynie 2013; Zeidman et al. 2019a)

Das neuronale Modell kann hierbei mit Hilfe von Differentialgleichungen wie folgt beschrieben werden:

$$\frac{dz}{dt} = F(\mathbf{z}, \mathbf{u}, \boldsymbol{\theta})$$

Mit dieser Zustandsgleichung wird beschrieben, dass die Veränderungen der neuronalen Zustände abhängig sind von dem aktuellen Zustand  $\mathbf{z}$ , den externen Einflüssen auf das System  $\mathbf{u}$  und den Konnektivitätsparametern  $\boldsymbol{\theta}$ .

Mit Hilfe einer bilinearen Näherung kann dies wie folgt ausgedrückt werden:

$$\frac{dz}{dt} \approx \left( \mathbf{A} + \sum_{j=1}^J u_j \mathbf{B}^{(j)} \right) \mathbf{z} + \mathbf{C} \mathbf{u}$$

Die A-Matrix beschreibt die intrinsische oder auch endogene Konnektivität des Systems in der Abwesenheit von experimentellen Einflüssen.

Die B-Matrix beschreibt die Modulation der intrinsischen Konnektivität durch die experimentellen Einflüsse  $u_j$ .

Die C-Matrix beschreibt, welche Hirnregionen direkt durch experimentelle Manipulationen beeinflusst werden. Zumeist handelt es sich hierbei um primäre sensorische Areale, und die auf diese wirkenden experimentellen Einflüsse werden als *driving inputs* bezeichnet.

Das hämodynamische Modell beinhaltet Parameter für die Beschreibung der Veränderungen des vasodilatatorischen Signals, des Blutflusses und damit auch des Blutvolumens und des Deoxyhämoglobin-Gehaltes.

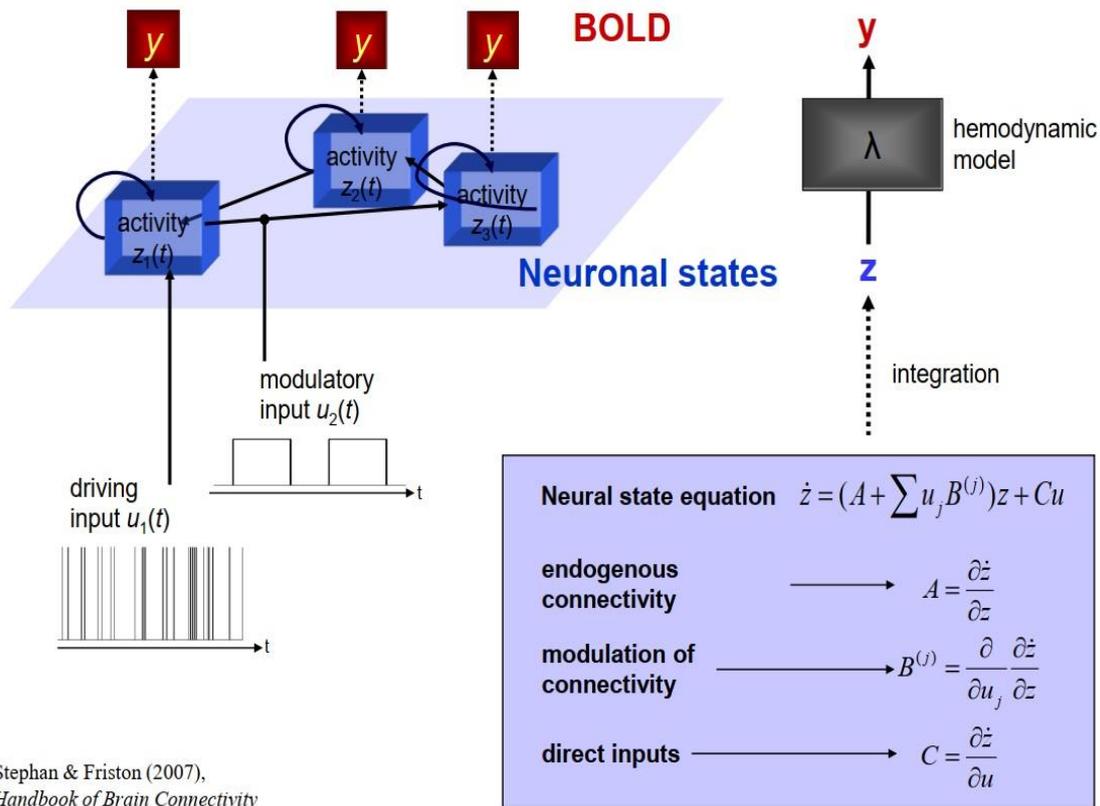


Abbildung 5: Das „Forward Generative Modell“: Im rechten Teil des Bildes sind die mathematischen Zustandsgleichungen dargestellt, die die Dynamiken des neuronalen Modells spezifizieren. Die Integration dieser ergibt das prädiktive neuronale Signal  $z$ , dieses wird durch ein biophysikalisch plausibles hämodynamisches Modell - hier als  $\lambda$  ausgedrückt - in ein prädiktives BOLD-Signal  $y$  übersetzt. Der linke Teil des Bildes veranschaulicht, dass die Konnektivitätsanalyse auf Ebene der „versteckten“ neuronalen Zuständen und nicht des gemessenen BOLD-Signals  $y$  erfolgt. Der Einfluss der experimentellen Veränderungen auf die Konnektivität geht auf dieser neuronalen Ebene in das Modell ein. Dies kann beispielsweise in Form von driving inputs ( $u_1$ ) oder modulatorischen inputs ( $u_2$ ) erfolgen.

Stephan, Klaas Enno; Friston, Karl J. (2007): Models of Effective Connectivity in Neural Systems. In: Viktor K. Jirsa und A. R. McIntosh (Hg.): Handbook of Brain Connectivity. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 303–327

Die Kalkulation der Modellparameter und der Modell-Architektur erfolgt anhand etablierter Methoden der Bayesschen Statistik. Die Prior-Verteilungen für die neuronalen Parameter werden als „shrinkage priors“ bezeichnet, weil sie Normalverteilungen mit dem Erwartungswert Null entsprechen und den Mittelwert der Posterior-Verteilungen Richtung 0 vermindern, insbesondere bei einer Likelihood mit hoher Varianz, also Daten mit hohem Rauschanteil. Die hämodynamischen Prior-Verteilungen entstammen aus empirischen Erkenntnissen und werden regelmäßig im Lichte neuer Daten aktualisiert (Friston et al. 2003;

---

Friston et al. 2000; Poldrack et al. 2011; Zeidman et al. 2019a; Zeidman et al. 2019b, 2019b; Buxton et al. 1998; Stephan et al. 2007).

Die Schätzung der Modell-Parameter wird auch als Modell-Inversion bezeichnet. Der Grundgedanke hierbei ist es, jene Parameter zu finden, die einen optimalen Kompromiss zwischen der Genauigkeit und der Komplexität des Modells zur Folge haben. Die bedingte Wahrscheinlichkeit der Daten unter einem gegebenen Modell  $p(y|m)$  wird als Modell-Evidenz bezeichnet. Eine direkte Berechnung dieser würde die Marginalisierung von mehrdimensionalen Integralen erfordern und ist somit in der Regel nicht ohne weiteres möglich. Aus diesem Grund wird Näherungswert verwendet, die negative freie Energie die anhand eines Laplace-Approximationsalgorithmus bestimmt wird. Die Genauigkeit des Modells wird hierbei durch die Korrespondenz der prädiktiven mit der tatsächlich gemessenen BOLD-Zeitserie erfasst, während die Komplexität sich aus der Kullback-Leibler Divergenz zwischen der Prior- und Posterior-Verteilung ergibt. Je weiter sich die Posterior-Verteilung also von der Prior-Verteilung entfernt, umso größer ist die Divergenz und damit die Komplexität des Modells. Der Laplace-Approximationsalgorithmus liefert sowohl eine Annäherung an die Modell-Evidenz  $p(y|m)$ , als auch an die Posteriori-Verteilung der Parameter  $p(\theta|m,y)$  (Friston et al. 2003; Stephan und Friston 2010; Zeidman et al. 2019a).

Eine DCM-Analyse läuft typischerweise in mehreren aufeinanderfolgenden Schritten ab. Im ersten Schritt werden ein oder mehrere plausible neuronale Modelle definiert, hierbei werden insbesondere Parameter der A und B-Matrix variiert. In Abwesenheit von empirischen Daten kann sich daraus bei mehreren Hirnregionen eine Vielzahl von unterschiedlichen Modellen und damit ein großer Modellraum ergeben. Nach der Modell-Inversion erfolgt zumeist die Inferenz auf Modell-Ebene, diese Prozesse werden als Bayesian Modell Comparison (BMC) und Bayesian Model Selection (BMS) bezeichnet. Hierfür gibt es zwei unterschiedliche Pfade: Die Fixed-Effects- und die Random-Effects-Analyse. Die erstere geht davon aus, dass das zugrundeliegende Modell bei allen Probanden das gleiche – also „fix“ – ist und berechnet einen Gruppen Bayes Factor (GBF). Der Bayes Faktor ist der Quotient der Modell-Evidenzen unterschiedlicher Modelle:

$$BF_{ij} = \frac{p(y|m_i)}{p(y|m_j)}$$

---

Der GBF errechnet sich aus der Multiplikation der individuellen Bayes Faktoren über alle Probanden. Die Fixed-Effects-Analyse kann bei der Untersuchung grundlegender neuronaler Mechanismen in Betracht gezogen werden. Bei komplexeren oder pathologischen Prozessen jedoch ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass die zugrundeliegende Annahme verletzt wird. Die Random-Effects-Analyse unterliegt nicht dieser Annahme. Hier wird davon ausgegangen, dass unterschiedliche Probanden unterschiedliche Modelle nutzen können um ein und dieselbe Aufgabe zu bewältigen. Die Modelle sind damit nicht fix, sondern selbst Zufallseffekte. In dieser Analyse werden Inversions-Algorithmen verwendet um die Posterior-Verteilung der Modelle zu berechnen  $p(r_k|y)$ . Dabei repräsentiert  $r_k$  die Häufigkeit mit der Model k in der Population verwendet wird. Neben dieser wird auch die Überschreitungswahrscheinlichkeit berechnet, die angibt, wie wahrscheinlich es ist, dass ein Modell häufiger genutzt wird als alle anderen im Modellraum. Es ist wichtig hierbei zu beachten, dass es sich um bedingte Wahrscheinlichkeiten handelt, die sich also mit einer Veränderung des Modellraums (der Anzahl an Modellen) verändern. Dies bedeutet insbesondere, dass es bei einer Vielzahl von Modellen zu einem Verdünnungseffekt kommt und somit nicht ein einziges Modell als klarer „Gewinner“ der Bayesian Model Selection hervorgeht.

Nach dem Schritt der Modell-Selektion erfolgt die Inferenz auf der Ebene der Parameter. Hierbei sind zumeist die Parameter der B-Matrix, die die Modulation der intrinsischen Aktivität durch experimentelle Stimuli erfasst, von besonderem Interesse. Die neuronalen Parameter werden in der Einheit Hertz (Hz) angegeben und können als Änderungsraten verstanden werden. Eine schnelle Änderungsrate bedeutet also eine starke Konnektivität oder Modulation der Konnektivität zwischen zwei Arealen. Wenn die Modell-Selektion ein eindeutig gewinnendes Modell hervorbringt, kann die Parameter-Inferenz dieses Modells über alle Probanden hinweg in Form von klassischen Inferenztestungen (beispielsweise T-Tests oder ANOVA) erfolgen. Hierbei werden die Maximum-a-posteriori Schätzungen (MAP) der einzelnen Parameter als zusammenfassende Statistiken betrachtet. Sollte in der Modell-Selektion kein einziges Modell als klarer Gewinner hervorgehen, kann man sich der Methode des Bayesian Model Averaging bedienen. Durch BMA wird ein gewichteter Mittelwert der Modellparameter gebildet, wobei die Gewichtung durch die A-Posteriori Auftretenswahrscheinlichkeit des jeweiligen Modells erfolgt (Stephan et al. 2009; Stephan et al. 2010; Rigoux et al. 2014).

---

### 2.3.5 Parametric Empirical Bayes

Die Modell Spezifikation und Inversion eines großen Modell-Raums kann einen hohen (rechnerischen) Aufwand bedeuten. Ein relativ neuer Ansatz, der diesem Problem entgegenwirkt, ist das Parametric Empirical Bayes. Dies ist ein Verfahren der Inversion von hierarchischen Bayes-Modellen. Hierbei werden in einem ersten Level probandenspezifische DCMs spezifiziert und invertiert. Die Erwartungswerte und Kovarianzen der einzelnen Parameter werden zusammengetragen und im nächsten Level in ein Allgemeines Lineares Modell gespeist, das die Between-Subject-Effekte auf die Within-Subject-Parameter modelliert. Die Parameter der einzelnen Probanden werden hier als Addition von Gaußschen-Effekten zum Gruppen-Erwartungswert definiert. Ein Vorteil dieser Vorgehensweise ist, dass nicht nur Punktschätzungen der patientenspezifischen Parameter zur Gruppenanalyse genutzt werden, sondern der Erwartungswert und die Varianz, sodass Patienten mit verrauschten Daten und einer dementsprechend hohen Varianz weniger zu einer Verzerrung von Gruppeneffekten beitragen. Ein weiterer Vorteil ist, dass die geschätzten Parameter auf der second-level Analyse iterativ als „empirische Prior“ für das erste Level verwendet werden können um die Invertierung dieser Modelle zu optimieren und die Wahrscheinlichkeit eines Verfangens in lokalen Maxima zu minimieren. Aus diesem Schritt ergibt sich auch die entsprechende Namensgebung des Parametric *Empirical* Bayes.

Mathematisch lässt sich dies wie folgt ausdrücken:

1.  $Y_i = \Gamma_i(\theta_i^{(1)}) + X_0\beta_i + \varepsilon_i^{(1)}$
2.  $\theta^1 = X\theta^{(2)} + \varepsilon^{(2)}$
3.  $\theta^2 = \eta + \varepsilon^{(3)}$

In der ersten Gleichung wird ausgedrückt, dass die beobachteten Daten jedes Probanden  $i$ , sich aus der Summe des DCM Modells  $\Gamma_i$  mit den first-level Parametern  $\theta^1$  und uninteressanten Effekten zusammensetzen, die in der Design Matrix  $X_0$  mit korrespondierenden Parametergewichtungen  $\beta$  und den Residuen  $\varepsilon_i^{(1)}$  erfasst werden. Die zweite Gleichung drückt aus, dass die first-level Parameter selbst wiederum in Form einer Design-Matrix und second-level (Gruppen-)Parametern definiert werden können. Die Design-Matrix enthält hierbei in jeder Spalte eine Kovariate von Interesse (beispielsweise Geschlecht

---

oder behaviorale Daten) mit korrespondierendem Parameter  $\theta^{(2)}$ . Im Kontext von PEB werden nicht unterschiedliche Modelle, sondern die Parameter selbst als Zufallseffekte betrachtet. Im zweiten Level wird modelliert, wie die individuellen probandenspezifischen Effekte (Within-Subject Effekte) sich aus dem Gruppen-Erwartungswert und Between-Subject Effekten von Interesse ergeben. Die dritte Gleichung beschreibt die A-priori Verteilung der Gruppenparameter mit dem Erwartungswert  $\eta$ . Die Invertierung der Modelle aus dem ersten Level erbringt die Posterior-Verteilung der probandenspezifischen Parameter und die freie Energie als Annäherung an die Modell-Evidenz. Auf dem zweiten Level ergeben sich die Posterior-Verteilung der Gruppenparameter und die freie Energie des PEB-Modells über die ganze Gruppe. Es genügt, ein einziges vollständiges Modell mit allen relevanten Parametern zu spezifizieren und zu invertieren, alle anderen Modelle können als „reduzierte Modelle“ mit Hilfe eines Algorithmus namens Bayesian Model Reduction (BMR) sekundenschnell berechnet werden. Der Grundgedanke hinter diesem Verfahren ist, dass sich bei einem vollständigen und einem reduzierten Modell nur die A-priori-Verteilungen unterscheiden, nicht aber die Likelihood. Die A-Posteriori-Verteilung von reduzierten Modellen kann somit aus der bekannten Likelihood und den A-Priori-Verteilungen des vollen und des reduzierten Modells ohne viel Aufwand rechnerisch bestimmt werden. Die Modell-Selektion kann im Rahmen von PEB entweder explorativ oder hypothesengestützt erfolgen. Bei einer klaren Hypothese bezüglich des Modellraumes können die Modelle spezifiziert und mittels des BMR Algorithmus berechnet und verglichen werden. Einen eher explorativen Ansatz erlaubt die Suche über alle reduzierten Modelle, die auch als *greedy search* bezeichnet wird. In diesem iterativen Prozess werden solange Parameter aus dem vollen Modell entfernt, solange dies zu einer Erhöhung der Modell-Evidenz führt. Wenn durch die Entfernung eines Parameters die Modell-Evidenz wieder abnimmt, dann stoppt der Prozess. Es erfolgt dann die Berechnung des Bayesian Model Average über die besten 256 Modelle des letzten Iterationsschrittes (Friston und Penny 2011; Friston et al. 2015; Friston et al. 2016; Zeidman et al. 2019a; Zeidman et al. 2019b).

## 2.4 Ethik

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 936 „Multi-site communication in the brain“ durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer genehmigt und in Übereinstimmung mit den Prinzipien der letzten Revision der Helsinki Deklaration von 2013 durchgeführt. Die Probanden unterschrieben, nach

---

einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über die Methoden und Ziele dieser Studie, eine schriftliche Einverständniserklärung.

## **2.5 Probanden**

In die Studie wurden 24 gesunde Probanden (11 Männer und 13 Frauen) eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug 23 Jahre mit einer Standardabweichung von 3,7. Ausschlusskriterien waren: Substanzabusus oder Abhängigkeit, stattgehabte psychische Erkrankungen, ein hohes familiäres Risiko für psychische Erkrankungen und schwerwiegende somatische (insbesondere neurologische) Erkrankungen.

## **2.6 Paradigma**

Wir verwendeten ein auditorisches Wahlreaktionsparadigma, das in früheren Experimenten regelhaft zu einer Amplitudenverstärkung der frühen evozierten Gamma-Band-Antwort in der EEG Aufzeichnung und zu einem BOLD-Signal im ACC und dem auditorischen Cortex führte (Mulert et al. 2001; Mulert et al. 2007; Leicht 2007; Mulert et al. 2010). Den Probanden wurden während des Experimentes insgesamt 300 Töne dreier unterschiedlicher Frequenzen präsentiert (33% 700Hz, 33% 1000 Hz und 33% 1300 Hz). Die Töne wurden anhand der Presentation Software Version 17 auf einem PC, welcher außerhalb des MRT-Raumes stand, generiert und in einer pseudo-randomisierten Reihenfolge mit einer Dauer von 200ms und einem Interstimulus-Interval von 2,5 – 7,5 Sekunden (Mittelwert 3,8 s) über MRT-kompatible elektrostatische Kopfhörer (MR confon) präsentiert. Die Probanden wurden angewiesen, Töne mit einer Frequenz von 700 Hz durch einen Tastendruck mit der linken und Töne von 1300 Hz durch einen Tastendruck mit der rechten Hand zu beantworten. Diese beiden Töne wurden als Zielreize definiert. Beim Hören des 1000 Hz Tones sollte keine manuelle Reaktion erfolgen. Die Reaktionszeiten und Fehlerraten wurden während des Experimentes aufgezeichnet. Als Fehler galt eine falsche oder eine verzögerte Antwort nach 2000ms.

## **2.7 MRT-Aufzeichnung**

Die Aufzeichnung der Bilder erfolgte mit einem 3-T MRT Scanner (Siemens Magnetom Trio), der mit einer 12-Kanal Kopfspule ausgestattet ist. Die funktionellen MRT-Daten wurden mit einer standardisierten T2\*-gewichteten EPI-Gradienten-Echo-Sequenz aufgezeichnet. Insgesamt wurden 24 Schichten aufgenommen, die das gesamte Gehirn erfassten (456 volumes; TR = 2.5 s; TA = 1.4 s; TE = 30 ms; FOV = 216/216 mm; matrix = 72 × 72, interleaved

---

slice acquisition; slice thickness = 4 mm; interslice gap = 1 mm; resulting pixel size = 3 × 3 mm). In derselben Position wurden ebenfalls die T1-gewichteten anatomischen MPRAGE-Sequenzen aufgezeichnet. Zudem erfolgte eine überlappende EEG-Aufzeichnung mit Hilfe des „sparse sampling designs“ für simultane EEG-fMRT Aufzeichnungen (Hall et al. 1999; Mulert et al. 2008; Mulert et al. 2010). Während der fMRT Aufzeichnung war die Vakuum-Pumpe ausgestellt um EEG-Artefakte im Bereich der Gamma-Frequenzen zu vermeiden. Aufgrund von erheblicher Artefaktbildung während der MRT-Aufzeichnung und damit einhergehenden deutlichen Qualitätsmängeln der entstandenen MRT-Schichtbilder, wurden die Aufzeichnungen eines Probanden aus den weiteren Analysen ausgeschlossen.

## **2.8 Präprozessierung**

Die Vorverarbeitung der fMRT Daten wurde anhand der „Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), die auf MATLAB (Version R2013b; MathWorks Inc; Natick, MA; USA) installiert wurde, durchgeführt. Die ersten sechs aufgezeichneten Bilder jedes Probanden wurden aufgrund technisch bedingter Signalinstabilitäten (T1-Equilibration) verworfen. Die Bewegungskorrektur erfolgte durch das Realignment aller funktionellen Aufzeichnungen auf das erste Bild durch eine Starrkörpertransformation mit sechs Parametern. Nach Ko-Registrierung der strukturellen und funktionellen Bilder, verwendeten wir den „Unified Segmentation and Normalisation“ Ansatz (Ashburner und Friston 2005), um beide Bilddatensätze in einen standardisierten MNI-Raum zu verzerren. Die Vorverarbeitung wurde mit der räumlichen Glättung der Daten unter Verwendung eines 8-mm-full-width at half-maximum Gaußschen Kernel abgeschlossen.

## **2.9 Statistische Aktivierungsanalyse**

Für die konventionelle statistische Analyse der fMRT Daten wurde das in SPM 12 integrierte Allgemeine Lineare Modell verwendet. Das Modell enthielt drei experimentelle Regressoren für jede der drei Frequenzen und ihre zeitlichen Ableitungen ( $s_1 = 700$  Hz,  $s_2 = 1000$  Hz,  $s_3 = 1300$  Hz), die mit der kanonischen Hämodynamischen Antwortfunktion gefaltet wurden. Darüber hinaus wurden die sechs Realignment-Parameter als Störvariablen integriert um bewegungsassoziierte Veränderungen des BOLD-Signales zu erfassen. Serielle Korrelationen wurden durch ein autoregressives Modell erster Ordnung erfasst, und Abweichungen im Niederfrequenzbereich (low frequency drift) wurden durch Hochpassfilter (128 sek.) entfernt. Auf der Probandenebene (first-level) wurden zwei Kontraste definiert:

- 
- (I) s1, s2, s3 vs baseline (auditorische Stimuli vs Baseline)
  - (II) s1, s3 vs s2 (response vs no-response)

Der erste Kontrast erfasst Veränderungen des BOLD-Signales bei der Bewältigung des Wahlreaktionsparadigmas, ungeachtet dessen ob auf eine Antwortauswahl auch eine manuelle Reaktion erfolgt oder nicht. Der zweite Kontrast hingegen untersucht dezidiert die Unterschiede, die sich zusätzlich durch die Ausführung der manuellen Reaktion (Tastendruck) ergeben.

Die probandenspezifischen Kontrast-Bilder wurden als zusammenfassende Statistiken für eine Gruppenanalyse (second-level) genutzt. Hier wurde mit dem Random-Effekts-Ansatz ein Einstrichproben-T-Test für die beiden Kontraste über die gesamte Gruppe spezifiziert. Multiple Vergleiche wurden mittels der Family Wise Error Rate gemäß der Random-Field-Theory korrigiert.

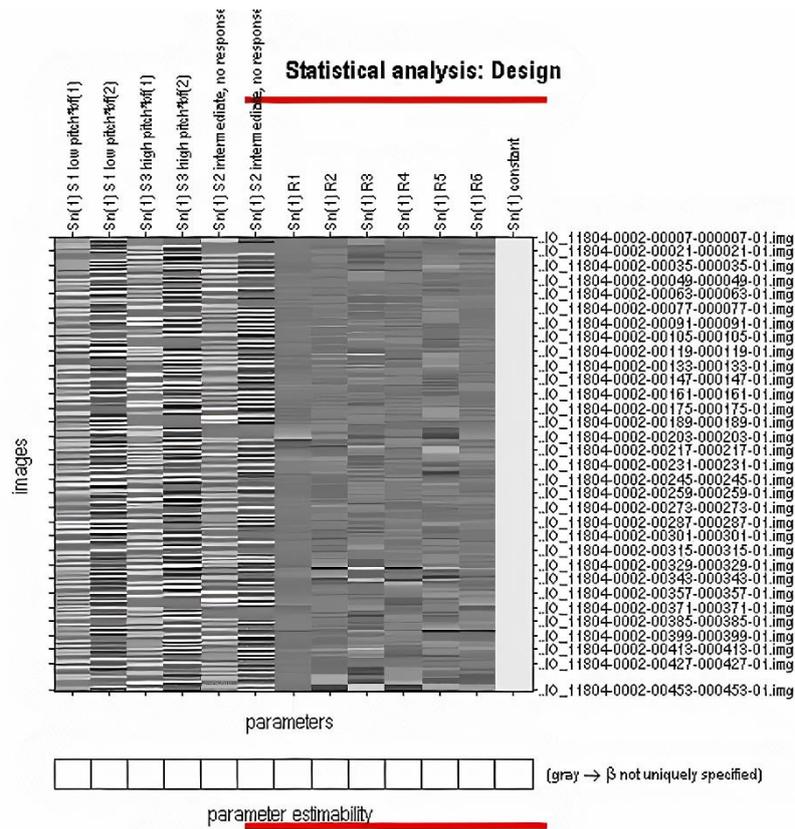


Abbildung 6: Dargestellt ist die first-level Design Matrix, die für jeden Probanden erstellt wurde. Die ersten sechs Spalten sind die experimentellen Regressoren mit ihren jeweiligen zeitlichen Ableitungen. In den nächsten sechs Spalten sind die im Schritt des Realignments erfassten Bewegungsparameter. Die letzte Spalte ist eine Konstante und entspricht der Gesamtaktivität des Voxels über alle Messungen. Die Zeilen repräsentieren die Anzahl der aufgezeichneten Einzelschichten, in diesem Falle 450. Der Beitrag jedes Regressors zu Veränderungen des beobachteten BOLD-Signals wird in Grautönen wiedergegeben, je heller umso stärker ist der Einfluss des Regressors.

MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

---

## 2.10 DCM-Analyse

Die DCM-Analyse wurde nach den Prinzipien der Parametric Empirical Bayes (PEB) Methode durchgeführt. Die theoretischen Hintergründe dieser Methode sind in Abschnitt 2.3.5 erklärt. Wir spezifizierten zunächst auf dem ersten Level ein vollständiges DCM-Modell für jeden Probanden. Wir modellierten unsere DCMs als bilinear mit einem Zustand pro Region und ohne stochastische Effekte.

## 2.11 ROI-Definition

Die ROI wurden definiert als sphärische Volumen mit einem Radius von 6mm, wobei der Mittelpunkt auf probandenspezifisches lokales Maximum zentriert wurde, das dem Gruppenmaximum am nächsten war. Da die Aktivierungen in den auditorischen Cortexen auch anliegende anatomische Bereiche umfassten, definierten wir anatomische Masken unter Verwendung der Anatomy Toolbox und den zytoarchitektonischen Kriterien von (Morosan et al. 2001). Durch dieses Vorgehen sollte sichergestellt werden, dass Voxel aus allen Subregionen des auditorischen Cortex eingeschlossen und Voxel aus den benachbarten Regionen ausgeschlossen werden. Die erste Hauptkomponente (first eigenvariate) aller signifikant aktiven Voxel in der ROI (mit einem Schwellenwert von  $p < 0,05$ , unkorrigiert) wurde extrahiert und effektbereinigt.

## 2.12 Modell-Spezifikation

Das vollständige Modell beinhaltet reziproke Verbindungen zwischen allen drei Knotenpunkten, diese sind als intrinsische Konnektivität in der A-Matrix erfasst. Die auditorischen Stimuli treten über die beiden auditorischen Cortexen in das System ein und sind somit als *driving inputs* definiert, die in der C-Matrix erfasst werden. Wir postulieren, dass die effektive Konnektivität zwischen den Arealen, insbesondere zwischen dem dorsalen ACC und den beiden auditorischen Cortexen durch die manuelle Antwortauswahl moduliert wird. Im vollständigen Modell werden hierbei alle plausiblen Modulationen einbezogen. Obwohl wir vor dem Hintergrund unserer bisherigen Untersuchungen insbesondere Top-Down-Effekte vom dorsalen ACC zu den bilateralen auditorischen Cortexen erwarten, erscheint eine Bottom-up- oder bidirektionale Modulation jedoch ebenfalls plausibel und ist für Aufmerksamkeitsprozesse in der auditorischen Modalität beschrieben (Posner 2004; Busch et al. 2006). Zudem spielt die interhemisphärische Konnektivität zwischen den auditorischen

Cortexen bei der bewussten Verarbeitung auditorischer Stimuli eine entscheidende Rolle, sodass auch eine Modulation dieser im vollständigen Modell integriert wurde (Steinmann et al. 2018a). Diese Effekte wurden in der B-Matrix erfasst. Eine graphische Darstellung des vollständigen Modells ist in Abbildung 7 zu sehen.

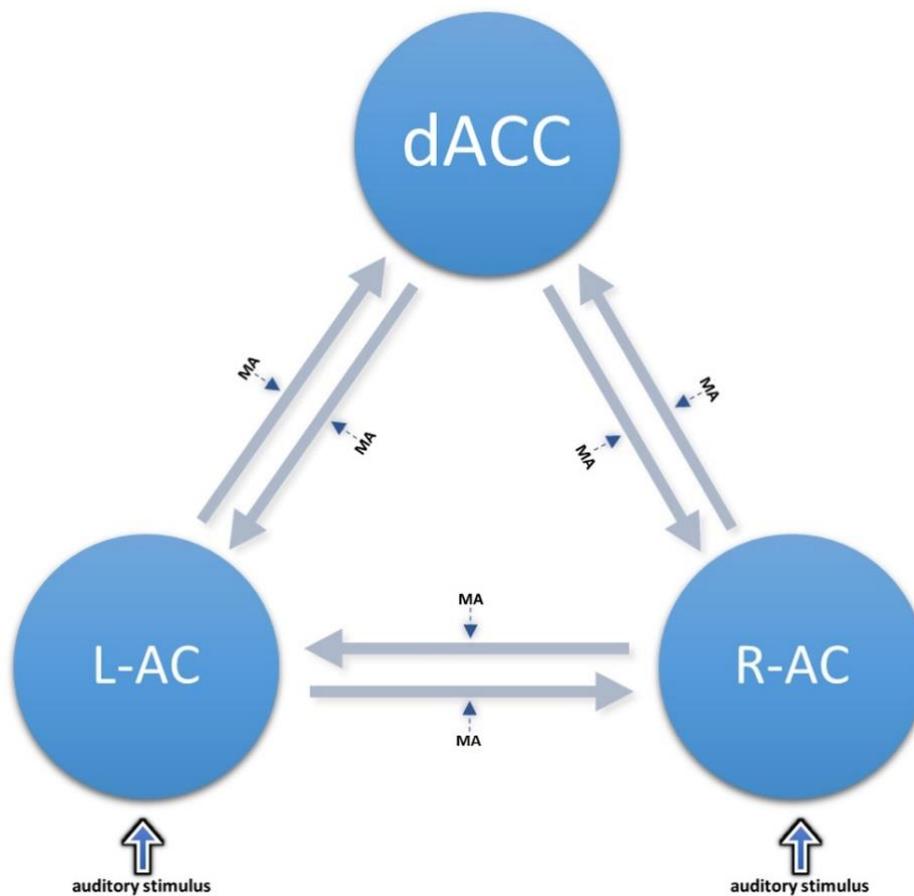


Abbildung 7: Vollständiges Modell mit den auditorischen Stimuli als „driving inputs“

MA = Manuelle Antwortauswahl

L-AC = Linker auditorischer Cortex

R-AC = Rechter auditorischer Cortex

Arasch Mostauli, Hamburg, 2021

---

## 2.13 PEB-Analyse

Nach dem Schritt der Spezifikation des vollständigen Modells erfolgt die Modell-Invertierung durch die Methode der Bayesian Model Reduction. Gleichzeitig werden auch Parameter auf dem Gruppenlevel errechnet, die wieder als empirische A-priori Verteilung die Berechnung der probandenspezifischen Parameter auf dem first-level optimieren und die Wahrscheinlichkeit von lokalen Minima verringern. Dieser iterative Prozess der Modell-Invertierung und Parameterberechnung ist in dem SPM-Code `spm_dcm_peb_fit` implementiert. Die in der first-level berechneten Erwartungswerte der berechneten Parameter und ihre Kovarianzen werden als zusammenfassende Statistiken in die second-level Analyse gespeist. In der Between-Subject Design Matrix  $X_B$  werden die einzelnen Regressoren von Interesse als Spalten und die Probanden als Zeilen erfasst. Die erste Spalte besteht aus Einsen und modelliert die Gruppengemeinsamkeiten. Wir inkludierten die mittlere Reaktionszeit und die mittlere Fehlerrate als weitere Kovariaten von Interesse. Da diese nachfolgenden Regressoren um den Mittelwert zentriert erfasst wurden, kann die erste Spalte als mittlere experimentell induzierte Konnektivitätsveränderung der Gruppe interpretiert werden. Die Within-Subject Design Matrix  $X_W$  bestimmt, welche der probandenspezifischen Parameter durch die Between-Subject Effekte beeinflusst werden können. In unserem Falle handelt es sich um die Identitätsmatrix, das heißt alle Parameter können durch Gruppeneffekte beeinflusst werden. Die Gesamt-Design-Matrix des second-levels errechnet sich aus dem Kronecker-Produkt der beiden Matrizen:

$$X = X_B \otimes X_W$$

Das Kronecker-Produkt repliziert die Matrix  $X_W$  für alle Elemente der Matrix  $X_B$ . Die second-level Analyse wurde für die sechs Parameter der B-Matrize, die die Modulation der effektiven Konnektivität durch die manuelle Antwort erfassen, durchgeführt. Separat hierzu wurde auch eine second-level Analyse für die A-Matrix durchgeführt um die Ergebnisse der B-Matrix im Lichte der endogenen Konnektivität zu interpretieren. Die endogene Konnektivität beschreibt hierbei die mittlere effektive Konnektivität zwischen den Arealen über alle experimentellen Konditionen.

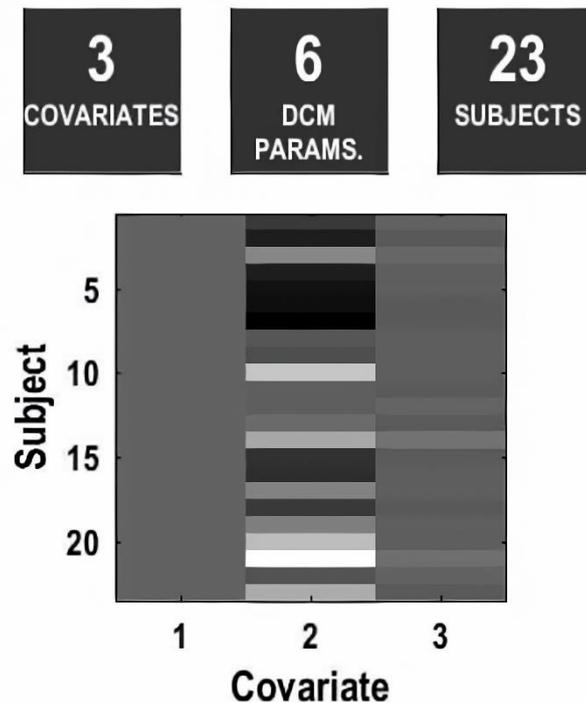


Abbildung 8: Between-Subject Design Matrix  $X_B$

Die Between-Subject Design-Matrix  $X_B$  beinhaltet neben der ersten Spalte, die die Gruppengemeinsamkeiten modelliert, auch die mittleren Reaktionszeiten als zweiten und die mittlere Fehlerrate als dritten Regressor von Interesse. Die schwarzen Kästchen über der Design Matrix enthalten Informationen über die Anzahl der Kovariaten von Interesse, der Probanden und den zu untersuchenden DCM-Parametern.

MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

Die Invertierung des second-level Modells erfolgt mit dem SPM code **spm\_dcm\_peb**. Für die Definition der A-priori Verteilung auf dem second-level wurden die SPM-Standardwerte übernommen mit einem Erwartungswert von Null und einer Varianz von  $1/16$  der probandenspezifischen Varianz. Die Anzahl der Iterationen für den Schätzalgorithmus wurde auf den Standardwert von 64 gesetzt. Dieser errechnet sowohl die Gruppenlevelparameter  $O(2)$ , als auch die freie Energie auf dem Gruppenlevel als eine Annäherung der Model-Evidenz. Diese kann als ein Kompromiss der Komplexität und Genauigkeit über alle DCMs der gesamten Gruppe verstanden werden (Friston et al. 2016; Zeidman et al. 2019b).

Die Modell-Selektion und der Vergleich unterschiedlicher Modelle, erfolgte durch den SPM-Code **spm\_dcm\_peb\_bmc**. Dies ist eine automatische Suche über alle Modelle des

---

Modellraums mit Hilfe des BMR. Ausgehend vom vollständigen Modell werden Parameter entfernt, solange die daraus resultierende Model-Evidenz zunimmt. Sobald die Modell-Evidenz durch das Entfernen eines Parameters wieder abnimmt, stoppt der Algorithmus. In der Regel ergibt sich hierdurch kein eindeutig gewinnendes Modell, sodass die Parameter der Modelle des letzten Iterationsschrittes in Form eines Bayesian Model Averaging zusammengefasst werden (Zeidman et al. 2019b).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Verhaltensdaten

Als Fehler wurde eine falsche oder eine verzögerte Antwort (2000ms nach Stimulus-Beginn) gewertet. Die Fehlerrate der Probanden betrug im Mittel 8,14 % mit einer Standardabweichung von 9,32%. In absoluten Zahlen sind das bei 300 präsentierten Tönen im Mittel etwa 24 Fehler. Im Diagramm 1 sind die Fehlerraten der einzelnen Probanden visualisiert.

Die Reaktionszeit wurde als Zeit zwischen Stimulusbeginn und Tastendruck definiert. Diese betrug im Mittel 617,46 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 110,276 ms. Im Diagramm 2 sind die mittleren Reaktionszeiten der einzelnen Probanden visualisiert.

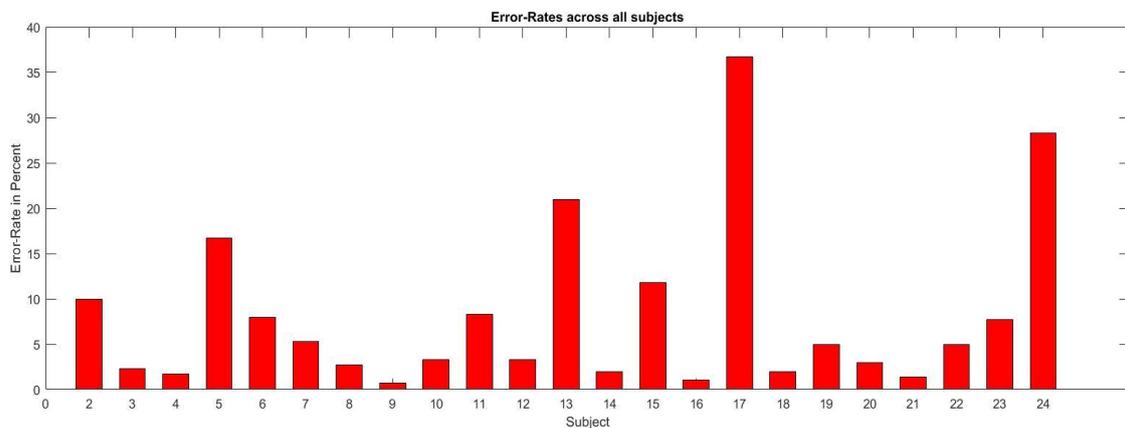


Diagramm 1 : Überblick über die Fehlerrate der einzelnen Probanden, auf der x-Achse sind die Probanden aufgelistet, auf der y-Achse die Fehlerrate in Prozent.

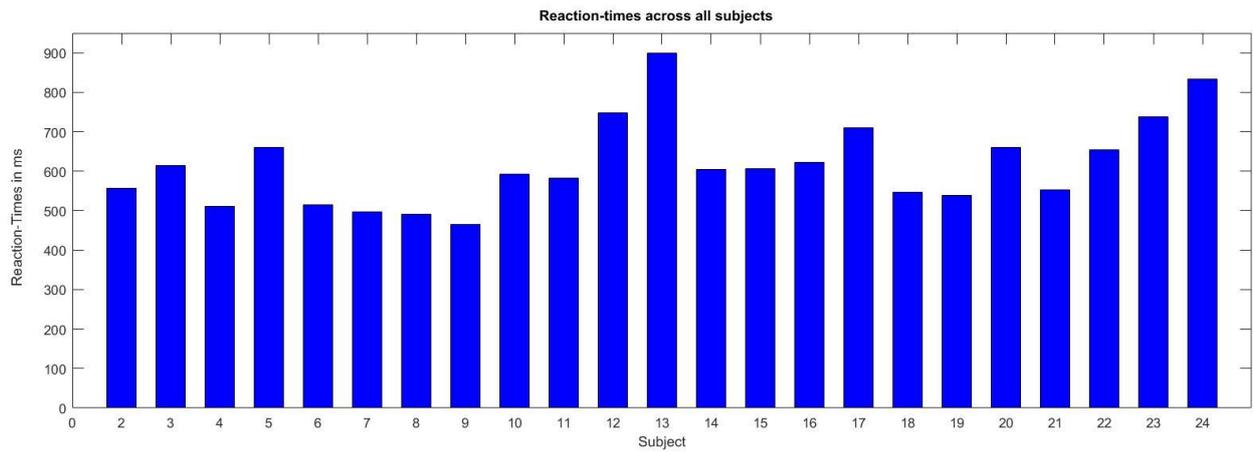


Diagramm 2: Überblick über die mittleren Reaktionszeiten der einzelnen Probanden, auf der x-Achse sind die Probanden aufgelistet, auf der y-Achse die mittlere Reaktionszeit in Millisekunden.

## 3.2 BOLD-Aktivierungen

### 3.2.1 Auditory vs. Baseline-Kontrast

Bei der Bearbeitung des Wahlreaktionsparadigmas sehen wir großflächige Aktivierungen ( $p < 0,05$  FWE-korrigiert) in Bereichen des motorischen, prämotorischen und supplementär-motorischen Cortex, dem ACC und MCC, den Temporallappen beidseits einschließlich des Wernicke-Areals und der auditorischen Cortexen, den Thalami beidseits, dem Cerebellum und dem präfrontalen Cortex (Gyrus frontalis medius). Die Zuordnung der Aktivierungen zu den anatomischen Regionen erfolgte auf Basis des integrierten Neuromorphometrics-Atlas in SPM. Die signifikanten Aktivierungen dieses Kontrastes mit den entsprechenden MNI-Koordinaten und den T-Werten sind in Tabelle 1 dargestellt. Dieser Kontrast war für die weitere Konnektivitätsanalyse nicht von primärem Interesse.

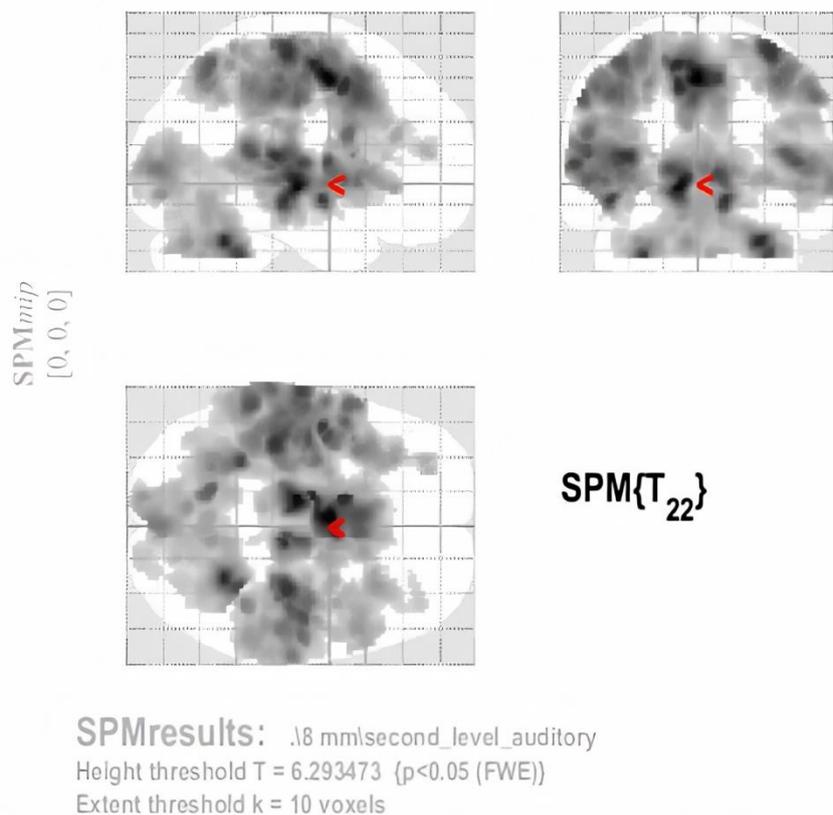


Abbildung 9: SPM-Glassbrain Projektion für den Kontrast auditory vs. baseline

Dargestellt sind alle signifikanten Aktivierungen mit einer statistischen Schwelle von  $T = 6,29$  ( $p < 0,05$  FWE-korrigiert) und einer Voxelschwelle = 10 Voxel dargestellt, der rote Pfeil markiert den Koordinatenursprung.

Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

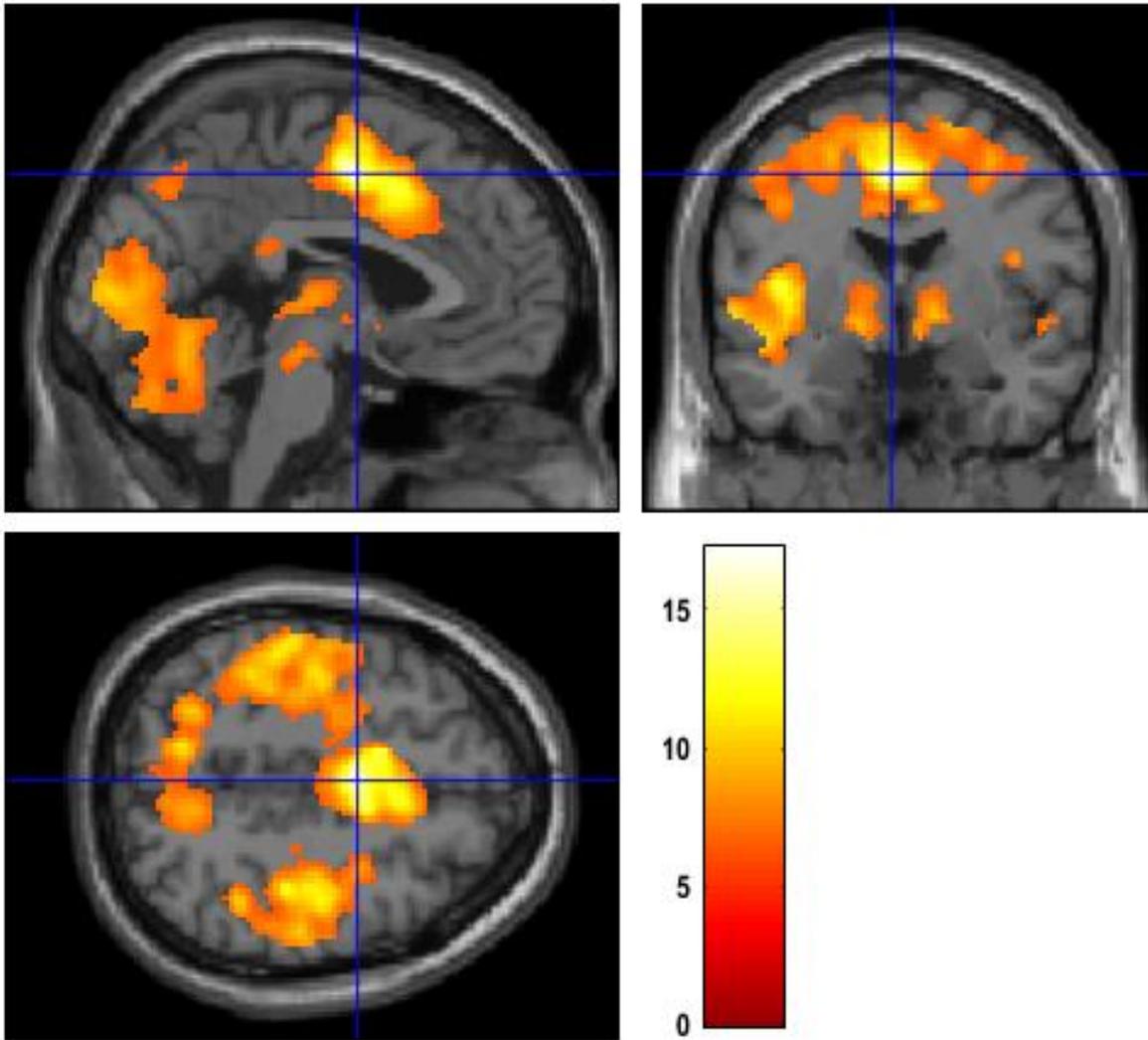


Abbildung 10: M1-gewichtetes MNI-Template für den Kontrast auditory vs. baseline

Dargestellt ist die Projektion auf ein M1-gewichtetes MNI-Template für den Kontrast auditory vs. baseline, dargestellt sind alle signifikanten Aktivierungen mit einer Schwelle von  $T = 6,29$  ( $p < 0,05$  FWE-korrigiert) und einer Voxelschwelle = 10 Voxel, der Schnittpunkt der drei blauen Geraden befindet sich bei den MNI-Koordinaten  $[-2/-2/48]$ , welches das globale Maximum darstellt (peak T-Wert = 17,21), das zugehörige Cluster enthält u.a. Aktivierungen im SMA, dem MCC und dem dACC.

Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

Cluster	(Clustergröße in Voxel)	Aktivierte Hirnregion	MNI- Koordinaten (x,y,z)	T- Wert
1	(28412)	linker SMC (Supplementär mot. Cortex)	-2, -2, 48	17,21
		linker Thalamus	-12, -18, -4	16,35
		rechter PrG (Gyrus Praecentralis)	34, -22, 60	14,33
		linkes PP (Planum Polare)	-46, -6, -10	14,02
		linke Alns (anteriore Insula)	-40, -4, 8	13,07
		rechter Thalamus	8, -22, 2	13,19
		linker TTG (Gyrus Temporalis Transversus)	-38, -28, 12	14,28
		rechter TTG (Gyrus Temporalis Transversus)	-56, -40, 12	12,82
		linker dACC (Anteriorer Cing. Cortex)	-6, 10, 28	9,96
2	(7532)	Cerebellum (exterior, links)	28, -54, -30	14,86
		Cerebellum (exterior, rechts)	-28, -46, -36	13,51
		Cerebellum (exterior, rechts)	32, -48, -36	13,28
3	(114)	rechtes MFG (Gyrus Frontalis Medialis)	40, 42, 16	7,45
		rechtes MFG (Gyrus Frontalis Medialis)	38, 32, 26	7,07
		rechtes MFG (Gyrus Frontalis Medialis)	32, 40, 16	6,89
4	(49)	rechter PCgG (Gyrus Cinguli Posterior)	8, -38, 22	7,17
		linker PCgG (Gyrus Cinguli Posterior)	-2, -34, 22	7,00

Tabelle 1: Signifikante Aktivierungen mit einer Schwelle von  $T = 6,29$  ( $p < 0,05$  FWE-korrigiert) und einer Voxelschwelle = 10 Voxel für den Kontrast auditory vs baseline.

### 3.2.2 Response vs. No-response Kontrast

Bei diesem Kontrast zeigen sich Aktivierungen ( $p < 0,05$  FWE-korrigiert) in den auditorischen Cortexen beidseits, dem motorischen und supplementär-motorischen Cortex, dem dorsalen ACC beidseits, der Inselregionen beidseits und darüber hinaus im Thalamus, Hirnstamm und dem Cerebellum. Die signifikanten Aktivierungen mit den entsprechenden Peak-T-Werten und den MNI-Koordinaten sind in Tabelle 2 gelistet. Anhand der Aktivierungen in diesem Kontrast erfolgte die Extraktion der Timeserien für die ROIs.

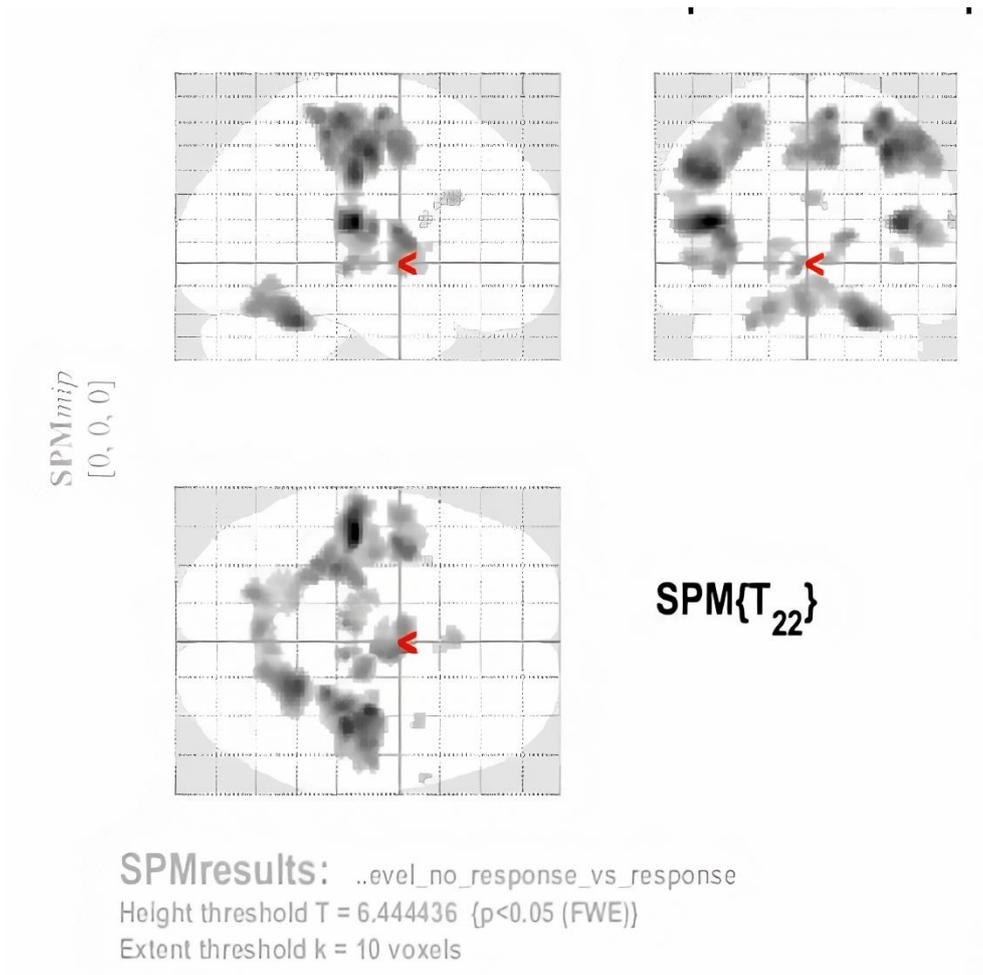


Abbildung 11: SPM-Glassbrain Projektion für den Kontrast response vs. no-response

Dargestellt sind alle signifikanten Aktivierungen mit einer statistischen Schwelle von  $T = 6,44$  ( $p < 0,05$  FWE-korrigiert) und einer Voxelschwelle = 10 Voxel dargestellt, der rote Pfeil markiert den Koordinatenursprung.

Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

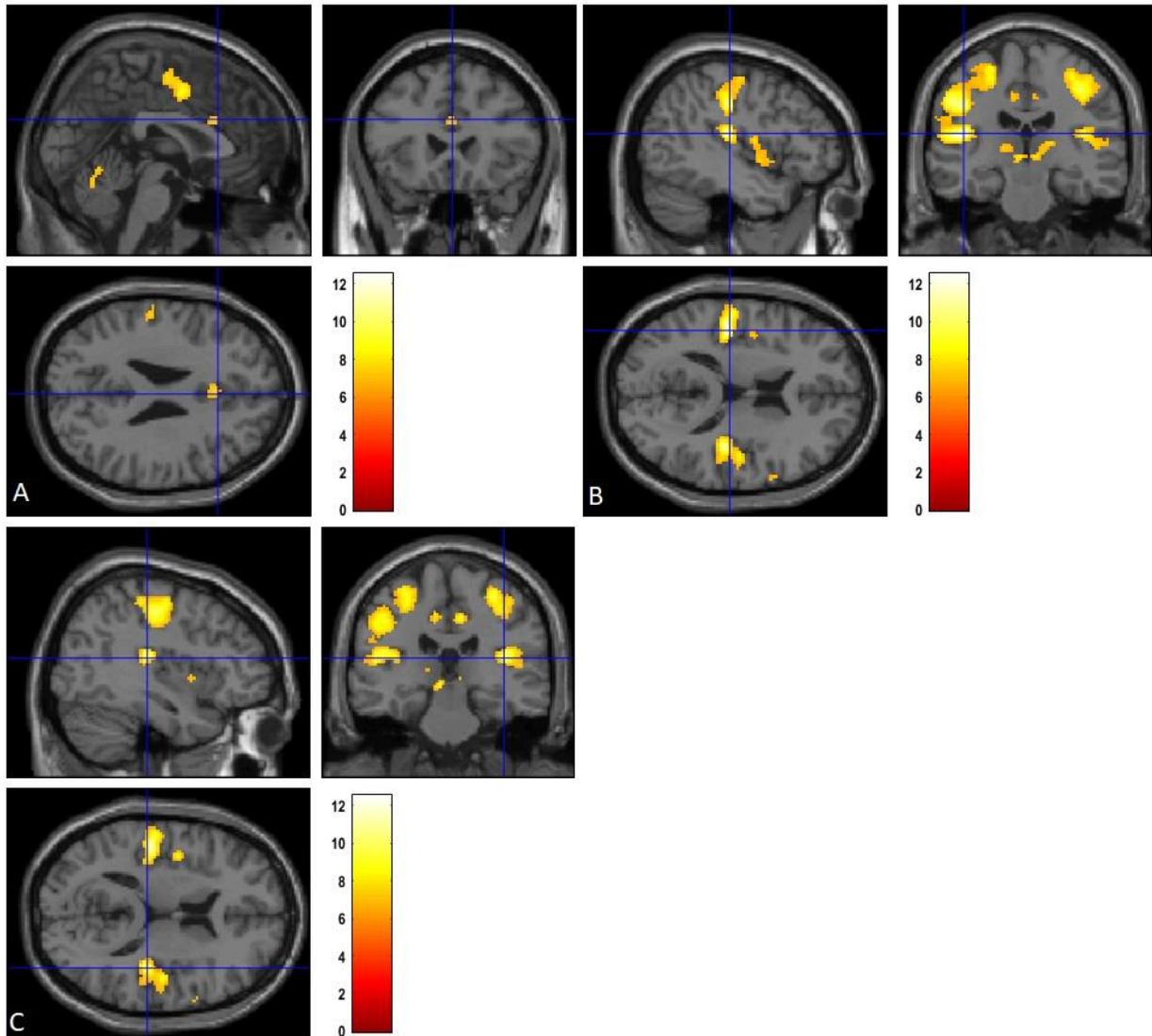


Abbildung 12: Projektion der Aktivierungen auf ein M1-gewichtetes MNI-Templete für den Kontrast auditory vs. baseline

Dargestellt sind alle signifikanten Aktivierung mit einer Schwelle von  $T = 6,44$  ( $p < 0,05$  FWE-korrigiert) und einer Voxelschwelle = 10 Voxel dargestellt:

Abbildung 12A: Aktivierungsmaximum im dorsalen ACC mit den MNI-Koordinaten [2/24/26].

Abbildung 12B: Aktivierungsmaximum im linken auditorischen Cortex mit den MNI-Koordinaten[-44/-22/16].

Abbildung 12C: Aktivierungsmaximum im rechten auditorischen Cortex mit den MNI-Koordinaten [40/-26/14].

Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

Cluster	(Clustergröße in Voxel)	Aktivierte Hirnregion	MNI- Koordinaten (x,y,z)	T- Wert
1	(1760)	linker TTG (Gyrus Temporalis Transversus)	-44, -22, 16	12,52
			-48, -22, 36	10,69
			-30, -30, 58	9,65
2	(1184)	Rechter PrG (Gyrus Praecentralis)	34, -16, 46	10,85
			32, -28, 60	10,16
			26, -34, 54	9,73
3	(448)	rechter TTG (Gyrus Temporalis Transversus)	40, -26, 14	10,72
			48, -14, 14	9,29
			52, -18, 8	8,07
4	(881)	Cerebellum (rechts,exterior)	22, -48, -26	10,33
			18, -60, -20	8,54
			-20, -68, -22	8,43
5	(422)	Linkes CO (Operculum Centrale)	-40, -2, 12	9,66
			-36, 2, 6	9,40
			-40, 0, -4	8,66
6	(543)	Rechter SMC (Supplementär Motorischer Cortex)	8, -10, 62	9,53
			10, -6, 50	9,17
			2, 0, 46	9,03
7	(51)	Rechter MCgG (Gyrus Cinguli Medialis)	8, -26, 44	8,83
8	(121)	Thalamus (rechts)	16, -18, 10	8,71
			8, -24, 0	7,65
9	(136)	Hirnstamm	-6, -26, -4	8,59
			-18, -18, -4	7,57
			-16, -22, 6	7,41
10	(41)	Linker MPrG (Gyrus praecentralis med. Segment)	-10, -26, 46	7,93
11	(46)	dACC (Anteriorer Cingulärer Cortex)	2, 24, 26	7,77
			6, 14, 22	6,53
12	(11)	Rechter PrG (Gyrus Praecentralis)	62, 10, 18	7,23
13	(15)	Rechte AIns (Anteriore Insula)	38, 6, 2	7,23

Tabelle 2: Signifikante Aktivierungen mit einer statistischen Schwelle von  $T = 6,44$  ( $p < 0,05$  FWE-korrigiert) und einer Voxelschwelle = 10 Voxel für den Kontrast „response vs no-response“

### 3.3 DCM-Analyse

#### 3.3.1 Endogene Konnektivität

Die Parameter der B-Matrix repräsentieren die experimentell induzierte Abweichung von der endogenen Konnektivität, die in der A-Matrix codiert wird. Um also die Modulationsparameter der B-Matrix besser beurteilen und interpretieren zu können, werden hier auch die Parameter der A-Matrix in Tabelle 3 dargestellt, obwohl der Schwerpunkt dieser DCM-Analyse die Veränderungen der effektiven Konnektivität durch die manuelle Antwortauswahl betrifft. Während der Bearbeitung des Wahlreaktionsparadigmas sehen wir auf Ebene der endogenen Konnektivität eine exzitatorische Verbindung vom rechten auditorischen Cortex zum linken, sowie zum dorsalen ACC. Gleichzeitig zeigt sich ein inhibitorischer Top-Down Einfluss vom dorsalen ACC zu beiden auditorischen Cortexen. Probanden mit einer höheren Fehlerrate haben eine stärkere endogene Verbindung vom rechten AC zum linken AC und eine stärkere endogene Top-Down Inhibition vom dACC zu den auditorischen Cortexen. Die Reaktionszeiten zeigen keine relevante Korrelation zu den Parametern der endogenen Konnektivität. Die Parameterwerte sind in Tabelle 3 aufgelistet und in Abbildung 13 schematisch am DCM-Modell dargestellt:

Parameter	Verbindung	Endogene Konnektivität	Fehlerrate
<b>1 (7)</b>	L-AC-> R-AC	0	0
<b>2 (8)</b>	L-AC -> dACC	-0,04	0
<b>3 (9)</b>	R-AC -> L-AC	0,52	0,02
<b>4 (10)</b>	R-AC -> dACC	0,38	0
<b>5 (11)</b>	dACC -> L-AC	-0,16	-0,03
<b>6 (12)</b>	dACC -> R-AC	-0,15	-0,03

Tabelle 3: BMA der PEB-Parameter der A-Matrix

In schwarz sind die Parameter gelistet, die auf der Gruppenebene mit einer starken Evidenz (A-Posteriori Wahrscheinlichkeit von mindestens 95%) von Null verschieden waren. In grau sind Parameter dargestellt, die über die gesamte Gruppe gegen Null tendieren. In der ersten Spalte sind die jeweiligen Parameternummern angegeben, die Nummern der Parameter für die Fehlerrate sind hierbei in Klammern gesetzt. Die zweite Spalte zeigt die den Parametern

zugehörige Verbindung an. In der dritten und vierten Spalte sind die jeweiligen Stärken der endogenen Konnektivität und der Fehlerrate in der Einheit Hertz (Hz) angegeben.

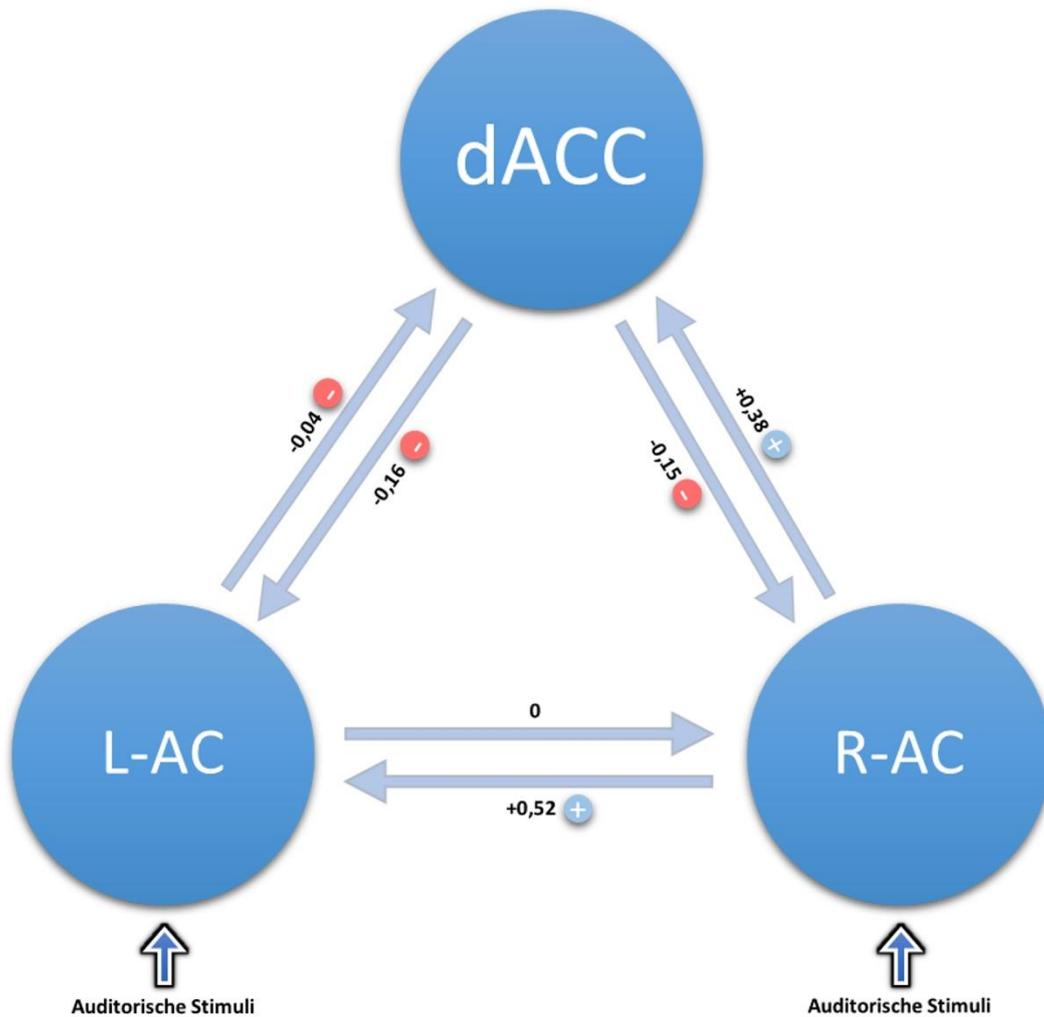


Abbildung 13: Schematische Darstellung der endogenen Konnektivität mit den Parametern der A-Matrix nach Bayesian Model Reduction

Arasch Mostauli, Hamburg, 2021

---

### 3.3.2 Modulation der endogenen Aktivität

Die Ergebnisse der automatischen Suche mit Hilfe des BMR-Algorithmus sind graphisch in Abbildung 14 dargestellt.

Obwohl ein Modell eine hohe Posterior-Wahrscheinlichkeit zeigt, konnte dieses nicht als klarer Gewinner ( $P_p > 0,95$ ) hervorgehen, sodass ein Bayesian Model Average für die Parameter der 256 Modelle des letzten Iterationsschrittes berechnet wurde. Die Netzwerkstruktur des reduzierten Modells ist in Abbildung 16 visualisiert. Die Modulation der effektiven Konnektivität vom linken auditorischen Cortex zum dACC und vom dACC zum rechten auditorischen Cortex tendieren hierbei auf Gruppenebene gegen Null. Alle anderen Verbindungen zeigen eine Modulation der endogenen Konnektivität durch die manuelle Antwortauswahl mit einer hohen Posterior-Wahrscheinlichkeit von über 95%. Hierbei gibt es eine Verstärkung der interhemisphärischen Konnektivität zwischen den beiden auditorischen Cortexen in beiden Richtungen und der Bottom-Up Verbindung vom rechten auditorischen Cortex zum dorsalen ACC. Gleichzeitig sehen wir eine Verstärkung der Top-Down-Inhibition vom dorsalen ACC zum linken auditorischen Cortex. Der quantitativ stärkste modulatorische Effekt der Antwortauswahl zeigt sich in der interhemisphärischen Konnektivität zwischen den auditorischen Cortexen, gefolgt von der Bottom-Up Modulation vom rechten auditorischen Cortex zum dorsalen ACC. Die Fehlerrate als kontinuierliche Kovariate zeigt eine Assoziation zu allen Verbindungen, sie korreliert also auch mit den Verbindungen, deren mittlere experimentell induzierte Konnektivitätsveränderung durch die manuelle Antwortauswahl gegen Null tendiert. Bei Probanden, die eine erhöhte Fehlerrate aufweisen, ist die Aktivierung zwischen den beiden auditorischen Cortexen sowie dem rechten auditorischen Cortex und dem dACC verstärkt. Gleichzeitig ist eine höhere Fehlerrate mit einer verminderten Top-Down Inhibition vom dACC zu den beiden auditorischen Cortexen gegeben. Da der Parameterwert der Fehlerrate negativ ist, geht eine erhöhte Fehlerrate mit einer verringerten Top-Down Inhibition einher. Darüber hinaus sehen wir bei einer erhöhten Fehlerrate eine Bottom-Up Inhibition vom linken auditorischen Cortex zum dorsalen ACC. Die Parameterwerte sind in Tabelle 4 gelistet und in Abbildung 16 schematisch dargestellt. Die Reaktionszeiten, als zweite Kovariate von Interesse, zeigen keine relevante Korrelation zu den Modulationsparametern.

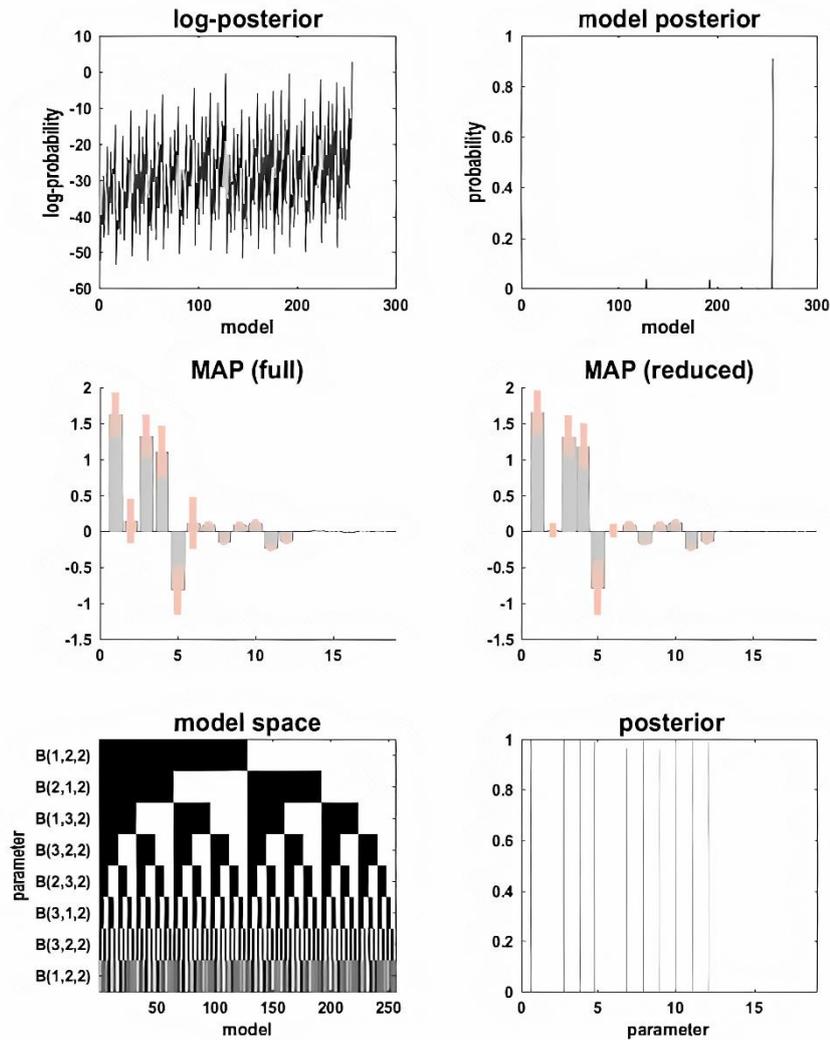


Abbildung 14: Ergebnisse für die 256 Modelle des letzten Iterationsschrittes der automatischen Suche („greedy search“)

Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

In Abbildung 14 sind die Ergebnisse für die 256 Modelle des letzten Iterationsschrittes der automatischen Suche („greedy search“) dargestellt.

Obere Reihe:

Im Graph links ist die logarithmische Näherung der Modell-Evidenz für jedes der Modelle dargestellt, rechts sind die Modell-Evidenzen als A-posteriori Wahrscheinlichkeiten visualisiert

Mittlere Reihe:

Links sind die Erwartungswerte der 18 Parameter (1-6 für die mittlere experimentell induzierte Konnektivitätsänderung, 7-12 für den Effekt der Fehlerrate und 13-18 für den Effekt der

Reaktionszeit) vor und rechts nach der BMR dargestellt. Die pinken Balken entsprechen einem 95%-Kreditivitätsintervall.

#### Untere Reihe:

Links ist für jede der sechs Verbindungen dargestellt, ob diese in einem bestimmten Modell an- oder ausgeschaltet sind. B (2,1,2) entspricht hierbei beispielsweise der Modulation von manuellen Antworten auf die Konnektivität vom linken zum rechten auditorischen Cortex. Diese Verbindung ist für die ersten 128 Modelle schwarz, also dementsprechend ausgeschaltet. Für die folgenden 128 Modelle ist sie dann wiederum integriert.

Rechts sind die A-posteriori Wahrscheinlichkeiten der einzelnen Parameter dargestellt. Diese werden aus dem Vergleich der Evidenzen aller Modelle, bei denen dieser Parameter an- und ausgeschaltet ist, berechnet.

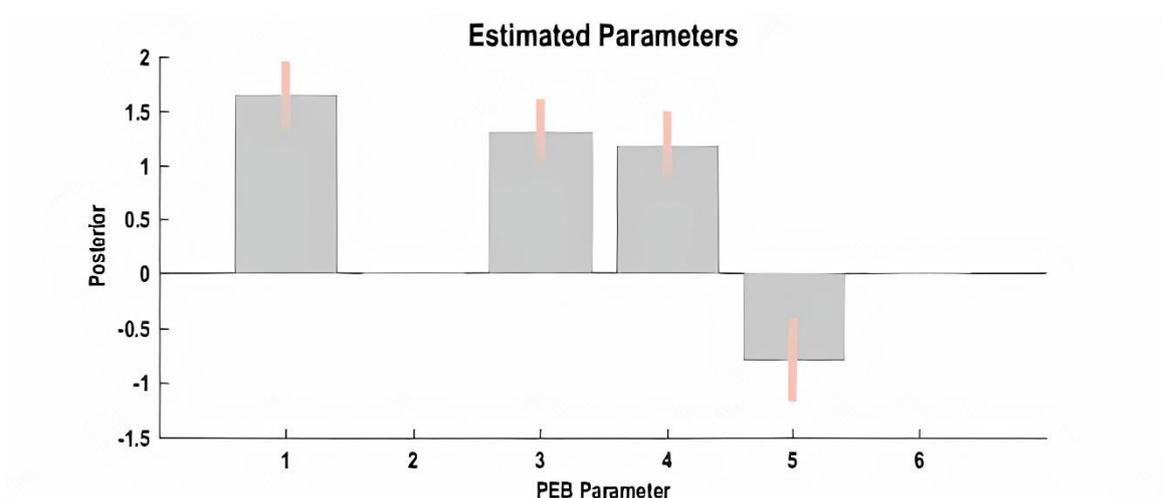


Abbildung 15: Ergebnis des Bayesian Model Averaging der 256 Modelle des letzten Iterationsschrittes

Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

Abbildung 15 zeigt das Ergebnis des Bayesian Model Averaging der 256 Modelle des letzten Iterationsschrittes der automatischen Suche über den Modellraum für die Parameter der B-Matrix. Dargestellt sind die Effektstärken der einzelnen Parameter mit einem 95% Kreditivitätsintervall. Die Parameter beziehen sich auf folgende Verbindungen:

1. L-AC -> R-AC
2. L-AC -> dACC
3. R-AC -> L-AC

4. R-AC -> dACC
5. dACC -> L-AC
6. dACC -> R-AC

Parameter	Verbindung	Manuelle Antwortauswahl	Fehlerrate
<b>1 (7)</b>	L-AC -> R-AC	1,65	0,09
<b>2 (8)</b>	L-AC -> dACC	0,02	-0,15
<b>3 (9)</b>	R-AC -> L-AC	1,31	0,09
<b>4 (10)</b>	R-AC -> dACC	1,18	0,12
<b>5 (11)</b>	dACC -> L-AC	-0,79	-0,23
<b>6 (12)</b>	dACC -> R-AC	0,01	-0,13

Tabelle 4: BMA der PEB-Parameter der B-Matrix

In Tabelle 4 sind in schwarz sind die Parameter gelistet, deren A-Posteriori-Wahrscheinlichkeit für einen Gruppeneffekt durch die manuelle Antwortauswahl als Variable von primärem Interesse über 95% lag. In grau sind die Parameter dargestellt, bei denen der mittlere Gruppeneffekt durch die manuelle Antwortauswahl gegen Null tendiert, die jedoch eine hohe Evidenz ( $P_p > 0.95$ ) für einen Effekt durch die Fehlerrate aufweisen. In der ersten Spalte sind die jeweiligen Parameternummern angegeben, die Nummern der Parameter für die Fehlerrate sind hierbei in Klammern gesetzt. Die zweite Spalte zeigt die den Parametern zugehörige Verbindung an. In der dritten und vierten Spalte sind die jeweiligen Effektstärken der manuellen Antwortauswahl und der Fehlerrate in der Einheit Hertz (Hz) angegeben.

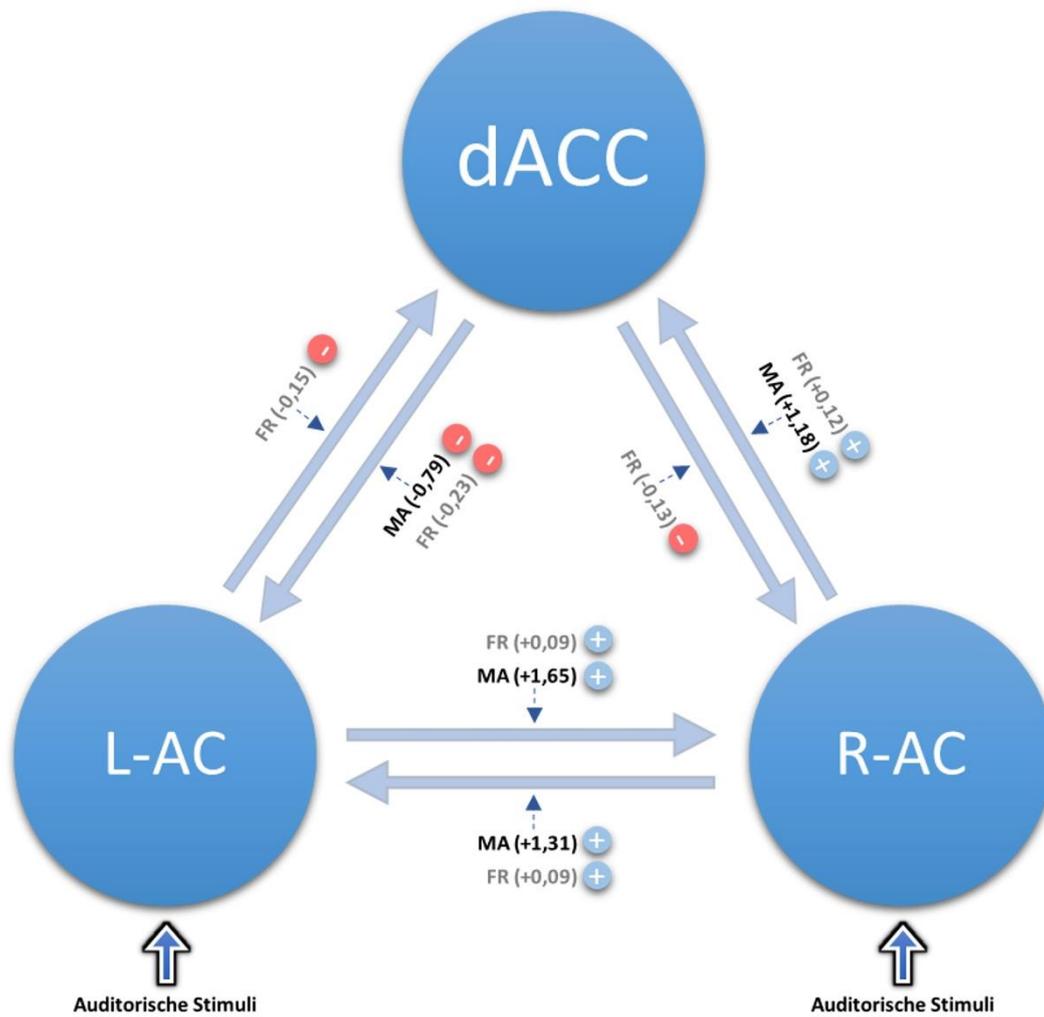


Abbildung 16: Reduziertes Modell nach BMR

Arasch Mostauli, Hamburg, 2021

---

## 4 Diskussion

### 4.1 BOLD-Aktivierungen

Bei der Bewältigung der Wahlreaktionsaufgabe sahen wir im Kontrast „auditory vs baseline“ Aktivierungen in einem großen Cluster, welcher sowohl den ACC als auch den supplementär motorischen und den motorischen Cortex umfasst. Im Gegensatz hierzu fanden wir im Kontrast „response vs no-response“ eine umschriebene Aktivierung im dorsalen ACC. Dieses Ergebnis bestätigt eine Reihe von Ergebnissen, welche die Rolle des dACC bei der Antwortauswahl und der Antwortausführung hervorheben. Aufgaben, die nicht nur die richtige Wahl, sondern auch die (manuelle) Durchführung einer Antwort erfordern, führen regelhaft zu einer Mehraktivierung des dACC. Der dACC als Konflikt-Monitor erkennt nicht nur Konflikte auf der Ebene des Stimulus und der Antwortauswahl, sondern auch auf der Ebene der Antwortausführung. (VANVEEN und CARTER 2002; Botvinick et al. 2004; Turken und Swick 1999; Milham et al. 2001, 2001). Solch ein Konflikt existiert bei der Bearbeitung der Zielreize (Targets) in unserem Experiment, da diese zusätzlich zur Erkennung des Reizes auch einen Tastendruck der jeweiligen Hand erfordern. Die Non-Target-Töne sind nicht einer manuellen Antwort zugeordnet und zeigen diesen Konflikt nicht. Die Rolle des dACC bei der Durchführung von Antworten wurde ebenfalls in Läsionsstudien untersucht. Eine Patientin mit einer Läsion des dACC zeigte eine beeinträchtigte Leistung bei der Ausführung manueller Antworten, während die sprachliche Zuordnung der Antworten unbeeinträchtigt blieb (Turken und Swick 1999). In einer weiteren Studie sah man bei Patienten nach einer bilateralen Cingulotomie eine fehlerhafte Bewegungsinitiierung bei der Ausführung von Antworten, obwohl die Fähigkeit der richtigen Antwortauswahl an sich intakt blieb (Srinivasan et al. 2013). In einer Studie an Makaken-Affen konnte beobachtet werden, dass Stimulationen des cingulären Cortex, darunter auch Area 24c, im dACC zu Bewegungen in den Armen und Beinen führen können (Luppino et al. 1991). Die Beteiligung des dACC bei der Ausführung motorischer Antworten und Bewegungen ist somit durch eine Reihe von Studien unterschiedlicher Modalität belegt. Im Rahmen der EVC-Theorie des dACC liefern unsere Ergebnisse Hinweise darauf, dass der dACC nicht nur an den Teilschritten des Monitorings und der Spezifikation, sondern auch - stärker als bisher angenommen - an dem Schritt der Regulation beteiligt sein könnte. Mit der Regulation ist die Umsetzung der konkreten Verhaltensänderungen nach Berechnung eines EVC gemeint. Dieser Prozess wird typischerweise von nachstehenden

---

Strukturen wie dem lateralen präfrontalen Cortex, dem Striatum oder dem motorischen Cortex durchgeführt. Auf anatomischer Ebene enthält der dACC Querverbindungen zum prä- und supplementär-motorischen sowie zum motorischen Cortex und auch zu Projektionen, die direkt zum Rückenmark führen (Bush et al. 2000; Heilbronner und Hayden 2016). Er kann also sowohl indirekt als auch direkt an dem Schritt der Regulation beteiligt sein. Aufgrund eben dieser engen Verzahnung mit dem motorischen System wurde der dACC von Heilbronner et al. auch als Pre-Premotor Cortex bezeichnet.

## **4.2 Konnektivitätsanalyse - Gruppeneffekt durch manuelle Antwortauswahl**

Das Kernstück der vorliegenden Studie war die effektive Konnektivitätsanalyse im Temporocingulären Netzwerk. Ausgehend von unseren vorherigen Untersuchungen zu den Dynamiken in diesem Netzwerk haben wir am ehesten einen Top-Down Einfluss vom dorsalen ACC zu den auditorischen Cortexen erwartet. Diesen Effekt konnten wir insbesondere für den Einfluss des dACC auf den linken auditorischen Cortex nachweisen (Leicht 2007; Polomac 2019). Während der Bearbeitung des Wahlreaktionsparadigmas zeigte sich hier eine inhibitorische endogene Konnektivität, die durch die manuelle Antwortauswahl etwa um das Fünffache verstärkt wurde. Gleichzeitig fanden wir jedoch auch einen deutlichen exzitatorischen Bottom-Up-Effekt vom rechten auditorischen Cortex zum dorsalen ACC und eine wechselseitige interhemisphärische Verstärkung der Konnektivität zwischen den beiden auditorischen Cortexen. Insbesondere letzteres Ergebnis, die interhemisphärische Konnektivität zwischen dem rechten und dem linken auditorischen Cortex, ist sowohl auf anatomischer als auch auf funktioneller Basis gut untersucht und sollte nicht überraschend sein. Die anatomische Basis der Interaktion zwischen den beiden auditorischen Cortexen stellen Querverbindungen dar, die durch das hintere Drittel des Corpus Callosum hindurchziehen (Aboitiz et al. 1992).

Die funktionelle Interaktion zwischen den auditorischen Cortexen der rechten und linken Hemisphäre spielt eine maßgebliche Rolle bei der korrekten Verarbeitung auditorischer Stimuli. Die funktionellen Dynamiken dieser interhemisphärischen Interaktion wurden insbesondere im Kontext der Sprachverarbeitung untersucht. Es konnte aufgezeigt werden, dass Läsionen des hinteren Drittels des Corpus Callosum dazu führen, dass Informationen über Prosodie vom rechten auditorischen Cortex nicht korrekt mit denen über die Syntax, die im

---

linken auditorischen Cortex kodiert werden, verknüpft werden können und dass somit die Sprachverarbeitung dieser Patienten nicht mehr gänzlich intakt ist (Sammler et al. 2010). Ein Phänomen, welches breite wissenschaftliche Evidenz aufweist und im Kontext der interhemisphärischen Interaktion beider auditorischer Cortexe untersucht wird, ist der Rechts-Ohr-Vorteil (REA) beim dichotischen Hören. Hierbei werden beispielsweise zwei unterschiedliche Silben („ga“ und „ba“) über Stereokopfhörer jeweils dem linken und rechten Ohr gleichzeitig präsentiert. Die Probanden sollen entscheiden, welches dieser Silbenwörter sie deutlicher hören. In der Regel berichten gesunde Probanden von einem Vorteil des rechten Ohres gegenüber dem linken Ohr. Funktionell erklärt sich dies durch eine Dominanz der kontralateralen auditorischen Bahnen, die das rechte Ohr direkt mit der linken sprachdominanten Hemisphäre verbinden, während die Stimuli, die dem linken Ohr präsentiert werden, zunächst in der rechten Hemisphäre eintreffen und dann über die interhemisphärischen Bahnen zur linken Hemisphäre gelangen (Steinmann et al. 2018a; Steinmann et al. 2018b). Basierend auf Veränderungen der Konnektivität zwischen den auditorischen Cortexen bei Patienten mit Schizophrenie, die an auditorisch verbalen Halluzinationen litten, wurde die interhemisphärische Misskommunikations-Theorie formuliert, die eine fehlerhafte Konnektivität zwischen den beiden auditorischen Cortexen als neuronalen Mechanismus auditorisch verbaler Halluzinationen vorschlägt (Knöchel et al. 2012; Ćurčić-Blake et al. 2017). Studien, die sich der funktionellen Asymmetrie zwischen den beiden auditorischen Cortexen widmen, schreiben dem linken auditorischen Cortex eine bedeutende Rolle bei der Verarbeitung von Sprache zu, hier insbesondere der lexikalischen und syntaktischen Analyse. Der linke auditorische Cortex zeigt gegenüber dem rechten ein größeres Volumen der weißen Substanz, mit einem größeren Verhältnis von weißer zur grauen Substanz im Vergleich zum rechten auditorischen Cortex. Die Pyramidalzellen der Lamina III zeigen sich linksseitig ebenfalls größer und mit stärker myelinisierten Projektionen als auf der rechten Seite. Diese anatomischen Unterschiede werden als Grundlage für die differenziellen Funktionen der beiden auditorischen Cortexe postuliert. Dem linken auditorischen Cortex wird eine höhere Auflösung in der zeitlichen Domäne zugeschrieben, die eine entscheidende Rolle bei den sich schnell verändernden Signalen der Sprache spielt. Der rechte auditorische zeigt hingegen eine höhere spektrale Auflösung und kann somit unterschiedliche Frequenzen besser erkennen und unterscheiden (Morosan et al. 2001; Zatorre et al. 2002; Hyde et al. 2008). Die Frequenz auditorischer Stimuli wird in erster Linie von der Tonhöhe repräsentiert.

---

Der rechte auditorische Cortex hat im Vergleich zum linken eine deutlich höhere Auflösung für die Unterscheidung kleiner Tonhöhenunterschiede, für die Veränderung von Tonhöhen und für komplexere Stimuli wie Melodien (Johnsrude et al. 2000; Mathiak et al. 2002; Zatorre et al. 2002; Hyde et al. 2008). Analog zum Rechts-Ohr-Vorteil bei der Sprachverarbeitung wurde ein Links-Ohr-Vorteil (LEA) bei der Verarbeitung von Tonhöhenunterschieden in komplexen Tönen beschrieben (Paquette et al. 1996). Darüber hinaus sieht man bei Menschen, die ein absolutes Gehör besitzen, also einen gehörten Ton exakt einer Tonhöhe zuordnen können ohne einen Referenzton zu benötigen, ein vergrößertes Volumen der grauen Substanz im rechten auditorischen Cortex (Wengenroth et al. 2014). Vor dem Hintergrund der funktionellen Spezifität der auditorischen Cortex bei der Verarbeitung unterschiedlicher Aspekte der auditorischen Stimuli, lassen sich die Ergebnisse unserer Konnektivitätsanalyse wie folgt interpretieren: Während der Bearbeitung des Wahlreaktionsparadigmas ist die Unterscheidung der unterschiedlichen Töne auf Grundlage der Tonhöhen von entscheidender Bedeutung. Aus diesem Grund es ist nicht verwunderlich, dass es eine endogene Bottom-Up-Verbindung vom rechten auditorischen Cortex zum dorsalen ACC gibt, der durch die manuelle Antwortauswahl deutlich gesteigert wird. Gleichzeitig gibt es eine Top-Down-Inhibition des linken auditorischen Cortex, der durch die manuelle Antwortauswahl etwa um das Fünffache verstärkt wird. Das heißt, der dorsale ACC in seiner Rolle als Monitor und Regulator, reguliert die differentielle Aktivität in den auditorischen Cortexen zugunsten des rechten auditorischen Cortex. Damit wird das gesamte System gegenüber der Verarbeitung der Frequenzunterschiede des Signales sensibilisiert. Hierdurch ist wiederum ein genaueres Monitoring der Signale und damit eine Anpassung des Verhaltens bei entsprechender Erkennung von Fehlern möglich. Diese Ergebnisse können denen von Hunter et al. 2006 gegenübergestellt werden, die in Ruhe von einer erhöhten Aktivität in sprachsensiblen Arealen des linken auditorischen Cortex berichteten. Diese war mit einer gleichzeitigen Aktivitätssteigerung im dACC assoziiert, sodass die Autoren von einer Modulation der Spontanaktivität des linken auditorischen Cortex durch den dACC im Sinne einer Aktivierung ausgehen. In Ruhe könnte es somit eine endogene Top-Down Aktivierung vom dACC zum linken auditorischen Cortex geben. Die einzige Studie der effektiven Konnektivität im Temporo-Cingulären Netzwerk, die uns bekannt ist, untersuchte die Konnektivitätsveränderungen bei der Verarbeitung verzerrter Aufnahmen der eigenen und fremder Stimmen. Hierbei wurde bei Patienten mit auditorisch verbalen Halluzinationen eine

---

verminderte Bottom-Up Aktivierung vom linken auditorischen Cortex zum dorsalen Anterioren Cingulären Cortex nachgewiesen, während für den rechten auditorischen Cortex kein solcher Effekt nachgewiesen werden konnte (Mechelli et al. 2007). Dieses Ergebnis fügt sich in die Interpretation der funktionellen Spezifität der beiden auditorischen Cortex mühelos ein, da es sich im Experiment von Mechelli et. al auch wesentlich um die Sprachverarbeitung handelte, während in unserem Falle die Analyse der Tonhöhen im Vordergrund stand. Ein möglicher neuronaler Mechanismus, der diesen Effekten zugrunde liegen könnte, wäre eine Kopplung über Gamma-Oszillationen. Mittels MEG und EEG konnten sowohl eine interhemisphärische funktionelle Konnektivität als auch eine funktionelle Konnektivität zwischen den bilateralen auditorischen Cortexen und dem dACC im Gamma-Frequenzbereich nachgewiesen werden (Polomac et al. 2015; Steinmann et al. 2018a). Eine kombinierte Untersuchung von EEG- und fMRT-Daten zeigte, dass die Aktivität eines gamma-band spezifischen Netzwerkes, das die auditorischen Cortexen und den dorsalen ACC umfasst, bei Menschen mit klinisch erhöhtem Risiko für Schizophrenie verringert ist. In den Studien von Polomac et al und Leicht et al wurden unterschiedliche Versionen der gleichen Wahlreaktionsaufgabe verwendet wie in dieser Studie. Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass auch in dieser Studie die Gamma-Oszillationen als Kopplungsmechanismus der Konnektivität zugrunde liegen könnten. Da jedoch in dieser Analyse nur fMRT Daten ausgewertet wurden, kann diese Vermutung mit den hier vorliegenden Ergebnissen nicht belegt werden und könnte der Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein.

#### **4.2.1 Fehlerrate**

Eine erhöhte Fehlerrate geht mit einer Verstärkung der effektiven interhemisphärischen Konnektivität und der Bottom-Up Konnektivität vom rechten auditorischen Cortex zum dorsalen ACC einher. Gleichzeitig ist die Inhibition vom dACC zum linken auditorischen Cortex bei Probanden mit einer erhöhten Fehlerrate verringert, im Sinne einer Dis-Inhibition, und es zeigt sich eine vergleichsweise größere Inhibition vom dorsalen ACC zum rechten auditorischen Cortex, während dieser Effekt auf Ebene der Gruppe (unabhängig von der Fehlerrate) nicht zu sehen ist. Insgesamt gesehen also geht eine erhöhte Fehlerrate mit einer schwächeren Inhibition des linken auditorischen Cortex und einer gleichzeitigen stärkeren Inhibition des rechten auditorischen Cortex durch den dACC einher. Quantitativ korreliert die Fehlerrate am stärksten mit der Top-Down-Disinhibition vom dACC zum linken auditorischen

---

Kortex. Das könnte bedeuten, dass die differentielle Aktivierung des rechten auditorischen Cortex durch den dACC und die Sensibilisierung des Systems auf Erkennung von Frequenzunterschieden, bei Probanden mit höheren Fehlerraten, schwächer ausfällt. Dies hätte zur Folge, dass die gerichtete Aufmerksamkeit auf die Wahrnehmung der Tonhöhenunterschiede vermindert ist oder möglicherweise durch konkurrierende Informationen, die über den linken auditorischen Cortex verarbeitet werden, abgeschwächt wird.

### **4.3 Limitationen und Ausblick**

Da es sich bei der DCM-PEB-Analyse um einen vollständigen Bayesschen Ansatz handelt, sollte beachtet werden, dass es sich bei der Modell-Selektion und den Parameterschätzungen um bedingte Wahrscheinlichkeiten handelt. Die DCM-Analyse ist also von der Hypothese über das zugrunde liegende Netzwerk abhängig (Friston et al. 2003). Unsere Hypothese entstammt in erster Linie den Ergebnissen aus der Untersuchung der funktionellen Konnektivität zwischen den bilateralen auditorischen Cortexen und dem dorsalen ACC bei der Ausführung einer leicht abgewandelten Version des gleichen Wahlreaktionsparadigmas und der Tatsache, dass diese Areale als Generatoren der frühen gamma-band Antwort identifiziert wurden (Mulert et al. 2008; Mulert et al. 2010; Polomac et al. 2015). Es ist jedoch denkbar, dass das Funktionsnetzwerk nicht nur aus diesen Arealen besteht, sondern noch weitere Areale umfasst, wie beispielsweise den dorsolateralen präfrontalen Cortex. In der EVC-Theorie des dorsalen ACC wird dieser Region die Rolle des Regulators zugeschrieben, der nach der Berechnung des Erwartungswertes der Kontrolle für die Umsetzung der Verhaltensanpassung und der Allokation der Kontrolle zuständig ist (Shenhav et al. 2013; Shenhav et al. 2016). In einer Untersuchung von simultan aufgezeichneten EEG-fMRT Daten konnten wir gamma-band spezifische Aktivierungen im DLPFC zusätzlich zu den Aktivierungen im dorsalen ACC und den bilateralen auditorischen Cortexen nachweisen. Allerdings ist nicht klar, ob diese Region selbst als Generator zur auf dem Skalp messbaren Gamma-Band-Antwort beiträgt (Leicht et al. 2016). In zukünftigen Studien könnte der DLPFC im Rahmen einer erweiterten Konnektivitätsanalyse in das Netzwerk integriert werden. Hierdurch könnte man die Rolle des DLPFC und des dACC bei der Allokation der Kontrolle genauer differenzieren. Eine weitere Limitation dieser Studie betrifft die Rolle der Gamma-Oszillationen als Mechanismus der funktionellen Kopplung zwischen den bilateralen auditorischen Cortexen und dem dorsalen

---

ACC. Auch wenn die vorliegende Analyse auf Ergebnissen von EEG und kombinierten EEG-fMRT Studien aufbaut, die das gleiche Wahlreaktionsparadigma nutzten, so wurden hier lediglich fMRT Daten untersucht. Während fMRT Untersuchungen von einer hohen räumlichen Auflösung profitieren, ist die zeitliche Auflösung im Vergleich zu EEG/MEG Untersuchungen eingeschränkt (Glover 2011). Um die Bedeutung der Gamma-Oszillationen als Kopplungsmechanismus im Temporo-Cingulären Netzwerk zu untersuchen, könnten effektive DCM-Analysen von EEG oder kombinierten EEG-fMRT Daten durchgeführt werden. Um die Interpretation der funktionellen Spezifität der beiden auditorischen Cortexe in der Verarbeitung von Sprache und Tonhöhen genauer zu untersuchen, könnten in weiterführenden Studien faktorielle Designs genutzt werden, die die Netzwerkdynamiken bei der Verarbeitung von Sprachreizen und Tonhöhen als zwei unterschiedliche Faktoren untersuchen. Des Weiteren handelt es sich bei der Untersuchung in dieser Studie um eine Analyse von gesunden Probanden. Da in diesem Netzwerk in unterschiedlichen Studien eine veränderte Konnektivitätsdynamik bei schizophrenen Patienten nachgewiesen wurde, ist es naheliegend, eine erweiterte PEB-DCM Studie durchzuführen, in der gesunde Probanden und Patienten als zwei unterschiedliche Gruppen im PEB-Modell integriert werden. Die Ergebnisse könnten zu einem besseren Verständnis, insbesondere der Negativsymptomen der Schizophrenie bei Aufmerksamkeitsprozessen, beitragen (Mechelli et al. 2007; Leicht et al. 2011; Leicht et al. 2010; Leicht et al. 2016).

---

## 5 Zusammenfassung

Der dorsale anteriore cinguläre Cortex (dACC) ist als kognitive Subdivision in einer Vielzahl von kognitiven Prozessen beteiligt, darunter Aufmerksamkeitsprozesse, Konflikt- und Fehler-Monitoring, Belohnungslernen, Antwort-Auswahl und Schmerzverarbeitung. Er agiert hierbei nicht in einem Vakuum, sondern als Teil verschiedener Funktionsnetzwerke im Gehirn. Eines hiervon ist das Temporo-Cinguläre, welches im Kontext der auditorischen Informationsverarbeitung anhand von Daten aus unterschiedlichen Modalitäten (EEG,MEG,fMRT) untersucht wurde. Während der Durchführung eines Wahlreaktionsparadigmas wurde hierbei eine verstärkte funktionelle Konnektivität zwischen den bilateralen auditorischen Cortexen und dem dACC festgestellt. Da eine Analyse der funktionellen Konnektivität keine Aussage über Direktionalität und kausale Zusammenhänge treffen kann, wurde in dieser Arbeit eine effektive Konnektivitätsanalyse mittels Dynamic Causal Modelling für fMRT Daten durchgeführt. Auf Basis früherer Studien wurde hierbei insbesondere ein Top-Down-Einfluss vom dACC zu den auditorischen Cortexen und eine Modulation dieser durch die manuelle Antwortauswahl postuliert. Die Untersuchung fand an 24 gesunden Probanden, unter Verwendung eines auditorischen Wahlreaktionsparadigmas, bei dem auf die Zieltöne mit den entsprechenden Tonhöhen jeweils ein Tastendruck links bzw. rechts erfolgen sollte, statt. Die statistische Aktivierungsanalyse wurde mittels SPM12 durchgeführt, und für die Konnektivitätsanalyse wurde eine DCM-Analyse nach dem Parametric Empirical Bayes (PEB)-Ansatz implementiert. In diesem hierarchischen Ansatz wurde zunächst ein vollständiges Modell mit allen plausiblen Parametern für alle Probanden spezifiziert und invertiert. Auf Gruppenebene wurden zusätzlich zur Modulation durch die manuelle Antwortauswahl auch die Reaktionszeiten und Fehlerraten als Kovariate von Interesse im Modell integriert. Die Modell-Selektion und Parameterschätzung erfolgte durch eine automatische Suche über alle Modelle des Modellraums und die Bildung des Bayesian Model Averages (BMA) über die Parameter der Modelle des letzten Iterationsschrittes mittels Bayesian Model Reduction (BMR). Die Aktivierungsanalyse erbrachte den Nachweis einer umschriebenen Mehraktivität im dACC bei der Ausführung manueller Antworten und lieferte somit einen weiteren Beleg für die Rolle des dACC in Exekutivfunktionen. In der DCM-Analyse sahen wir eine exzitatorische Bottom-Up Konnektivität vom rechten auditorischen Cortex zum dorsalen ACC, die durch die manuelle Antwortauswahl verstärkt wurde. Gleichzeitig sahen wir

---

eine verstärkte Top-Down Inhibition des linken auditorischen Cortex durch den dorsalen ACC und eine Verstärkung der bilateralen Konnektivität zwischen den auditorischen Cortexen. Bei Probanden mit einer erhöhten Fehlerrate waren die exzitatorischen Effekte verstärkt, die Top-Down Inhibition des linken auditorischen Cortex jedoch abgeschwächt. Die Ergebnisse können im Kontext der funktionellen Asymmetrie der beiden auditorischen Cortex mit einer Spezialisierung des linken auditorischen Cortex auf die Sprachwahrnehmung und des rechten auf die Wahrnehmung und Verarbeitung von Tonhöhen interpretiert werden.

---

## 6 Summary

The dorsal anterior cingulate cortex (dACC), as the cognitive cingulate subdivision, is involved in a wide range of cognitive tasks such as selective attention, error-and conflict-monitoring, reward-based learning, response-selection and pain-perception. It is important to notice that the dACC does not act in a vacuum in managing the variety of cognitive tasks. It is integrated as part and parcel in different specialised brain-networks. One such network that is critically involved in auditory information processing is the temporocingulate network containing both auditory cortices and the dACC. In previous studies, employing an auditory choice reaction task and analysing multimodal (EEG/MEG and fMRI) data, we have found increased functional connectivity between these three regions of interest. Functional connectivity analyses however do not yield information about the causal aspects and directions of the underlying network dynamics, therefore to examine the nature of those otherwise hidden dynamics, we opted for an analysis of the effective connectivity by means of dynamic causal modelling (DCM). Based on our previous findings we have hypothesised a top-down effect of the dACC on the auditory cortices and a modulation of the effective connectivity by the manual response-selection. In the present study we have employed a similar auditory choice reaction task, in which 24 healthy subjects were required to react to target tones with a predefined pitch with a right- or left-hand button press respectively, no reaction was required for non-target tones. Based on the significant activations found in the activation analysis via SPM12, we performed a DCM (Dynamic Causal Modelling) – Analysis using the Parametric Empirical Bayes (PEB) approach. On the within-subject level a full model containing all plausible parameters were specified and inverted. On the between-subject level reaction-times and error-rates were included as covariates of interest additionally to the mean effect of manual response selection. Using Bayesian Model Reduction (BMR) an automatic search over all reduced PEB models was performed and a Bayesian Model Average (BMA) was calculated over the models from the final iteration. The SPM-analysis revealed that manual response selection led to circumscribed activation in the dACC providing further evidence for the involvement of the dACC in executive functions. The dcm-analysis showed an excitatory bottom-up connection from the right auditory cortex to the dACC, which was further amplified by means of manual response selection. In addition, there was an inhibitory top-down effect from the dACC to the left auditory cortex and excitatory bilateral connections between both auditory

---

cortices. Higher error-rates were associated with an increase of excitatory effects and a decrease of the top-down inhibition. The present results can be interpreted in the context of functional asymmetry in the auditory cortex of both hemispheres with the left auditory cortex being preferably involved in speech perception and the right in pitch processing.

---

## 7 Literaturverzeichnis

- Aboitiz, F.; Scheibel, A. B.; Fisher, R. S.; Zaidel, E. (1992): Fiber composition of the human corpus callosum. In: *Brain Research* 598 (1-2), S. 143–153. DOI: 10.1016/0006-8993(92)90178-c.
- Ahveninen, Jyrki; Kähkönen, Seppo; Tiitinen, Hannu; Pekkonen, Eero; Huttunen, Juha; Kaakkola, Seppo et al. (2000): Suppression of transient 40-Hz auditory response by haloperidol suggests modulation of human selective attention by dopamine D2 receptors. In: *Neuroscience Letters* 292 (1), S. 29–32. DOI: 10.1016/S0304-3940(00)01429-4.
- Alexander, William H.; Brown, Joshua W. (2010): Competition between learned reward and error outcome predictions in anterior cingulate cortex. In: *NeuroImage* 49 (4), S. 3210–3218. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.065.
- Amiez, C.; Joseph, J. P.; Procyk, E. (2006): Reward Encoding in the Monkey Anterior Cingulate Cortex. In: *Cerebral Cortex* 16 (7), S. 1040–1055. DOI: 10.1093/cercor/bhj046.
- Amiez, Céline; Joseph, Jean-Paul; Procyk, Emmanuel (2005): Anterior cingulate error-related activity is modulated by predicted reward. In: *European Journal of Neuroscience* 21 (12), S. 3447–3452. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04170.x.
- Ashburner, John (2012): SPM. A history. In: *NeuroImage* 62 (2), S. 791–800. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.025.
- Ashburner, John; Friston, Karl J. (2005): Unified segmentation. In: *NeuroImage* 26 (3), S. 839–851. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018.
- Ballantine, H. Thomas; Bouckoms, Anthony J.; Thomas, Elizabeth K.; Giriunas, Ida E. (1987): Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. In: *Biological Psychiatry* 22 (7), S. 807–819. DOI: 10.1016/0006-3223(87)90080-1.
- Barch, Deanna M.; Braver, Todd S.; Sabb, Fred W.; Noll, Douglas C. (2000): Anterior Cingulate and the Monitoring of Response Conflict. Evidence from an fMRI Study of Overt Verb Generation. In: *Journal of cognitive neuroscience* 12 (2), S. 298–309. DOI: 10.1162/089892900562110.
- Botvinick, Matthew M.; Cohen, Jonathan D.; Carter, Cameron S. (2004): Conflict monitoring and anterior cingulate cortex. An update. In: *Trends in Cognitive Sciences* 8 (12), S. 539–546. DOI: 10.1016/j.tics.2004.10.003.
- Busch, Niko A.; Schadow, Jeanette; Fründ, Ingo; Herrmann, Christoph S. (2006): Time-frequency analysis of target detection reveals an early interface between bottom-up and top-down processes in the gamma-band. In: *NeuroImage* 29 (4), S. 1106–1116. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.009.
- Bush, G.; Vogt, B. A.; Holmes, J.; Dale, A. M.; Greve, D.; Jenike, M. A.; Rosen, B. R. (2002): Dorsal anterior cingulate cortex. A role in reward-based decision making. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (1), S. 523–528. DOI: 10.1073/pnas.012470999.
- Bush, G.; Whalen, P. J.; Rosen, B. R.; Jenike, M. A.; McInerney, S. C.; Rauch, S. L. (1998): The counting Stroop. An interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI. In: *Human brain mapping* 6 (4), S. 270–282.

- 
- Bush, George; Frazier, Jean A.; Rauch, Scott L.; Seidman, Larry J.; Whalen, Paul J.; Jenike, Michael A. et al. (1999): Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting stroop. In: *Biological Psychiatry* 45 (12), S. 1542–1552. DOI: 10.1016/s0006-3223(99)00083-9.
- Bush, George; Luu, Phan; Posner, Michael I. (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. In: *Trends in Cognitive Sciences* 4 (6), S. 215–222. DOI: 10.1016/S1364-6613(00)01483-2.
- Buxton, R. B.; Wong, E. C.; Frank, L. R. (1998): Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation. The balloon model. In: *Magnetic resonance in medicine* 39 (6), S. 855–864. DOI: 10.1002/mrm.1910390602.
- Buzsáki, György; Wang, Xiao-Jing (2012): Mechanisms of Gamma Oscillations. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 35 (1), S. 203–225. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062111-150444.
- Carter, C. S. (1998): Anterior Cingulate Cortex, Error Detection, and the Online Monitoring of Performance. In: *Science* 280 (5364), S. 747–749. DOI: 10.1126/science.280.5364.747.
- Code, Christopher (1995): Classic cases in neuropsychology.
- Cohen, R. A.; Kaplan, R. F.; Moser, D. J.; Jenkins, M. A.; Wilkinson, H. (1999): Impairments of attention after cingulotomy. In: *Neurology* 53 (4), S. 819–824. DOI: 10.1212/wnl.53.4.819.
- Ćurčić-Blake, Branislava; Ford, Judith M.; Hubl, Daniela; Orlov, Natasza D.; Sommer, Iris E.; Waters, Flavie et al. (2017): Interaction of language, auditory and memory brain networks in auditory verbal hallucinations. In: *Progress in neurobiology* 148, S. 1–20. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.11.002.
- Damaso, Karlye A.M.; Michie, Patricia T.; Todd, Juanita (2015): Paying attention to MMN in schizophrenia. In: *Brain Research* 1626, S. 267–279. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.06.031.
- Debener, Stefan; Herrmann, Christoph S.; Kranczioch, Cornelia; Gembris, Daniel; Engel, Andreas K. (2003): Top-down attentional processing enhances auditory evoked gamma band activity. In: *NeuroReport* 14 (5), S. 683–686. DOI: 10.1097/00001756-200304150-00005.
- Devinsky, O.; Morrell, M. J.; Vogt, B. A. (1995a): Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. In: *Brain : a journal of neurology* 118 (Pt 1), S. 279–306. DOI: 10.1093/brain/118.1.279.
- Devinsky, Orrin; Morrell, Martha J.; Vogt, Brent A. (1995b): Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. In: *Brain : a journal of neurology* 118 (1), S. 279–306. DOI: 10.1093/brain/118.1.279.
- Dosenbach, N. U. F.; Fair, D. A.; Miezin, F. M.; Cohen, A. L.; Wenger, K. K.; Dosenbach, R. A. T. et al. (2007): Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104 (26), S. 11073–11078. DOI: 10.1073/pnas.0704320104.
- Ebitz, R. Becket; Hayden, Benjamin Yost (2016): Dorsal anterior cingulate. A Rorschach test for cognitive neuroscience. In: *Nat Neurosci* 19 (10), S. 1278–1279. DOI: 10.1038/nn.4387.
- Eisenberger, N. I. (2003): Does Rejection Hurt? An fMRI Study of Social Exclusion. In: *Science* 302 (5643), S. 290–292. DOI: 10.1126/science.1089134.
- Engel, A. K.; Fries, P.; Singer, W. (2001): Dynamic predictions. Oscillations and synchrony in top-down processing. In: *Nat Rev Neurosci* 2 (10), S. 704–716. DOI: 10.1038/35094565.

- 
- Faillace, L. A.; Allen, R. P.; McQueen, J. D.; Northrup, B. (1971): Cognitive deficits from bilateral cingulotomy for intractable pain in man. In: *Diseases of the nervous system* 32 (3), S. 171–175.
- Finger, Stanley (2001): *Origins of neuroscience. A history of explorations into brain function*. 1. paperback ed. Oxford: Oxford Univ. Press (Oxford University Press paperback).
- Frackowiak, R. S. (2003): Human brain function. Unter Mitarbeit von Friston, K. J., Frith, C. D., Dolan, R. J., Price, C. J., Zeki, S., und Ashburner, J. 2nd. New York: Academic Press [Imprint].
- Frackowiak, Richard S. J. (Hg.) (2004): *Human brain function*. ScienceDirect (Online service). 2nd ed. Amsterdam, Boston: Elsevier Academic Press. Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10169740>.
- Friston, K. J. (2007): *Statistical parametric mapping. The analysis of functional brain images / edited by Karl Friston ... [et al.]*. London: Academic.
- Friston, K. J.; Frith, C. D. (1995): Schizophrenia. A disconnection syndrome? In: *Clinical neuroscience (New York, N.Y.)* 3 (2), S. 89–97.
- Friston, K. J.; Harrison, L.; Penny, W. (2003): Dynamic causal modelling. In: *NeuroImage* 19 (4), S. 1273–1302. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00202-7.
- Friston, K. J.; Mechelli, A.; Turner, R.; Price, C. J. (2000): Nonlinear responses in fMRI. The Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. In: *NeuroImage* 12 (4), S. 466–477. DOI: 10.1006/nimg.2000.0630.
- Friston, Karl; Penny, Will (2011): Post hoc Bayesian model selection. In: *NeuroImage* 56 (4), S. 2089–2099. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.062.
- Friston, Karl; Zeidman, Peter; Litvak, Vladimir (2015): Empirical Bayes for DCM. A Group Inversion Scheme. In: *Frontiers in systems neuroscience* 9, S. 164. DOI: 10.3389/fnsys.2015.00164.
- Friston, Karl J. (2011): Functional and effective connectivity. A review. In: *Brain Connectivity* 1 (1), S. 13–36. DOI: 10.1089/brain.2011.0008.
- Friston, Karl J.; Litvak, Vladimir; Oswal, Ashwini; Razi, Adeel; Stephan, Klaas E.; van Wijk, Bernadette C. M. et al. (2016): Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies. In: *NeuroImage* 128, S. 413–431. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.015.
- Fujiwara, Juri; Tobler, Philippe; Taira, Masato; Iijima, Toshio; Tsutsui, Ken-Ichiro (2009): Segregated and Integrated Coding of Reward and Punishment in the Cingulate Cortex. In: *Journal of neurophysiology* 101, S. 3284–3293. DOI: 10.1152/jn.90909.2008.
- Gaebler, Arnim Johannes; Mathiak, Klaus; Koten, Jan Willem; König, Andrea Anna; Koush, Yury; Weyer, David et al. (2015): Auditory mismatch impairments are characterized by core neural dysfunctions in schizophrenia. In: *Brain : a journal of neurology* 138 (Pt 5), S. 1410–1423. DOI: 10.1093/brain/awv049.
- Garrido, Marta I.; Kilner, James M.; Stephan, Klaas E.; Friston, Karl J. (2009): The mismatch negativity. A review of underlying mechanisms. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 120 (3), S. 453–463. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.11.029.

- 
- Gasquoine, Philip Gerard (2013): Localization of function in anterior cingulate cortex. From psychosurgery to functional neuroimaging. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37 (3), S. 340–348. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.002.
- Gehring, W. J.; Himle, J.; Nisenson, L. G. (2000): Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. In: *Psychol Sci* 11 (1), S. 1–6. DOI: 10.1111/1467-9280.00206.
- Gehring, William J.; Goss, Brian; Coles, Michael G. H.; Meyer, David E.; Donchin, Emanuel (1993): A Neural System for Error Detection and Compensation. In: *Psychol Sci* 4 (6), S. 385–390. DOI: 10.1111/j.1467-9280.1993.tb00586.x.
- Gehring, William J.; Goss, Brian; Coles, Michael G. H.; Meyer, David E.; Donchin, Emanuel (2018): The Error-Related Negativity. In: *Perspect Psychol Sci* 13 (2), S. 200–204. DOI: 10.1177/1745691617715310.
- Gemba, H.; Sasaki, K.; Brooks, V. B. (1986): 'Error' potentials in limbic cortex (anterior cingulate area 24) of monkeys during motor learning. In: *Neuroscience Letters* 70 (2), S. 223–227. DOI: 10.1016/0304-3940(86)90467-2.
- GLEES, P.; COLE, J.; WHITTY, C. W. M.; CAIRNS, H. (1950): The effects of lesions in the cingular gyrus and adjacent areas in monkeys. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 13 (3), S. 178–190. DOI: 10.1136/jnnp.13.3.178.
- Glover, Gary H. (2011): Overview of functional magnetic resonance imaging. In: *Neurosurgery clinics of North America* 22 (2), 133-9, vii. DOI: 10.1016/j.nec.2010.11.001.
- Grabenhorst, Fabian; Rolls, Edmund T. (2011): Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. In: *Trends in Cognitive Sciences* 15 (2), S. 56–67. DOI: 10.1016/j.tics.2010.12.004.
- Gray, Charles M.; König, Peter; Engel, Andreas K.; Singer, Wolf (1989): Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. In: *Nature* 338 (6213), S. 334–337. DOI: 10.1038/338334a0.
- Grech, Roberta; Cassar, Tracey; Muscat, Joseph; Camilleri, Kenneth P.; Fabri, Simon G.; Zervakis, Michalis et al. (2008): Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. In: *J NeuroEngineering Rehabil* 5 (1), S. 25. DOI: 10.1186/1743-0003-5-25.
- Gurtubay, I. G.; Alegre, M.; Labarga, A.; Malanda, A.; Artieda, J. (2004): Gamma band responses to target and non-target auditory stimuli in humans. In: *Neuroscience Letters* 367 (1), S. 6–9. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.05.104.
- Hall, D. A.; Haggard, M. P.; Akeroyd, M. A.; Palmer, A. R.; Summerfield, A. Q.; Elliott, M. R. et al. (1999): "Sparse" temporal sampling in auditory fMRI. In: *Hum. Brain Mapp.* 7 (3), S. 213–223. DOI: 10.1002/(sici)1097-0193(1999)7:3<213::aid-hbm5>3.0.co;2-n.
- Harada, Kenichiro; Ikuta, Toshikazu; Nakashima, Mami; Watanuki, Toshio; Hirotsu, Masako; Matsubara, Toshio et al. (2018): Altered Connectivity of the Anterior Cingulate and the Posterior Superior Temporal Gyrus in a Longitudinal Study of Later-life Depression. In: *Front. Aging Neurosci.* 10, S. 64. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00031.
- Harada, Kenichiro; Matsuo, Koji; Nakashima, Mami; Hobara, Teruyuki; Higuchi, Naoko; Higuchi, Fumihiko et al. (2016): Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in individuals with later-life depression. In: *Journal of Affective Disorders* 204, S. 112–119. DOI: 10.1016/j.jad.2016.06.031.

- 
- Haxby, James V.; Petit, Laurent; Ungerleider, Leslie G.; Courtney, Susan M. (2000): Distinguishing the Functional Roles of Multiple Regions in Distributed Neural Systems for Visual Working Memory. In: *NeuroImage* 11 (5), S. 380–391. DOI: 10.1006/nimg.2000.0592.
- Hayakawa, Yayoi K.; Kirino, Eiji; Shimoji, Keigo; Kamagata, Koji; Hori, Masaaki; Ito, Kenji et al. (2013): Anterior cingulate abnormality as a neural correlate of mismatch negativity in schizophrenia. In: *Neuropsychobiology* 68 (4), S. 197–204. DOI: 10.1159/000355296.
- Heilbronner, Sarah R.; Hayden, Benjamin Y. (2016): Dorsal Anterior Cingulate Cortex. A Bottom-Up View. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 39 (1), S. 149–170. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070815-013952.
- Herrmann, Christoph S.; Munk, Matthias H. J.; Engel, Andreas K. (2004): Cognitive functions of gamma-band activity. Memory match and utilization. In: *Trends in Cognitive Sciences* 8 (8), S. 347–355. DOI: 10.1016/j.tics.2004.06.006.
- Holroyd, Clay B.; Coles, Michael G. H. (2002): The neural basis of human error processing. Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. In: *Psychological Review* 109 (4), S. 679–709. DOI: 10.1037/0033-295X.109.4.679.
- Huettel, Scott A.; Song, Allen W.; McCarthy, Gregory (2014): Functional magnetic resonance imaging. Third edition. Sunderland, Massachusetts U.S.A.: Sinauer Associates.
- Hunter, M. D.; Eickhoff, S. B.; Miller, T. W. R.; Farrow, T. F. D.; Wilkinson, I. D.; Woodruff, P. W. R. (2006): Neural activity in speech-sensitive auditory cortex during silence. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (1), S. 189–194. DOI: 10.1073/pnas.0506268103.
- Hyde, Krista L.; Peretz, Isabelle; Zatorre, Robert J. (2008): Evidence for the role of the right auditory cortex in fine pitch resolution. In: *Neuropsychologia* 46 (2), S. 632–639. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.004.
- Ito, S. (2003): Performance Monitoring by the Anterior Cingulate Cortex During Saccade Countermanding. In: *Science* 302 (5642), S. 120–122. DOI: 10.1126/science.1087847.
- Janer, K. W.; Pardo, J. V. (1991): Deficits in selective attention following bilateral anterior cingulotomy. In: *Journal of cognitive neuroscience* 3 (3), S. 231–241. DOI: 10.1162/jocn.1991.3.3.231.
- Jocham, G.; Neumann, J.; Klein, T. A.; Danielmeier, C.; Ullsperger, M. (2009): Adaptive Coding of Action Values in the Human Rostral Cingulate Zone. In: *Journal of Neuroscience* 29 (23), S. 7489–7496. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0349-09.2009.
- Johnsrude, I. S.; Penhune, V. B.; Zatorre, R. J. (2000): Functional specificity in the right human auditory cortex for perceiving pitch direction. In: *Brain : a journal of neurology* 123 (Pt 1), S. 155–163. DOI: 10.1093/brain/123.1.155.
- Jumah, Fared R.; Dossani, Rimal H. (Hg.) (2019): StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing.
- Kahan, Joshua; Foltynie, Tom (2013): Understanding DCM. Ten simple rules for the clinician. In: *NeuroImage* 83, S. 542–549. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.008.
- Kennerley, Steven W.; Walton, Mark E.; Behrens, Timothy E. J.; Buckley, Mark J.; Rushworth, Matthew F. S. (2006): Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. In: *Nat Neurosci* 9 (7), S. 940–947. DOI: 10.1038/nn1724.

- 
- Kiebel, S. J.; Kherif, A. P.; Holmes, C. (2007): The General Linear Model: Elsevier (Statistical Parametric Mapping).
- Knöchel, Christian; Oertel-Knöchel, Viola; Schönmeier, Ralf; Rotarska-Jagiela, Anna; van de Ven, Vincent; Prvulovic, David et al. (2012): Interhemispheric hypoconnectivity in schizophrenia. Fiber integrity and volume differences of the corpus callosum in patients and unaffected relatives. In: *NeuroImage* 59 (2), S. 926–934. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.088.
- Langleben, D. D.; Schroeder, L.; Maldjian, J. A.; Gur, R. C.; McDonald, S.; Ragland, J. D. et al. (2002): Brain Activity during Simulated Deception. An Event-Related Functional Magnetic Resonance Study. In: *NeuroImage* 15 (3), S. 727–732. DOI: 10.1006/nimg.2001.1003.
- Lavin, Claudio; Melis, Camilo; Mikulan, Ezequiel; Gelormini, Carlos; Huepe, David; Ibañez, Agustín (2013): The anterior cingulate cortex. An integrative hub for human socially-driven interactions. In: *Front. Neurosci.* 7. DOI: 10.3389/fnins.2013.00064.
- Leicht, Gregor (2007): Die frühe auditorisch evozierte Gammaband-Antwort und ihre Quellen im auditorischen und anterioren cingulären Cortex: Einfluss von Aufgabenschwierigkeit und mentaler Anstrengung. Dissertation. LMU-München: Medizinische Fakultät. Online verfügbar unter <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/7927/>.
- Leicht, Gregor; Karch, Susanne; Karamatskos, Evangelos; Giegling, Ina; Möller, Hans-Jürgen; Hegerl, Ulrich et al. (2011): Alterations of the early auditory evoked gamma-band response in first-degree relatives of patients with schizophrenia. Hints to a new intermediate phenotype. In: *Journal of Psychiatric Research* 45 (5), S. 699–705. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.10.002.
- Leicht, Gregor; Kirsch, Valerie; Giegling, Ina; Karch, Susanne; Hantschk, Irmgard; Moller, Hans-Jurgen et al. (2010): Reduced early auditory evoked gamma-band response in patients with schizophrenia. In: *Biological Psychiatry* 67 (3), S. 224–231. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.07.033.
- Leicht, Gregor; Vauth, Sebastian; Polomac, Nenad; Andreou, Christina; Rauh, Jonas; Mußmann, Marius et al. (2016): EEG-Informed fMRI Reveals a Disturbed Gamma-Band-Specific Network in Subjects at High Risk for Psychosis. In: *Schizophrenia bulletin* 42 (1), S. 239–249. DOI: 10.1093/schbul/sbv092.
- LEWIN, W. (1961): Observations on selective leucotomy. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 24, S. 37–44. DOI: 10.1136/jnnp.24.1.37.
- Lindquist, Martin A. (2008): The Statistical Analysis of fMRI Data. In: *Statist. Sci.* 23 (4), S. 439–464. DOI: 10.1214/09-STS282.
- Luppino, G.; Matelli, M.; Camarda, R. M.; Gallese, V.; Rizzolatti, G. (1991): Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex. An intracortical microstimulation study in the macaque monkey. In: *The Journal of comparative neurology* 311 (4), S. 463–482. DOI: 10.1002/cne.903110403.
- MacDonald, A. W. (2000): Dissociating the Role of the Dorsolateral Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex in Cognitive Control. In: *Science* 288 (5472), S. 1835–1838. DOI: 10.1126/science.288.5472.1835.
- MacLeod, Colin M. (1991): Half a century of research on the Stroop effect. An integrative review. In: *Psychological Bulletin* 109 (2), S. 163–203. DOI: 10.1037/0033-2909.109.2.163.

- 
- Mansouri, Farshad A.; Tanaka, Keiji; Buckley, Mark J. (2009): Conflict-induced behavioural adjustment. A clue to the executive functions of the prefrontal cortex. In: *Nat Rev Neurosci* 10 (2), S. 141–152. DOI: 10.1038/nrn2538.
- Mathiak, Klaus; Hertrich, Ingo; Lutzenberger, Werner; Ackermann, Hermann (2002): Functional cerebral asymmetries of pitch processing during dichotic stimulus application. A whole-head magnetoencephalography study. In: *Neuropsychologia* 40 (6), S. 585–593. DOI: 10.1016/s0028-3932(01)00159-2.
- Mechelli, Andrea; Allen, Paul; Amaro, Edson; Fu, Cynthia H.Y.; Williams, Steven C.R.; Brammer, Michael J. et al. (2007): Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations. In: *Hum. Brain Mapp.* 28 (11), S. 1213–1222. DOI: 10.1002/hbm.20341.
- Menzies, Lara; Chamberlain, Samuel R.; Laird, Angela R.; Thelen, Sarah M.; Sahakian, Barbara J.; Bullmore, Ed T. (2008): Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder. The orbitofronto-striatal model revisited. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 32 (3), S. 525–549. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.09.005.
- Michel, Christoph M.; He, Bin (2019): EEG source localization. In: Kerry H. Levin und Patrick Chauvel (Hg.): *Clinical neurophysiology. Basis and technical aspects / Vplume Editors Kerry H. Levin and Patrick Chauvel, Bd. 160.* Amsterdam: Elsevier (Handbook of Clinical Neurology, volume 160), S. 85–101.
- Michie, Patricia T.; Malmierca, Manuel S.; Harms, Lauren; Todd, Juanita (2016): Understanding the neurobiology of MMN and its reduction in schizophrenia. In: *Biological psychology* 116, S. 1–3. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2016.02.005.
- Mies, Gabry W.; van der Molen, Maurits W.; Smits, Marion; Hengeveld, Michiel W.; van der Veen, Frederik M. (2011): The anterior cingulate cortex responds differently to the validity and valence of feedback in a time-estimation task. In: *NeuroImage* 56 (4), S. 2321–2328. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.04.015.
- Milham, M.P.; Banich, M.T.; Webb, A.; Barad, V.; Cohen, N.J.; Wszalek, T.; Kramer, A.F (2001): The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. In: *Cognitive Brain Research* 12 (3), S. 467–473. DOI: 10.1016/S0926-6410(01)00076-3.
- Miltner, Wolfgang H. R.; Braun, Christoph H.; Coles, Michael G. H. (1997): Event-Related Brain Potentials Following Incorrect Feedback in a Time-Estimation Task. Evidence for a “Generic” Neural System for Error Detection. In: *Journal of cognitive neuroscience* 9 (6), S. 788–798. DOI: 10.1162/jocn.1997.9.6.788.
- Mohanty, Aprajita; Engels, Anna S.; Herrington, John D.; Heller, Wendy; Ho, Moon-Ho Ringo; Banich, Marie T. et al. (2007): Differential engagement of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function. In: *Psychophysiology* 44 (3), S. 343–351. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2007.00515.x.
- Morosan, P.; Rademacher, J.; Schleicher, A.; Amunts, K.; Schormann, T.; Zilles, K. (2001): Human primary auditory cortex. Cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. In: *NeuroImage* 13 (4), S. 684–701. DOI: 10.1006/nimg.2000.0715.

- 
- Mulert, C.; Gallinat, J.; Pascual-Marqui, R.; Dorn, H.; Frick, K.; Schlattmann, P. et al. (2001): Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. In: *NeuroImage* 13 (4), S. 589–600. DOI: 10.1006/nimg.2000.0727.
- Mulert, C.; Leicht, G.; Hepp, P.; Kirsch, V.; Karch, S.; Pogarell, O. et al. (2010): Single-trial coupling of the gamma-band response and the corresponding BOLD signal. In: *NeuroImage* 49 (3), S. 2238–2247. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.058.
- Mulert, Christoph; Leicht, Gregor; Pogarell, Oliver; Mergl, Roland; Karch, Susanne; Juckel, Georg et al. (2007): Auditory cortex and anterior cingulate cortex sources of the early evoked gamma-band response. Relationship to task difficulty and mental effort. In: *Neuropsychologia* 45 (10), S. 2294–2306. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.02.020.
- Mulert, Christoph; Seifert, Christian; Leicht, Gregor; Kirsch, Valerie; Ertl, Matthias; Karch, Susanne et al. (2008): Single-trial coupling of EEG and fMRI reveals the involvement of early anterior cingulate cortex activation in effortful decision making. In: *NeuroImage* 42 (1), S. 158–168. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.04.236.
- Näätänen, R. (2000): Mismatch negativity (MMN). Perspectives for application. In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 37 (1), S. 3–10. DOI: 10.1016/s0167-8760(00)00091-x.
- Näätänen, Risto; Kujala, Teija; Winkler, István (2011): Auditory processing that leads to conscious perception. A unique window to central auditory processing opened by the mismatch negativity and related responses. In: *Psychophysiology* 48 (1), S. 4–22. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2010.01114.x.
- Näätänen, Risto; Sussman, Elyse S.; Salisbury, Dean; Shafer, Valerie L. (2014): Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction. In: *Brain topography* 27 (4), S. 451–466. DOI: 10.1007/s10548-014-0374-6.
- Nichols, Thomas; Hayasaka, Satoru (2003): Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging. A comparative review. In: *Statistical methods in medical research* 12 (5), S. 419–446. DOI: 10.1191/0962280203sm341ra.
- Palmer, Erica D.; Rosen, Howard J.; Ojemann, Jeffrey G.; Buckner, Randy L.; Kelley, William M.; Petersen, Steven E. (2001): An Event-Related fMRI Study of Overt and Covert Word Stem Completion. In: *NeuroImage* 14 (1), S. 182–193. DOI: 10.1006/nimg.2001.0779.
- Pantev, C.; Makeig, S.; Hoke, M.; Galambos, R.; Hampson, S.; Gallen, C. (1991): Human auditory evoked gamma-band magnetic fields. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88 (20), S. 8996–9000. DOI: 10.1073/pnas.88.20.8996.
- PAPEZ, JAMES W. (1937): A PROPOSED MECHANISM OF EMOTION. In: *Arch NeurPsych* 38 (4), S. 725. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003.
- Paquette, Claude; Bourassa, Michelle; Peretz, Isabelle (1996): Left ear advantage in pitch perception of complex tones without energy at the fundamental frequency. In: *Neuropsychologia* 34 (2), S. 153–157. DOI: 10.1016/0028-3932(95)00095-X.
- Peyron, R.; Fauchon, C. (2019): Functional imaging of pain. In: *Revue Neurologique* 175 (1-2), S. 38–45. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.08.006.
- Poldrack, Russell A.; Nichols, Thomas; Mumford, Jeanette (2011): Handbook of Functional MRI Data Analysis. Cambridge: Cambridge University Press.

- 
- Polomac, Nenad (2019): Generators and connectivity of the early auditory evoked gamma band response. Dissertation. Universität Hamburg: Medizinische Fakultät. Online verfügbar unter <http://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/2020/10373/>.
- Polomac, Nenad; Leicht, Gregor; Nolte, Guido; Andreou, Christina; Schneider, Till R.; Steinmann, Saskia et al. (2015): Generators and Connectivity of the Early Auditory Evoked Gamma Band Response. In: *Brain topography* 28 (6), S. 865–878. DOI: 10.1007/s10548-015-0434-6.
- Posner, Michael I. (2004): Cognitive neuroscience of attention. New York, London: Guilford Press.
- Reardon, P. K.; Seidlitz, Jakob; Vandekar, Simon; Liu, Siyuan; Patel, Raihaan; Park, Min Tae M. et al. (2018): Normative brain size variation and brain shape diversity in humans. In: *Science* 360 (6394), S. 1222–1227. DOI: 10.1126/science.aar2578.
- Rigoux, L.; Stephan, K. E.; Friston, K. J.; Daunizeau, J. (2014): Bayesian model selection for group studies - revisited. In: *NeuroImage* 84, S. 971–985. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.065.
- Risinger, Robert C.; Salmeron, Betty Jo; Ross, Thomas J.; Amen, Shelley L.; Sanfilippo, Michael; Hoffmann, Raymond G. et al. (2005): Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. In: *NeuroImage* 26 (4), S. 1097–1108. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.030.
- Rodríguez-Fornells, Antoni; Kurzbuch, Arthur R.; Münte, Thomas F. (2002): Time Course of Error Detection and Correction in Humans. Neurophysiological Evidence. In: *Journal of Neuroscience* 22 (22), S. 9990–9996. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-22-09990.2002.
- Ross, B.; Picton, T. W.; Herdman, A. T.; Pantev, C. (2004): The effect of attention on the auditory steady-state response. In: *Neurology & clinical neurophysiology : NCN* 2004, S. 22.
- Rushworth, Matthew F. S.; Noonan, Maryann P.; Boorman, Erie D.; Walton, Mark E.; Behrens, Timothy E. (2011): Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. In: *Neuron* 70 (6), S. 1054–1069. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.014.
- Salgado-Pineda, P.; Landin-Romero, R.; Fakra, E.; Delaveau, P.; Amann, B. L.; Blin, O. (2014): Structural abnormalities in schizophrenia. Further evidence on the key role of the anterior cingulate cortex. In: *Neuropsychobiology* 69 (1), S. 52–58. DOI: 10.1159/000356972.
- Sammler, Daniela; Kotz, Sonja A.; Eckstein, Korinna; Ott, Derek V. M.; Friederici, Angela D. (2010): Prosody meets syntax. The role of the corpus callosum. In: *Brain : a journal of neurology* 133 (9), S. 2643–2655. DOI: 10.1093/brain/awq231.
- Schulz, Kurt P.; Bédard, Anne-Claude V.; Czarnecki, Rosa; Fan, Jin (2011): Preparatory activity and connectivity in dorsal anterior cingulate cortex for cognitive control. In: *NeuroImage* 57 (1), S. 242–250. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.04.023.
- Shenhav, Amitai; Botvinick, Matthew M.; Cohen, Jonathan D. (2013): The Expected Value of Control. An Integrative Theory of Anterior Cingulate Cortex Function. In: *Neuron* 79 (2), S. 217–240. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.07.007.
- Shenhav, Amitai; Cohen, Jonathan D.; Botvinick, Matthew M. (2016): Dorsal anterior cingulate cortex and the value of control. In: *Nat Neurosci* 19 (10), S. 1286–1291. DOI: 10.1038/nn.4384.

- 
- Shichel, Ido; Tzelgov, Joseph (2018): Modulation of conflicts in the Stroop effect. In: *Acta Psychologica* 189, S. 93–102. DOI: 10.1016/j.actpsy.2017.10.007.
- Singer, W.; Gray, C. M. (1995): Visual Feature Integration and the Temporal Correlation Hypothesis. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 18 (1), S. 555–586. DOI: 10.1146/annurev.ne.18.030195.003011.
- Srinivasan, Lakshminarayan; Asaad, Wael F.; Ginat, Daniel T.; Gale, John T.; Dougherty, Darin D.; Williams, Ziv M. et al. (2013): Action initiation in the human dorsal anterior cingulate cortex. In: *PloS one* 8 (2), e55247. DOI: 10.1371/journal.pone.0055247.
- Steinmann, Saskia; Amselberg, Rom; Cheng, Bastian; Thomalla, Götz; Engel, Andreas K.; Leicht, Gregor; Mulert, Christoph (2018a): The role of functional and structural interhemispheric auditory connectivity for language lateralization - A combined EEG and DTI study. In: *Scientific reports* 8 (1), S. 15428. DOI: 10.1038/s41598-018-33586-6.
- Steinmann, Saskia; Meier, Jan; Nolte, Guido; Engel, Andreas K.; Leicht, Gregor; Mulert, Christoph (2018b): The Callosal Relay Model of Interhemispheric Communication. New Evidence from Effective Connectivity Analysis. In: *Brain topography* 31 (2), S. 218–226. DOI: 10.1007/s10548-017-0583-x.
- Stephan, K. E.; Penny, W. D.; Moran, R. J.; den Ouden, H. E. M.; Daunizeau, J.; Friston, K. J. (2010): Ten simple rules for dynamic causal modeling. In: *NeuroImage* 49 (4), S. 3099–3109. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.015.
- Stephan, Klaas Enno; Friston, Karl J. (2010): Analyzing effective connectivity with functional magnetic resonance imaging. In: *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science* 1 (3), S. 446–459. DOI: 10.1002/wcs.58.
- Stephan, Klaas Enno; Penny, Will D.; Daunizeau, Jean; Moran, Rosalyn J.; Friston, Karl J. (2009): Bayesian model selection for group studies. In: *NeuroImage* 46 (4), S. 1004–1017. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.03.025.
- Stephan, Klaas Enno; Weiskopf, Nikolaus; Drysdale, Peter M.; Robinson, Peter A.; Friston, Karl J. (2007): Comparing hemodynamic models with DCM. In: *NeuroImage* 38 (3), S. 387–401. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.040.
- Stevens, Francis L.; Hurley, Robin A.; Taber, Katherine H.; Hayman, L. Anne (2011): Anterior Cingulate Cortex. Unique Role in Cognition and Emotion. In: *JNP* 23 (2), S. 121–125. DOI: 10.1176/jnp.23.2.jnp121.
- Stroop, J. R. (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. In: *Journal of Experimental Psychology* 18 (6), S. 643–662. DOI: 10.1037/h0054651.
- Tiitinen, H. T.; Sinkkonen, J.; Reinikainen, K.; Alho, K.; Lavikainen, J.; Näätänen, R. (1993): Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. In: *Nature* 364 (6432), S. 59–60. DOI: 10.1038/364059a0.
- Tiitinen, Hannu; May, Patrick; Näätänen, Risto (1997): The transient 40-Hz response, mismatch negativity, and attentional processes in humans. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 21 (5), S. 751–771. DOI: 10.1016/S0278-5846(97)00077-8.
- TOW, P. M.; WHITTY, C. W. (1953): Personality changes after operations on the cingulate gyrus in man. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 16 (3), S. 186–193. DOI: 10.1136/jnnp.16.3.186.

- 
- Turken, A. U.; Swick, D. (1999): Response selection in the human anterior cingulate cortex. In: *Nat Neurosci* 2 (10), S. 920–924. DOI: 10.1038/13224.
- Ursu, Stefan; Stenger, V. Andrew; Shear, M. Katherine; Jones, Mark R.; Carter, Cameron S. (2003): Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder. Evidence from functional magnetic resonance imaging. In: *Psychol Sci* 14 (4), S. 347–353. DOI: 10.1111/1467-9280.24411.
- VANVEEN, V.; CARTER, C. (2002): The anterior cingulate as a conflict monitor. FMRI and ERP studies. In: *Physiology & Behavior* 77 (4-5), S. 477–482. DOI: 10.1016/S0031-9384(02)00930-7.
- Vogt, B. A.; Finch, D. M.; Olson, C. R. (1992): Functional heterogeneity in cingulate cortex. The anterior executive and posterior evaluative regions. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 2 (6), S. 435–443. DOI: 10.1093/cercor/2.6.435-a.
- Vogt, Brent A. (2009): Cingulate neurobiology and disease. Oxford: Oxford University Press.
- Wang, Fei; Peng, Kaiping; Bai, Yang; Li, Rui; Zhu, Ying; Sun, Pei et al. (2016): The Dorsal Anterior Cingulate Cortex Modulates Dialectical Self-Thinking. In: *Front. Psychol.* 7 (e8429), S. 2908. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00152.
- Wengenroth, Martina; Blatow, Maria; Heinecke, Armin; Reinhardt, Julia; Stippich, Christoph; Hofmann, Elke; Schneider, Peter (2014): Increased volume and function of right auditory cortex as a marker for absolute pitch. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 24 (5), S. 1127–1137. DOI: 10.1093/cercor/bhs391.
- Westbrook, Andrew; Braver, Todd S. (2015): Cognitive effort. A neuroeconomic approach. In: *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 15 (2), S. 395–415. DOI: 10.3758/s13415-015-0334-y.
- Whalen, Paul J.; Bush, George; McNally, Richard J.; Wilhelm, Sabine; McInerney, Sean C.; Jenike, Michael A.; Rauch, Scott L. (1998): The emotional counting stroop paradigm. A functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. In: *Biological Psychiatry* 44 (12), S. 1219–1228. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00251-0.
- Yeung, Nick; Botvinick, Matthew M.; Cohen, Jonathan D. (2004): The Neural Basis of Error Detection. Conflict Monitoring and the Error-Related Negativity. In: *Psychological Review* 111 (4), S. 931–959. DOI: 10.1037/0033-295X.111.4.931.
- Zatorre, Robert J.; Belin, Pascal; Penhune, Virginia B. (2002): Structure and function of auditory cortex. Music and speech. In: *Trends in Cognitive Sciences* 6 (1), S. 37–46. DOI: 10.1016/S1364-6613(00)01816-7.
- Zeidman, Peter; Jafarian, Amirhossein; Corbin, Nadège; Seghier, Mohamed L.; Razi, Adeel; Price, Cathy J.; Friston, Karl J. (2019a): A guide to group effective connectivity analysis, part 1. First level analysis with DCM for fMRI. In: *NeuroImage* 200, S. 174–190. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.06.031.
- Zeidman, Peter; Jafarian, Amirhossein; Seghier, Mohamed L.; Litvak, Vladimir; Cagnan, Hayriye; Price, Cathy J.; Friston, Karl J. (2019b): A guide to group effective connectivity analysis, part 2. Second level analysis with PEB. In: *NeuroImage* 200, S. 12–25. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.06.032.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

<b>ACC</b>	anteriorer cingulärer Cortex
<b>ADHS</b>	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
<b>ALM</b>	Allgemeines Lineares Model
<b>ALPFC</b>	anteriorer lateraler präfrontaler Cortex
<b>AVH</b>	akustisch verbale Halluzinationen
<b>BMA</b>	<i>Bayesian Model Averaging</i>
<b>BMC</b>	<i>Bayesian Model Comparison</i>
<b>BMR</b>	<i>Bayesian Model Reduction</i>
<b>BMS</b>	<i>Bayesian Model Selection</i>
<b>BOLD</b>	<i>Blood- Oxygenation- Level- Dependency</i>
<b>dACC</b>	dorsaler anteriorer cingulärer Cortex
<b>DCM</b>	<i>Dynamic Causal Modeling</i>
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>ERN</b>	<i>Error Related Negativity</i>
<b>EVC</b>	<i>Expected-Value-of-Control</i>
<b>FFX</b>	<i>Fixed-Effects</i>
<b>fMRT</b>	funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>FR</b>	Fehlerrate
<b>FWER</b>	<i>Family-Wise-Error</i>
<b>FWHM</b>	<i>Full-Width-at-Half-Maximum</i>
<b>GBA</b>	Gamma-Band-Antwort
<b>GBF</b>	<i>Group-Bayes-Factor</i>
<b>L-AC</b>	linker auditorischer Cortex
<b>L-EA</b>	Links-Ohr-Vorteil

<b>LOFC</b>	lateraler orbitofrontaler Cortex
<b>LTI</b>	<i>Linear-time-invariant</i>
<b>MA</b>	manuelle Antwortauswahl
<b>MAP</b>	<i>Maximum-A-Posteriori</i>
<b>MCC</b>	<i>Middle Cingulate Cortex</i>
<b>MMN</b>	<i>Mismatches-Negativity</i>
<b>Ne</b>	<i>Negativity Error</i>
<b>PEB</b>	<i>Parametric Empirical Bayes</i>
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>R-AC</b>	rechter auditorischer Cortex
<b>R-EA</b>	Rechts-Ohr-Vorteil
<b>RFT</b>	<i>Random-Field-Theory</i>
<b>RFX</b>	<i>Random-Effects</i>
<b>ROI</b>	<i>Region-of-Interest</i>
<b>SEM</b>	<i>Structural Equation Modeling</i>
<b>SMA</b>	supplementär-motorisches Areal
<b>SPM</b>	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
<b>STG</b>	Gyrus temporalis superior
<b>VMPFC</b>	ventromedialer präfrontaler Cortex

---

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: ACC Anatomy, entnommen aus: Bush, George; Luu, Phan; Posner, Michael I. (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. In: Trends in Cognitive Sciences 4 (6), S. 215–222

Abb. 2: Erwartungswert der Kontrolle (EVC-Theorie), entnommen aus: Shenhav, Amitai; Cohen, Jonathan D.; Botvinick, Matthew M. (2016): Dorsal anterior cingulate cortex and the value of control. In: Nat Neurosci 19 (10), S. 1286–1291

Abb. 3: Workflow einer fMRT Datenanalyse unter SPM, entnommen aus: Flandin, Guillaume; Friston, Karl (2008): Statistical parametric mapping (SPM). In: Scholarpedia 3 (4), S. 6232

Abb. 4: Matrizengleichung für das allgemeine lineare Modell eines Voxels, entnommen von: Jan Gläscher, SPM-Kurs am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, 2013

Abb. 5: Das „Forward Generative Modell“, entnommen aus: Stephan, Klaas Enno; Friston, Karl J. (2007): Models of Effective Connectivity in Neural Systems. In: Viktor K. Jirsa und A. R. McIntosh (Hg.): Handbook of Brain Connectivity. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 303–327

Abb. 6: First Level Design Matrix, Grafik generiert durch: MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

Abb. 7: Vollständiges Modell mit den auditorischen Stimuli als „driving inputs“, erstellt von: Arasch Mostauli, Hamburg, 2021

Abb. 8: Between-Subject Design Matrix  $X_B$ , Grafik generiert durch: MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

---

Abb. 9: SPM-Glassbrain Projektion für den Kontrast auditory vs baseline, Grafik generiert durch: Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

Abb. 10: M1-gewichtetes MNI-Template für den Kontrast auditory vs baseline, Grafik generiert durch: Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

Abb. 11: SPM-Glassbrain Projektion für den Kontrast response vs no-response, Grafik generiert durch: Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

Abb. 12: Projektion der Aktivierungen auf ein M1-gewichtetes MNI-Template für den Kontrast auditory vs baseline, Grafik generiert durch: Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

Abb. 13: Schematische Darstellung der endogenen Konnektivität mit den Parametern der A-Matrix nach Bayesian Model Reduction, Arasch Mostauli, Hamburg, 2021

Abb. 14: Ergebnisse für die 256 Modelle des letzten Iterationsschritts der automatischen Suche („greedy search“), Grafik generiert durch: Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

Abb. 15: Ergebnis des Bayesian Model Averaging der 256 Modelle des letzten Iterationsschrittes, Grafik generiert durch: Statistical Parametric Mapping Software (SPM 12b) in MATLAB (Version R2013b); MathWorks Inc; Natick, MA; USA

Abb. 16: Reduziertes Modell nach BMR, Arasch Mostauli, Hamburg, 2021

---

## 9 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

---

## 10 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Mulert, der meine Begeisterung für den Bereich der funktionellen Bildgebung geweckt und mich während des ganzen Prozesses begleitet hat, auch wenn der Weg manchmal holprig war. Ebenso danke ich dem gesamten Labor des Forschungsbereich Bildgebung am UKE, insbesondere Herrn PD Dr. Gregor Leicht, der mich bei der Datenanalyse und Interpretation stets unterstützt hat sowie Herrn Sebastian Vauth für die Erhebung der Daten und seine Mithilfe bei der korrekten Auswertung.

Darüber hinaus danke ich Prof. William Penny für die Supervision und Einführung in die theoretischen Hintergründe der DCM-Analyse. Bei Herrn Guillaume Flandin möchte ich mich für die Anleitung bei der Erstellung der MATLAB-Codes und bei Herrn Adeel Razi für die Unterstützung bei der DCM-Analyse bedanken. Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. Andre Schlender, der mir bei Fragen zu den Formalitäten der Dissertationsarbeit immer helfend zur Seite stand.

Schlussendlich danke ich meiner gesamten Familie, die mich von Anfang an geduldig begleitet hat – ihnen widme ich diese Arbeit!

---

## **11 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) und Band 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: \_\_\_\_\_