

Fakultät für Medizin

**Kognitive Belohnungskontrolle und kognitive  
Emotionsregulation hängen vom mittleren und  
seitlichen Frontalhirn ab**  
**Eine koordinaten-basierte Meta-Analyse von fMRT Studien**

Zarah Le Houcq Corbi

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades  
einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claus Zimmer

2. apl. Prof. Dr. Jens Gempt

Die Dissertation wurde am 12.10.2021 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2022 angenommen.

## Inhalt

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	5
GLOSSAR	7
1 ABSTRACT	9
2 EINLEITUNG	12
2.1 Kognitive Belohnungskontrolle, kognitive Emotionsregulation, Selbstregulation und Handlungskontrolle – Definitionen und Beispiele	12
2.2 Kognitive Belohnungskontrolle und kognitive Emotionsregulation in wissenschaftlichen Veröffentlichungen	13
2.3 Modell-basierte/ Modell-freie Entscheidungsfindung	15
2.4 Kognitive Belohnungskontrolle und kognitive Emotionsregulation in der Bildgebung	16
2.4.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie und neuronale Korrelate psychologischer Konstrukte	16
2.4.2 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie	16
2.4.3 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie - der BOLD-Effekt	19
2.4.4 Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung der fMRT-Daten	21
2.4.5 Intrinsische Konnektivität des Gehirns	21
2.5 Meta-Analyse in der Bildgebung	24
2.5.1 Literaturrecherche	25
2.5.2 Voxel-basierte Meta-Analyse	26
2.5.3 Konjunktions- und Kontrast-Analyse	26
2.5.4 Post-hoc-Kontrollanalyse	28
3 PROBLEMSTELLUNGEN UND HYPOTHESEN	29
4 METHODIK	32
4.1 Kognitive Belohnungskontrolle	32
4.1.1 Literaturrecherche	32
4.1.2 Datenerhebung	32
4.1.3 Meta-Analyse: multilevel-kernel-density-Analyse	33
4.2 Kognitive Emotionsregulation	34
4.2.1 Literaturrecherche	34
4.2.2 Meta-Analyse	35
4.3 Konjunktions-Analyse	35
4.4 Post-hoc-Kontrollanalyse	36
4.5 Handlungskontrolle und Antwortunterdrückung	37

<b>4.6</b>	<b>Intrinsische funktionelle Konnektivitätsanalyse</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>39</b>
<b>5.1</b>	<b>Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle (KBK)</b>	<b>40</b>
<b>5.2</b>	<b>Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Emotionsregulation (KER)</b>	<b>43</b>
<b>5.3</b>	<b>Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation</b>	<b>44</b>
5.3.1	Gemeinsames Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation.	44
5.3.2	Unterschied im Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation	45
<b>5.4</b>	<b>Post-hoc-Kontrollanalyse der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation</b>	<b>45</b>
<b>5.5</b>	<b>Gemeinsame und unterschiedliche Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle/ kognitiven Emotionsregulation und der Antwortunterdrückung</b>	<b>46</b>
<b>5.6</b>	<b>Das intrinsische funktionelle Konnektivitäts-Netzwerk des gemeinsamen kognitiven Belohnungskontrolle-/ kognitiven Emotionsregulations-Hirnaktivierungsmuster</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>49</b>
<b>6.1</b>	<b>Einheitliche Hirnaktivierungen über verschiedene Reiztypen während kognitiver Belohnungskontrolle</b>	<b>50</b>
<b>6.2</b>	<b>Gemeinsame Hirnaktivierung bei der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation</b>	<b>51</b>
<b>6.3</b>	<b>Differenzierte Hirnaktivierung zwischen Antwortunterdrückung und der gemeinsamen Aktivierung von KBK und KER</b>	<b>54</b>
<b>6.4</b>	<b>Intrinsisches Koaktivitäts-Netzwerk der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation</b>	<b>55</b>
<b>6.5</b>	<b>Modell-basierte Mechanismen als möglicher gemeinsamer Mechanismus für kognitive Emotionsregulation und kognitive Belohnungskontrolle</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>60</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>72</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG</b>	<b>73</b>
<b>10.1</b>	<b>Ergänzende Einleitung</b>	<b>73</b>

10.1.1	Ergänzung zu den physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie	73
10.1.2	Ergänzung zu der Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung der fMRT-Daten	74
10.1.3	Ergänzung zur intrinsischen Konnektivität	77
<b>10.2</b>	<b>Ergänzende Methoden</b>	<b>81</b>
10.2.1	Korrektur von Stichprobengrößenunterschieden bei Stichprobenverfahren	81
10.2.2	Details der Konjunktionsanalyse	81
<b>11</b>	<b>TABELLEN</b>	<b>83</b>
	<b>Tabelle 1: Eingeschlossene Studien der KBK-Meta-Analyse</b>	<b>83</b>
	<b>Tabelle 2: Eingeschlossene Studien der KER-Meta-Analyse</b>	<b>87</b>
	<b>Tabelle 3: Eingeschlossene Studien der Antwortunterdrückung-Meta-Analyse</b>	<b>93</b>
	<b>Tabelle 4: Ergebnisse der Meta-Analyse KBK &gt; Belohnung-Ausgangslage</b>	<b>95</b>
	<b>Tabelle 5: Ergebnisse der Meta-Analyse KER &gt; Emotion-Ausgangslage</b>	<b>97</b>
	<b>Tabelle 6: Gemeinsames Hirnaktivierungsmuster der KBK und KER</b>	<b>99</b>
	<b>Tabelle 7: Unterschied im Hirnaktivierungsmuster der KBK und KER</b>	<b>100</b>

## VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ALE	Activation likelihood estimation, geschätzte Aktivierungswahrscheinlichkeit
ATP	Adenosintriphosphat
BOLD	Blood oxygen level dependent, abhängig vom Blutsauerstoffgehalt
CBF	Cerebral blood flow, Zerebraler Blutfluss
desHb	Desoxyhämoglobin, desoxygeniertes Hämoglobin
dIPFC	Dorso-lateraler präfrontaler Kortex
FID	Free induction decay, freier Induktionszerfall
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWER	Family-wise error rate, familienbezogene Fehlerrate
Gd-DTP	Gadolinium-Diethyl-Pentaessigsäure
GRE	Gradient-Echo-Sequenz
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
HRF	hemodynamic response function, hämodynamische Antwortfunktion
ICA	Independent component analysis, unabhängige Komponentenanalyse
IR	Inversion Recovery, Inversionserholung
KBK	Kognitive Belohnungskontrolle
KDA	Kernel-density Analyse
KER	Kognitive Emotionsregulation
LFP	Local field of potential, lokales Potentialfeld
LM	Longitudinal magnetization, Längsmagnetisierung
MKDA	Multivel-kernel-density-Analyse
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
NMV	Nettomagnetisierungs-Vektor
NO	Stickstoffmonoxid
oxyHb	Oxyhämoglobin, oxygeniertes Hämoglobin
PCA	Principal component analysis, Hauptkomponentenanalyse

Prä-SMA	Prä-supplementär-motorisches Areal
Rs-fMRT	Resting state funktionelle Magnetresonanztomographie, Ruhezustand-fMRT
RSN	Resting-state networks, Ruhenetzwerke
SCA	Seed-based correlation analysis, Region-basierte Korrelations-Analyse
SCM	Statistical contrast map, statistische Kontrastkarte
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SPM	Statistical parametric mapping
TE	Echo time, Echo-Zeit
TR	Time to repeat, Repetitionszeit
TI	Inversion Time, Inversionszeit
TM	Transverse magnetization, Quermagnetisierung
vIPFC	Ventro-lateraler präfrontaler Kortex

## GLOSSAR

**Antwortunterdrückung:** eine Form der kognitiven Handlungskontrolle (auf Englisch „response Inhibition“).

**Antwortkonflikt:** mentaler Verarbeitungskonflikt.

**Aufgabenwechsel:** Versuchsparadigma, bei denen Personen so schnell wie möglich zwischen zwei Aufgaben wechseln müssen (auf Englisch „task switching“).

**Belohnung-Ausgangslage:** unter dieser Bedingung werden Probanden aufgefordert, ihrer Begierde nach einem belohnenden Reiz nachzugeben (auf Englisch „reward baseline“).

**Emotion-Ausgangslage:** unter dieser Bedingung werden Probanden aufgefordert, den emotionalen Zustand, der durch ein aversives Bild ausgelöst wird, natürlich zu erleben (auf Englisch „emotional baseline“).

**Entscheidungsfindung (oder auch Entscheidungsverfahren genannt):** ein kognitiver Prozess, der zur Auswahl eines Verhaltens aus mehreren möglichen Alternativen führt (auf Englisch „decision-making“).

**Höchster-Punkt Koordinaten:** in der räumlichen Koordinatenbestimmung im Gehirn wird jeder Aktivierungs-Schwerpunkt nicht als einzelner Punkt angesehen, sondern als Wahrscheinlichkeitsverteilung, die sich um einen Peak (Höchster-Punkt) der berichteten Koordinaten herum befindet (auf Englisch „peak coordinates“).

**Integration:** die Verbindung (d.h. der Informationsaustausch) von räumlich getrennten Arealen zu einer funktionellen Einheit.

**Kognitive Belohnungskontrolle (KBK):** die kognitive Regulation des Verlangens nach belohnenden Reizen (auf Englisch „cognitive reward control“).

**Kognitive Emotionsregulation (KER):** eine kognitive Strategie, mit der die Bedeutung eines emotionalen Reizes moduliert wird, damit dessen affektive Auswirkung verändert wird (auf Englisch „cognitive emotion regulation“).

**Kognitive Handlungskontrolle:** ein absichtliches Unterdrücken oder Beenden einer durch den Probanden bevorzugten Handlung (auf Englisch „cognitive action control“).

**Konnektivität des Gehirns:** die Verbindungen eines Areals oder eines Netzwerks von Arealen im Gehirn.

**Kontrast:** in dieser Arbeit beschreibt Kontrast die (zumeist unterschiedliche) gegenübergestellte Aktivierung von zwei Bedingungen wie KBK vs. Belohnung-Ausgangslage.

**Modell-basierte Entscheidungsfindung:** Entscheidungen werden anhand eines internen Modells getroffen.

**Modell-freie Entscheidungsfindung:** Entscheidungen werden anhand von Erfahrungen und Prädiktionsfehlern getroffen.

**Neubewertung:** Reinterpretation eines emotionalen Reizes (auf Englisch „reappraisal“).

**Prädiktionsfehler:** der Unterschied zwischen dem erwarteten und dem tatsächlichen Geschehen.

**Segregation:** die Aufteilung des Gehirns in verschiedene strukturelle und funktionelle Untereinheiten (Areale).

**Selbstregulation:** eine kognitive Strategie, die hilft, Gedanken, Emotionen, Impulse und Wünsche zu kontrollieren.

**Stroop-Paradigma:** eine Aufgabe, um mentale Verarbeitungskonflikte zu untersuchen (z. B. werden farbige Worte dargestellt, bei denen die Farbe und Schrift entweder übereinstimmen oder nicht. Die Versuchsperson wird aufgefordert, die Farbe, in der die Worte geschrieben sind, zu benennen, nicht aber die Worte selbst zu lesen).

**Voxel:** Ein kleines, genau definiertes, dreidimensionales Bildelement.



# 1 ABSTRACT

## Englische Version

Humans apply different cognitive control strategies to regulate their motivations depending on context. In the case of a rewarding hedonic stimulus, such as drugs, sex, or food, the cognitive control strategy is referred to as cognitive reward control (CRC). First, the question arises whether CRC is associated with a consistent pattern of brain activity across different rewarding stimuli. Although diverse functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have examined task activation during CRC, no consistent pattern across stimulus types has been identified. We hypothesized that a common activation for CRC across all stimulus types exists. Second, besides cognitively controlling craving towards reward stimuli (i.e., CRC), one can also control emotional responses towards stimuli (such as fear of snakes), which is described as cognitive emotion regulation, CER. As CRC and CER share several features at the phenomenological level, the question arises whether neural correlates of CRC and CER might be similar, too. To this end, we investigated if a common activation pattern for CRC and CER exists. Third, we examined how specific this common activation is by analysing the brain activation of response inhibition (a further cognitive control strategy using stimuli with less motivational/emotional valence compared to CRC and CER), and if it constitutes a permanently present intrinsic co-activity network. We addressed these questions by conducting a coordinate-based meta-analysis of task-fMRI studies for CRC and CER separately and an additional one for response inhibition. Subsequently, a contrast and conjunction analysis of the metanalytical results was performed. Lastly, we conducted a seed-based whole-brain intrinsic functional connectivity (iFC) analysis using the common CRC/CER pattern as seed.

As for the activation pattern during CRC across stimulus type, we observed consistent activation in the supplementary motor area, ventrolateral prefrontal, and dorsolateral prefrontal cortices, which overlapped mainly with CER. A differential activation during CER was revealed in the left lateral temporal and parietal cortex compared to CRC. The common CRC/CER pattern overlapped partly with response inhibition in (pre-)supplementary motor, insular, and parietal cortices, yet with distinct activations in the ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortices. Finally, the CRC/CER activation pattern defined an iFC network covering both.

Taken together, our study provides evidence for a common activation pattern for CRC across stimulus types, for shared neural correlates between CRC and CER and for an intrinsic co-activity network covering both cognitive processes. Additionally, the differential activation between the CRC/CER activation pattern and the response inhibition activation pattern indicates the specificity of the control of states with affective valence. Therefore, these findings point to a

common underlying mechanism for CRC and CER, and we suggest model-based decision making as a candidate for such a shared mechanism.

### **Deutsche Version**

Menschen setzen verschiedene kognitive Kontrollstrategien ein, um ihre Motivation je nach Kontext anzupassen. Bei einem belohnend-hedonistischen Reiz oder Stimulus wie z.B. Drogen, Sex oder Nahrung wird die kognitive Kontrollstrategie als kognitive Belohnungskontrolle bezeichnet (KBK). (i) Es entsteht die Frage, ob der KBK ein einheitliches Hirnaktivierungsmuster über verschiedene Reiztypen hinweg zugrunde liegt. Etliche Studien zur funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) haben die neuronalen Korrelate der KBK untersucht, jedoch konnte bisher kein einheitliches Hirnaktivierungsmuster über verschiedene Reiztypen hinweg erkannt werden. (ii) Weiterhin kann neben dem Verlangen nach einem belohnenden Reiz auch eine emotionale Reaktion gegenüber aversiven Reizen (z. B. Angst vor Schlangen) kognitiv kontrolliert werden, dies wird als kognitive Emotionsregulation (KER) beschrieben. Da KBK und KER auf phänomenologischer Ebene mehrere Gemeinsamkeiten aufweisen, stellten wir die Hypothese auf, dass sich auch die neuronalen Korrelate von KBK und KER ähneln. Dafür untersuchten wir zusätzlich, ob ein gemeinsames Hirnaktivierungsmuster für KBK und KER existiert. (iii) Zusätzlich untersuchten wir, wie spezifisch diese gemeinsame Aktivierung ist, indem wir sie mit der Hirnaktivierung der Antwortunterdrückung verglichen (eine weitere kognitive Kontrollstrategie bezogen auf Reize mit kleinerer affektiver Wertigkeit im Vergleich zu den Reizen in KBK- und KER-Studien). (iv) Schließlich untersuchten wir, ob die gemeinsame Aktivierung von KBK und KER ein permanentes intrinsisches Koaktivitäts-Netzwerk darstellt.

Um diese Fragen zu beantworten, führten wir eine koordinaten-basierte Meta-Analyse von aufgabenbezogenen fMRT-Studien für KBK, KER und Antwortunterdrückung durch. Anschließend wurde eine Kontrast- und Konjunktions-Analyse der metaanalytischen Ergebnisse vorgenommen. Zur Frage nach einem permanenten intrinsischen Koaktivitäts-Netzwerk führten wir eine Regionen-basierte intrinsische funktionelle Konnektivitätsanalyse (iFK) durch und definierten das gemeinsame KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster als Region-von-Interesse.

Bezüglich des KBK-Hirnaktivierungsmusters über verschiedene Reiztypen beobachteten wir eine einheitliche Aktivierung in den supplementär-motorischen, ventro-lateralen und dorso-lateralen präfrontalen Kortices, welche weitgehend mit dem der KER überlappte. Ein Aktivierungsunterschied während KER (im Vergleich zu KBK) zeigte sich in den linksseitigen lateralen temporalen und parietalen Kortices. Das gemeinsame KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster überlappte teilweise mit der Aktivierung während der Antwortunterdrückung in den (prä-)supplementär-motorischen Arealen, der Inselrinde sowie

den parietalen Kortices, unterschied sich aber in den dorso-lateralen und ventro-lateralen präfrontalen Kortices. Letztlich definierte das KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster ein iFK-Netzwerk, das KBK/KER Aktivierung abdeckt.

Zusammengefasst liefert unsere Studie den Nachweis für ein gemeinsames Hirnaktivierungsmuster für die KBK über verschiedene Reiztypen, für geteilte neuronale Korrelate zwischen KBK und KER und für ein intrinsisches Koaktivitäts-Netzwerk, das beide kognitive Prozesse abdeckt. Außerdem weist der Aktivierungsunterschied zwischen dem KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster und dem Hirnaktivierungsmuster der Antwortunterdrückung auf die Spezifität der Kontrolle der Zustände mit affektiver Wertigkeit hin. Diese Ergebnisse deuten daher auf einen möglichen gemeinsamen zugrunde liegenden Mechanismus für KBK und KER hin: wir schlagen Modell-basierte Entscheidungsfindung als Kandidaten für einen solchen gemeinsamen Mechanismus vor.

## **2 EINLEITUNG**

### **2.1 Kognitive Belohnungskontrolle, kognitive Emotionsregulation, Selbstregulation und Handlungskontrolle – Definitionen und Beispiele**

In dieser Arbeit geht es um robuste neuronale Korrelate (in Form von Hirnaktivitäten gemessen mittels funktioneller MRT) kognitiver Belohnungskontrolle im Menschen, wie diese Korrelate mit denjenigen der Emotionskontrolle zusammenhängen, und ob beiden Hirnaktivierungsmustern ein Muster intrinsischer (d.h. permanenter) Hirnaktivität, genauer gesagt Ko-Aktivität, zugrunde liegt. Diese Fragen zu beantworten, ist nicht nur aus grundlagenwissenschaftlicher Sicht wichtig, sondern auch aus klinisch-psychiatrischer Sicht, da viele psychiatrische Störungen, wie z. B. Depressionen oder Angststörungen, mit beeinträchtigter Belohnungskontrolle einhergehen.

Um in das Thema genau einzuführen, werde ich zunächst die wichtigsten Begriffe definieren, mit Beispielen erläutern und die zentralen Fragestellungen herausarbeiten.

Die kognitive Belohnungskontrolle (KBK) (auf Englisch "cognitive reward control" genannt) wird als die kognitive Regulation des Verlangens nach belohnenden Reizen definiert (Kelley et al., 2015). Wenn Sie hungrig von der Arbeit nach Hause kommen, können Sie sich zwischen dem Verzehr eines Schokoladenkuchens oder eines Salates entscheiden. Der Schokoladenkuchen würde schnell Ihren Hunger lindern, jedoch nach der Abwägung von langfristigen gesundheitlichen Folgen oder gesellschaftlichen Gewichtsnormen könnten Sie Ihre Wahl überdenken. Auf diese Weise könnten Sie das Verlangen nach dem Kuchen überwinden und stattdessen das Gemüse wählen. Eine solche Belohnungskontrolle ist ein spezifischer diätetischer Fall der „kognitiven Belohnungskontrolle“ (KBK) (Kelley et al., 2015). Die kognitive Belohnungskontrolle ist entscheidend, um langfristige Ziele zu erreichen (Langner et al., 2018).

Die kognitive Emotionsregulation (KER) (auf Englisch "cognitive emotion regulation" genannt) umfasst kognitive Strategien, mit denen die Bedeutung eines emotionalen Reizes moduliert wird, damit dessen affektive Auswirkung verändert wird (Braunstein et al., 2017; Gross, 2002; Gross et al., 2011). Mögliche Strategien sind Distanzierung und Neubewertung (auf Englisch "reappraisal" genannt). Letzteres beinhaltet eine erneute Interpretation des initialen affektiven Reizes und wurde bis dato am meisten untersucht (Buhle et al., 2014). Wenn das Bild einer weinenden Frau betrachtet wird, könnten die Tränen sowohl als Ausdruck der Trauer als auch (z.B. nach Neubewertung) als Ausdruck der Freude interpretiert werden (Langner et al., 2018).

Die kognitive Emotionsregulation hilft uns, stressvolle und anspruchsvolle Situationen zu bewältigen (Buhle et al., 2014) und ermöglicht uns, als soziale Wesen erfolgreich miteinander umzugehen (Kohn et al., 2014).

Beide obengenannten kognitiven Kontrollstrategien, kognitive Belohnungskontrolle und kognitive Emotionsregulation, gehören zu der höheren kognitiven Strategie der Selbstregulation. Diese hilft uns, unsere Gedanken, Emotionen, Impulse sowie Wünsche zu kontrollieren und ist beim Menschen im Vergleich zu anderen Primaten außerordentlich gut entwickelt. Die Selbstregulation erfordert ein Gleichgewicht zwischen der Stärke eines Impulses und der Fähigkeit einer Person, das begehrte Verhalten zu unterdrücken. Fehler in der Selbstregulation können häufig durch ein Ungleichgewicht dieser Faktoren entstehen. Spezifisch handelt es sich gemäß Kelley et al. dabei um die Exposition gegenüber besonders verlockenden Anreizen (siehe KBK), emotionale und gesellschaftliche Stressfaktoren, und der Erschöpfung der Selbstregulationsressourcen (Kelley et al., 2015). In dieser Arbeit steht die Exposition gegenüber verlockenden Anreizen im Mittelpunkt.

Ein weiteres Beispiel der Selbstregulation ist die kognitive Handlungskontrolle (auf Englisch „cognitive action control“ genannt). Diese beschreibt ein absichtliches Unterdrücken oder Beenden einer durch das Subjekt bevorzugten Handlung (Langner et al., 2018).

Dazu gehören die Paradigmen der sogenannten Antwortunterdrückung (z. B. die Go/NoGo- oder die Stop-Signal-Aufgabe), des Antwortkonflikts (z. B. das Stroop-Paradigma) und des Aufgabenwechsels. In dieser Arbeit fokussierten wir uns auf Studien zur Antwortunterdrückung, in welchen Probanden eine Handlung gegenüber bestimmten Reizen entweder ausführen (unter der Bedingung „Go“ z. B. Knopf drücken) oder unterdrücken (unter der Bedingung „NoGo“ oder „Stop“, z. B. Knopf nicht drücken) mussten (Langner et al., 2018).

## **2.2 Kognitive Belohnungskontrolle und kognitive Emotionsregulation in wissenschaftlichen Veröffentlichungen**

Die Studienlage zur kognitiven Belohnungskontrolle (KBK) ist aktuell begrenzt. Bekannt ist, dass ein Versagen der KBK mit einer Vielfalt von sozialen und gesundheitlichen Problemen verbunden ist, insbesondere Übergewicht und Suchterkrankungen (Kelley et al., 2015).

Üblicherweise werden die neuronalen Korrelate der KBK und der KER mittels in-vivo fMRT-Studien untersucht. Dabei wird die Durchführung einer sich wiederholenden KBK/KER-Aufgabe von einer simultanen fMRT-Messung begleitet, sodass typische fMRT-Hirnaktivierungsmuster für einen KBK/KER-Zustand oder ein KBK/KER-Ereignis als „Korrelat“ der KBK/KER gemessen

werden kann. Zur Untersuchung robuster neuronaler Korrelate der KBK/KER, die unabhängig vom speziellen Design der KBK/KER Aufgabe oder der Methodik der Datenanalyse sind, können koordinaten-basierte Meta-Analysen von fMRT-Studien der KBK/KER durchgeführt werden.

Kürzlich zeigte eine Meta-Analyse, die spezifisch für KBK diätetischer Reize war (d.h. es wurden ausschließlich mit der Nahrung zusammenhängende Reize eingesetzt) einheitliche Hirnaktivierung in der Inselrinde sowie im präfrontalen und parietalen Kortex (Han et al., 2018). KBK wird aber auch bei anderen motivationalen Reizen angewandt, neben Nahrung auch Sex, Drogen usw. (Brody et al., 2007; Crockett et al., 2013; Kober et al., 2010). Obwohl etliche Studien aufgabenbezogene Hirnaktivierungen während KBK untersucht haben (Brody et al., 2007; Crockett et al., 2013; Kober et al., 2010), konnte aufgrund der heterogenen Methoden und Ergebnisse bis jetzt kein einheitliches Muster identifiziert werden. Deshalb ist es unklar, ob das Hirnaktivierungsmuster der diätetischen Belohnungskontrolle auch für andere Reiztypen verallgemeinert werden kann.

In den letzten Jahren ist – im Gegensatz zur KBK – die Anzahl an Studien über die kognitiven Emotionsregulation (KER) exponentiell gewachsen.

Viele psychiatrische Störungen wie Depressionen (Gross et al., 1995) oder Angststörungen (Campbell-Sills et al., 2007; Mennin et al., 2005) gehen mit beeinträchtigter Emotionsregulation einher. Konsequenterweise ist die KER ein wichtiger Ansatzpunkt psychiatrischer Therapien. Beispielsweise werden Störungen von Angst und Affekt mittels KER im Rahmen der kognitiven Verhaltenstherapie (Beck, 2005) oder der dialektischen Verhaltenstherapie (Lynch et al., 2007), erfolgreich behandelt. Weiterhin wird die Neubewertung im Rahmen der kognitiven Emotionsregulation als eine effektive Strategie beschrieben, die den Affekt sowie die verbundene physiologische Reaktion wirksam reguliert und dazu einen langanhaltenden Effekt bietet (Buhle et al., 2014; Gross, 1998).

Aus diesen Gründen ist ein besseres Verständnis der neuronalen Korrelate der kognitiven Emotionsregulation sowohl für die psychiatrische klinische Praxis als auch für die neuropsychiatrische Grundlagenforschung relevant.

Mehrere Meta-Analysen von KER-fMRT Studien sind bis jetzt durchgeführt worden. Diese zeigten eine einheitliche Hirnaktivierung im dorso-lateralen präfrontalen Kortex (dlPFC), im ventro-lateralen präfrontalen Kortex (vlPFC), im prä-/supplementär-motorischen Areal (prä-SMA und SMA), im temporalen und im parietalen Kortex (Buhle et al., 2014; Diekhof et al., 2011; Frank et al., 2014; Kalisch, 2009; Kohn et al., 2014; Langner et al., 2018; Morawetz et al., 2017b).

### 2.3 Modell-basierte/ Modell-freie Entscheidungsfindung

Als möglicher Mechanismus für KER wurde das Konzept der Modell-basierten Entscheidungsfindung beschrieben. Entscheidungen können gemäß Etkin et al. nach zwei Mustern getroffen werden: Modell-frei oder Modell-basiert (Daw et al., 2005; Dolan et al., 2013; Etkin et al., 2015).

Bei der Modell-freien Entscheidungsfindung, auch habituelle oder retrospektive Verhaltensauswahl genannt, werden Entscheidungen ausschließlich aus Erfahrungen und Prädiktionsfehlern (vgl. Glossar) getroffen. Dies bedeutet, dass hierfür kein Vorwissen notwendig ist (Etkin et al., 2015). Ein Beispiel der Modell-freien Entscheidungsfindung bei KER stammt von der emotionalen Konflikt-Aufgabe, einer Version des klassischen Stroop-Paradigmas (vgl. Glossar), die mit der Bewertung von Emotionen einhergeht (Egner et al., 2008; Etkin et al., 2006). Die Probanden bekommen Fotos von ängstlichen oder glücklichen Gesichtern vorgelegt, auf denen die Worte „glücklich“ oder „Angst“ geschrieben sind. Sie werden gebeten anzugeben, ob das Bild einen ängstlichen oder glücklichen Gesichtsausdruck darstellt. Die Aufschrift kann entweder mit dem Gesichtsausdruck übereinstimmen (kongruenter Versuch) oder nicht (inkongruenter Versuch). Im Verlauf eines inkongruenten Versuchs setzt ein emotionaler Konflikt ein, als Folge steigen die Reaktionszeit und die Fehlerzahl. Im Falle des Vorlegens zweier inkongruenter Fotos hintereinander kann man allerdings beobachten, dass sich die Reaktionszeit für das zweite Foto verkürzt. Dagegen verlängert sich die Reaktionszeit, wenn man ein inkongruentes und kongruentes (oder vice-versa) Foto hintereinander vorlegt. Dies zeigt somit eine kognitive Regulation an: beim inkongruenten-inkongruenten Beispiel wird die primäre Reaktionsverlangsamung als „schlecht für mich“ interpretiert, dadurch wird eine Regulation nach einem Modell-freien Muster ausgelöst, die die nachfolgende Reaktion beschleunigt, d.h. „verbessert“ (Etkin et al., 2015).

Das Modell-basierte Muster wendet ein internes Modell an, um das Verhalten zu modulieren. Für den Aufbau und Einsatz von internen Modellen ist ein intaktes Gedächtnis erforderlich. Es wird davon ausgegangen, dass das Modell-basierte Muster besonders hilfreich ist, wenn ein Modell-freies Muster nicht ausgewählt werden kann (entweder ist es zu langsam oder nicht wirksam genug) (Etkin et al., 2015). Ein Beispiel der Modell-basierten Entscheidungsfindung bei KER ist die Neubewertung. Es wird angenommen, dass während der Neubewertung ein internes Modell angewendet wird, welches die geeignete emotionsregulatorische Handlung auswählt, um den gewünschten emotionalen Zustand zu erreichen. Wenn man beispielsweise ein Bild einer weinenden Frau betrachtet, kann ein internes Modell („Freudentränen“) angewandt werden, um den Gesichtsausdruck der Frau neu zu interpretieren. Bei der Modell-basierten

Entscheidungsfindung wurde eine Hirnaktivierung im dorso-lateralen, im ventro-lateralen präfrontalen Kortex sowie im supplementär-motorischen Areal und im dorso-medialen präfrontalen Kortex beschrieben (Etkin et al., 2015; Kelley et al., 2015).

## **2.4 Kognitive Belohnungskontrolle und kognitive Emotionsregulation in der Bildgebung**

### **2.4.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie und neuronale Korrelate psychologischer Konstrukte**

Im Folgenden werden die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie beschrieben. In der psychiatrischen Forschung wird insbesondere das funktionelle MRT eingesetzt, mit diesem Verfahren kann Hirnaktivität von dem Ruhezustand des Gehirns unterschieden werden.

### **2.4.2 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie basiert auf der physikalischen Eigenschaft der Kernspinresonanz, bei der die Atomkerne einer Gewebeprobe in einem konstanten Magnetfeld elektromagnetische Wechselfelder aufnehmen und abgeben. Dies erzeugt wiederum elektromagnetische Signale, die in der Magnetresonanztomographie (MRT) bildlich dargestellt werden.

Im MRT werden Protonen dargestellt. Aufgrund der Häufigkeit in unserem Körper wird das Wasserstoffatom als Referenz genommen und ein  $H^+$ -Atom entspricht einem Proton (Schneider et al., 2013). Es könnten auch andere Elemente verwendet werden, solange sie die Bedingungen erfüllen einen Spin und eine ungerade Zahl von Protonen zu haben, z. B.  $^{13}C$  oder  $^{19}F$ .

Die Protonen besitzen eine positive Ladung und haben eine rotatorische Bewegung, auch Spin genannt. Jede sich bewegende Ladung erzeugt Strom und jeder Strom hat ein kleines umgebendes magnetisches Feld, somit auch jedes kreisende Proton, dessen Feld auch magnetisches Dipolmoment genannt wird (Chavhan, 2013; Schneider et al., 2013).

Im menschlichen Körper bewegen sich die Protonen ungeordnet in alle Richtungen. Sobald all diese Protonen in ein äußeres magnetisches Feld gebracht werden, richten sich die Dipolmoment-Richtung und Drehbewegung in Richtung des externen magnetischen Feldes  $B_z$  entlang der Z-Achse aus, entspricht der Längsachse des MRT-Gerätes. Manche der Protonen richten sich parallel und andere antiparallel zur  $B_z$ -Richtung aus. Bei der Ausrichtung gibt es zwei Drehbewegungen: zum einen die Drehbewegung des Protons um seine eigene Achse in der Form



eines Kreisels (genannt Spin), zum anderen die Präzession, bei der die Richtung der Rotationsachse durch das senkrecht wirkende Dipolmoment derart geändert wird, dass eine Kegelbewegung entsteht (Chavhan, 2013). Die Kreisfrequenz, mit der die Spins präzedieren, wird als Larmor-Frequenz ( $\omega$  in [MHz]) bezeichnet, die aus dem Produkt der Stärke des magnetischen Feldes ( $B_z$  in [T]) und gyromagnetische Konstante ( $\gamma$  in [MHz/T], charakteristisch für jedes Element) berechnet wird:  $\omega = \gamma \times B_z$  (Schneider et al., 2013). Die Larmor-Frequenz von  $H^+$  ist z. B. bei 1,5 Tesla 64 MHz. Aus der vektoriellen Summe der einzelnen magnetischen Momente wird die Längsmagnetisierung entlang der Z-Achse berechnet.

Die Längsmagnetisierung (longitudinal magnetization, LM) ist im Verhältnis zum externen Magnetfeld viel zu klein, um direkt gemessen werden zu können. Zur Messung eines MR-Signals muss eine transversale Magnetisierung mittels eines senkrechten Hochfrequenz (HF)-Impulses im Radiofrequenzbereich (z. B. 64 MHz) angewandt werden.

Die präzessierenden Protonen nehmen einen Teil der Energie dieses HF-Impulses auf. Einige dieser Protonen erreichen ein höheres Energieniveau und beginnen antiparallel zu präzessieren, d. h. entlang der negativen Z-Achse. Dieses Ungleichgewicht führt dazu, dass die Magnetisierung in die transversale X-Y Ebene kippt, dies nennt man die Quermagnetisierung (transverse magnetization, TM). Damit eine Energieübertragung zwischen HF-Impuls und Proton stattfinden kann, muss die Pulsfrequenz der Larmor-Frequenz entsprechen: dies nennt man Resonanz. Der HF-Impuls führt nicht nur zu einem höheren Energieniveau des Protons, sondern auch dazu, dass diese phasensynchron präzessieren. Vor dem HF-Impuls präzessieren die Protonen nicht genau mit derselben Geschwindigkeit, d. h. sie dephasieren oder rotieren asynchron. Insgesamt resultiert eine Verminderung der Längsmagnetisierung (LM in der Z-Achse) und die Bildung einer Quermagnetisierung (TM in der XY-Ebene) (Chavhan, 2013).

Nach Abschalten des HF-Impulses beginnt der TM-Vektor an Größe aufgrund der erneuten Dephasierung der Protonen zu verlieren. Der LM-Vektor beginnt schrittweise größer zu werden. Durch Addition von LM- und TM-Vektor erhält man den Nettomagnetisierungs-Vektor (NMV), der sich schrittweise aus der transversalen X-Y-Ebene in die vertikale Z-Achse bewegt. Solange der NMV sich in der XY-Ebene befindet, wird Strom produziert und in der Empfängerspule als MR-Signal gemessen. Dieses wird durch komplexe mathematische Prozesse, wie z. B. die Fourier-Transformation, durch Computer in ein Bild gewandelt (Chavhan, 2013).

Der Bildkontrast hängt von 4 Parametern ab: die Protonendichte, die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$ , die transversale Relaxationszeit  $T_2$  und  $T_2^*$  (Chavhan, 2013; Schneider et al., 2013).

Ersteres ist die Menge an Protonen in einem bestimmten Volumen und bestimmt die Amplitude mit.

Die Relaxation – nach Ende der Störung durch den HF-Impuls – beschreibt die Wiederherstellung des vorbestehenden Gleichgewichts des Protons durch den Verlust der aufgenommenen Energie: sie kippen wieder zurück oder relaxieren.

Nach Abschalten des HF-Pulses beginnt LM größer entlang der Z-Achse und TM kleiner entlang der XY-Ebene zu werden. Der Prozess der Wiederherstellung des LM wird longitudinale Relaxation (oder T1-Relaxation) und der Abbau von TM transversale Relaxation (oder T2-Relaxation) genannt (Chavhan, 2013).

Bei der T1-Relaxation neigen Protonen mit einem niedrigen Energieniveau dazu, sich entlang der positiven Z-Achse auszurichten, dadurch erhöht sich schrittweise die Größe des LM-Vektors (Chavhan, 2013). Dabei geben die Protonen Energie an das Molekülgerüst der Umgebung ab, weswegen die longitudinale Relaxation auch Spin-Gitter-Relaxation genannt wird (Schneider et al., 2013). Die Energieabgabe geht mit einer Dipol-Dipol-Wechselbeziehung von schwankenden Magnetfeldern in Larmor-Frequenz einher, die in den angrenzenden Protonen und Elektronen der Umgebung entstehen. Die Zeit bis zur Wiederherstellung von 63% des Ausgangswertes des LM nach dem Abschalten des HF-Impulses ist T1 (Chavhan, 2013). T1 ist abhängig von umgebendem Gewebe: Wasser hat eine lange T1, dagegen Fett eine kurze T1, weil dessen Frequenz ähnlich der Larmor-Frequenz ist.

Die Quermagnetisierung (TM) stellt die Zusammensetzung der magnetischen Kräfte der Protonen, die mit ähnlicher Frequenz präzessieren, dar. Je mehr Protonen in derselben Frequenz präzessieren (in Phase sind), desto größer ist TM. Die Protonen sind ständig statischen oder leicht schwankenden Magnetfeldern ausgesetzt. Deshalb kommt es nach dem Abschalten des HF-Pulses schrittweise wieder zu den vorbestehenden Phasenungleichheiten (oder Dephasierung) der Protonen mit einem Abbau von TM, dies wird als transversale Relaxation (oder T2-Relaxation) bezeichnet. Da die Dephasierung mit statischen oder gering fluktuierenden intrinsischen Magnetfeldern zusammenhängt, die durch angrenzenden Spin (Protonen) entstehen, wird die transversale Relaxation auch Spin-Spin Relaxation genannt. Die transversale Relaxationszeit (T2) ist die Zeit, nach der die TM um 37% abgenommen hat. T2 hängt von der Inhomogenität des lokalen Magnetfeldes innerhalb des Gewebes ab. Wasser hat eine lange T2, Fett hat aber eine kurze T2: Wassermoleküle bewegen sich sehr rasch und ihre Magnetfelder schwanken schnell. Dadurch löschen sich aber gegenseitig aus, damit gibt es in diesem Gewebe keine großen Unterschiede in den Magnetfeldstärken. Aufgrund dieses Mangels an Inhomogenität bleiben die Protonen lange in Phase und T2 ist für Wasser lang (Chavhan, 2013). Fett mit großen und sich langsam bewegenden Molekülen hat eine kurze T2.

Zusätzlich zu der Inhomogenität der intrinsischen Magnetfelder im Gewebe (Spin-Spin-Relaxation), verursacht die Inhomogenität des externen Magnetfeldes ( $B_z$ ) einen Abfall von TM. Die Abnahme von TM verursacht durch die Kombination von reiner Spin-Spin-Relaxation T2 und der Inhomogenität des externen Magnetfeldes wird T2\*-Relaxation genannt (Chavhan, 2013). T2\* ist kürzer als T2. Die T2-Relaxation (reine Spin-Spin-Relaxation) wird anhand der Spin-Echo-Sequenz gemessen und die T2\* mittels der Gradient-Echo-Sequenz (Chavhan, 2013). Diese beide Pulssequenzen werden im Anhang (siehe **Einleitung im Anhang, Punkt 10.1.1**) weiter erläutert.

### **2.4.3 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie - der BOLD-Effekt**

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) werden physiologische Funktionen des Gehirns (oder anderer Körperteile) mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt. Mit der fMRT ist es möglich, aktivierte Hirnareale von ruhenden Hirnareale zu unterscheiden. Grundsätzlich können hierfür drei nichtinvasive Verfahren angewendet werden: die klassische, aber kaum noch praktizierte Anwendung von intravenösem Kontrastmittel (z. B. Gadolinium-Diethyl-Pentaessigsäure, Gd-DTP), die perfusionsbasierte Methode und das BOLD-fMRT. Letzteres liefert verglichen mit den anderen Methoden den stärksten Kontrast und wird deswegen am häufigsten in der Hirnforschung verwendet (Schneider et al., 2013).

Der BOLD-Kontrast (blood oxygenation level dependent, „vom Blutsauerstoffgehalt abhängig“) gibt ein Bildsignal in Abhängigkeit vom Sauerstoffgehalt in den Erythrozyten an. Dieses Verfahren beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des Oxy- und Desoxyhämoglobinmoleküls (Ogawa et al., 1990).

Der BOLD-Effekt nutzt den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung für die Darstellung der Neuronen-Aktivität: die neuronale Signalübertragung erfordert mehrere energieaufwendige Prozesse wie z. B. die Weiterleitung eines Aktionspotentials oder das Neurotransmitter-Cycling (Freisetzung der Neurotransmitter aus der Präsynapse und deren Wiederaufnahme in den Astrozyten). Die benötigte Energie wird in der Form von ATP bereitgestellt, welches im Citratzyklus entsteht (Shulman et al., 2004). Infolgedessen kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf mit einer Zunahme des zerebralen Blutflusses (cerebral blood flow, CBF). Dies wird neurovaskuläre Kopplung genannt. Der genaue physiologische Mechanismus ist noch nicht völlig geklärt. Eine der Theorien besagt, dass aktivierte Neuronen Stickstoffmonoxid (NO) freisetzen, hierdurch eine Vasodilatation verursacht wird und es folglich zu einer erhöhten Sauerstoffzufuhr kommt. Weiterhin wird die Rolle der Astrozyten in der neurovaskulären

Kopplung diskutiert (Lourenço et al., 2014; Petzold et al., 2011). Andererseits ist der zeitliche Ablauf des CBF gut bekannt: zwischen der kortikalen Aktivierung und dem Anstieg des CBF gibt es eine Latenzzeit von 1 - 2 Sekunden, CBF erreicht seinen Höhepunkt nach ca. 5 Sekunden. Man spricht von der hämodynamischen Reaktion (hemodynamic response function, HRF) (Schneider et al., 2013). Es kommt hierbei jedoch zu einem überproportionalen Anstieg des oxygenierten Hämoglobins im Vergleich zum Sauerstoffbedarf (Logothetis, 2008).

Die Sauerstoffbindung am Eisenatom ( $\text{Fe}^{2+}$ ) im Hämoglobin verändert dessen magnetische Eigenschaft.

Desoxyhämoglobin (desHb) hat vier ungepaarte Elektronen und damit ein permanentes Dipolmoment. Es verhält sich wie ein Paramagnet, der sich in einem äußeren Magnetfeld ( $B_z$ ) parallel zum äußeren Feld ausrichtet. Somit ist das Magnetfeld in Inneren des Desoxyhämoglobin stärker als außerhalb, desHb befindet sich in einem high-spin-Zustand, dies führt zu lokalen Magnetfeld-Inhomogenitäten. Über die intermolekularen Spin-Spin-Relaxation kommt es zur Dephasierung der zunächst synchron präzedierenden Spins. Folglich verursacht Desoxyhämoglobin eine Verkürzung der  $T_2^*$ -Relaxationszeit (Logothetis, 2008).

Oxygeniertes Hämoglobin (oxyHb) hat hingegen keine ungepaarten Elektronen, damit kein permanentes eigenes Dipolmoment, und verhält sich wie ein diamagnetisches Material. Daher richtet sich das in einem äußeren Magnetfeld ( $B_z$ ) erzeugte magnetische Dipolmoment von Oxyhämoglobin antiparallel, d.h. entgegen dem äußeren Feld, aus. OxyHb befindet sich in einem low-Spin-Zustand, wodurch das Magnetfeld nur geringfügig beeinträchtigt wird, und hat keinen bis minimalen Einfluss auf die  $T_2^*$ -Relaxation (Logothetis, 2008).

Aus neurophysiologischer Sicht beschreiben die lokalen Potentialfelder (local field of potential, LFP) den BOLD-Kontrast am besten. Ein lokales Potentialfeld ist ein elektrophysiologisches Signal, das durch die Summe von elektrischen Strömen aller naheliegenden Neuronen in einem bestimmten Volumen erzeugt wird. Die elektrische Spannung wird (im experimentellen Rahmen) mit einer Mikroelektrode gemessen, die in ausreichender Entfernung zu den einzelnen Neuronen im extrazellulären Raum gelegt wird. Die niedrige Impedanz und Platzierung der Elektrode ermöglichen die Messung der neuronalen Aktivität von einer Vielzahl an Neuronen. Ursprünglich wurde gedacht, dass LFP ausschließlich die postsynaptische Aktivität darstellen. Jedoch zeigten mehrere Studien, dass LFP auch spannungsabhängige Membranoszillationen und Nachpotentiale widerspiegeln. Die beschriebenen elektrischen Aktivitäten in der Gesamtheit stellen die lokale perisynaptische Aktivität in einer Region dar (Logothetis, 2008). Deswegen bildet das BOLD-Signal am ehesten die perisynaptische Aktivität der Neuronen ab, vor allem der glutamatergen Synapsen.

#### **2.4.4 Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung der fMRT-Daten**

Die Vorverarbeitung, das allgemeine lineare Modell und statistische Verfahren werden im Anhang erklärt (siehe **Einleitung im Anhang, Punkt 10.1.2**).

#### **2.4.5 Intrinsische Konnektivität des Gehirns**

In den oben beschriebenen Verfahren stand die Suche nach der Lokalisation einer Aktivierung im Vordergrund, d.h. welches Voxel eine Hirnaktivierung bei einer spezifischen Aufgabe darstellt. Jedoch wird zur Aufgabenbewältigung die Rekrutierung eines ganzen Netzwerks benötigt. Das menschliche Gehirn ist in intrinsische neurokognitive Ruhenetzwerke (Resting-state networks, RSNs) organisiert, die dynamisch interagieren (Fox et al., 2005).

Die „Konnektivität“ ist ein fundamentales Prinzip für die Funktionsweise des Gehirns und beschreibt die Verbindungen eines Areals oder eines Netzwerkes von Arealen (Schneider et al., 2013). Es existiert aber nicht nur eine Art von Konnektivität, der Begriff wird für eine ganze Reihe von Interaktionsmaßen zweier oder mehreren Arealen verwendet (Eickhoff et al., 2011). Es werden insgesamt drei Konnektivitätsansätze beschrieben: die strukturelle, funktionelle und effektive Konnektivität.

##### **2.4.5.1 Prinzipien der Hirnorganisation**

Das Gehirn ist ein organisiertes System von Elementen, die in einer bestimmten zeitlichen und räumlichen Weise miteinander zusammenwirken. Es scheint sich an zwei Prinzipien der funktionellen Organisation zu halten:

zum einen die Segregation, welche die Aufteilung des Gehirns in verschiedene strukturelle und funktionelle Untereinheiten (Areale) beschreibt,

zum anderen die Integration, die die Verbindung (d.h. den Informationsaustausch) von räumlich getrennten Arealen zu einer funktionellen Einheit bezeichnet (Friston, 1994; Schneider et al., 2013).

Die Integration funktionell segregierter Areale erfolgt über die Konnektivität, d.h. die Verbindungen eines Areals mit einem anderen. Die Konnektivität kann auf verschiedenen Ebenen untersucht werden: die Mikroebene (d.h. auf der Ebene der Neuronen und Synapsen), die Mesoebene (d.h. auf der Ebene der neuronalen Population) und die Makroebene (auf der Ebene der anatomischen Areale). Die Hirnforschung fokussierte sich bisher zumeist auf die Makroebene (Schneider et al., 2013; Sporns et al., 2005)

Das menschliche Gehirn kann außerdem als Graph dargestellt werden. Dieser besteht aus Knotenpunkten (z. B. Gehirnregionen) und Verbindungen bzw. Kanten (anatomische oder funktionelle Verbindungen), die zusammen ein Netzwerk bilden (Schneider et al., 2013). Weitere Details werden im Anhang erläutert (siehe **Einleitung im Anhang, Punkt 10.1.3.1**).

#### **2.4.5.2 Unterschiedliche Konnektivitätsansätze**

Die Netzwerkgraphen werden mittels dreier methodisch unterschiedlicher Konnektivitätsansätze berechnet: strukturelle, funktionelle und effektive Konnektivität.

Die strukturelle Konnektivität untersucht die anatomischen Verbindungen eines Netzwerkes. Diese wird vor allem mit Hilfe von diffusionsgewichteter MR-Bildgebung oder strukturellem MRT untersucht (Bullmore et al., 2009).

Die funktionelle Konnektivität ist die zeitliche Korrelation zwischen räumlich getrennten neurophysiologischen Ereignissen (Friston, 1994; Schneider et al., 2013). Die Messdaten können anhand elektrophysiologischer Techniken wie beispielsweise Elektroenzephalografie und Magnetoenzephalographie sowie fMRT erfasst werden (Bullmore et al., 2009). Bei letzterer entsprechen die neurophysiologischen Ereignisse in der Regel den zeitlichen Aktivitätsverläufen von Arealen. Es wird angenommen, dass wenn die Zeitverläufe von zwei oder mehreren Arealen korrelieren, diese zu einem gleichen Netzwerk gehören. Die funktionelle Konnektivität ist jedoch rein korrelativ und ungerichtet, es kann also keine Kausalität oder Direktionalität des Zusammenhangs zwischen den Regionen festgestellt werden (Friston, 1994; Schneider et al., 2013). Die Stärke der funktionellen Konnektivität scheint mit der Stärke der anatomischen Konnektivität assoziiert und zwar nicht nur durch eine direkte, sondern auch eine indirekte anatomische Verbindung (Honey et al., 2009).

Zuletzt beschreibt die effektive Konnektivität den Einfluss, den ein neuronales System auf die Aktivität eines anderen neuronalen Systems ausübt (Friston, 1994). Hiermit können Kausalität und Direktionalität eines Zusammenhangs zwischen zwei oder mehreren Arealen festgestellt werden. Die effektive Konnektivität wird anhand unterschiedlicher Verfahren untersucht, beispielsweise die psychophysiologische Interaktionen, die Granger-Kausalität oder das Dynamic Causal Modelling (Schneider et al., 2013).

### **2.4.5.3 Statistische Verfahren der intrinsischen funktionellen Konnektivität**

Die intrinsische funktionelle Konnektivität kann durch die resting-state-fMRT (rs-fMRT, Ruhezustand-fMRT) untersucht werden. Zu beachten ist, dass während der Messung des fMRT-Signals nicht nur neuronale Aktivität, sondern auch Störsignale (wie Scannerartefakten, nichtneuronale physiologische Signale (z. B. Atmung) oder Kopfbewegungsartefakte) gemessen werden. Daher werden statistische Verfahren verwendet, um das zugrunde liegende Signal zu extrahieren (Schneider et al., 2013). Zur Analyse der funktionellen Konnektivität werden am häufigsten drei Ansätze verwendet: die Region-basierte Korrelations-Analyse (Seed-based correlation analysis, SCA), die unabhängige Komponentenanalyse (Independent component analysis, ICA) und die Hauptkomponentenanalyse (principal component analysis, PCA) (Schneider et al., 2013). Erklärungen zu den unterschiedlichen Ansätzen können im Anhang gefunden werden (siehe **Einleitung im Anhang, Punkt 10.1.3.2**).

### **2.4.5.4 Die resting-state-fMRT und die funktionellen Ruhenetzwerke**

Die Hirnaktivität ist intrinsisch, d.h. sie ist auch ohne die Anwesenheit einer von außen angeforderter Aufgabe vorhanden. Jede Hirnregion zeigt im Ruhezustand eine intrinsische spontane Fluktuation des BOLD-Signals, die mittels der rs-fMRT gemessen wird (Biswal et al., 1995; Fox et al., 2007). Diese neuronalen Fluktuationen, die über das Gehirn verteilt in einer zeitlichen Beziehung stehen, befinden sich im niedrigen Frequenzbereich  $<0,1$  Hz (Biswal et al., 1995; Cordes et al., 2000; Fox et al., 2007). Sie sind niedriger als die durch physiologische Schwankungen der Atmung (0,1–0,5 Hz) oder des Herzschlags (0,06–1,2 Hz) hervorgerufenen Signalveränderungen. Deshalb ist bei der rs-fMRT zusätzlich zu den Vorbereitungsschritten sowie den statistischen Auswertungsverfahren der fMRT-Daten einen weiterer Korrekturschritt nötig: durch geeignete Filtereinstellungen kann das zugrunde liegende niederfrequente BOLD-Signal des rs-fMRT von den hochfrequenten Schwankungen unterschieden werden (Schneider et al., 2013).

Mittels dieser spontanen neuronalen Fluktuationen können verschiedene Netzwerke identifiziert werden. Das Default-Mode-Netzwerk wurde als eines der Haupt-Netzwerke definiert und wird beim „Nichtstun“ aktiviert (Menon, 2011). Das Default-Mode-Netzwerk ist bei introspektiven und selbstbezogenen Prozessen wie Tagträumen oder Zukunftsvisionen aktiv, beim Lösen von externen zielgerichteten Aufgaben hingegen deaktiviert. Das Default-Mode-Netzwerk besteht aus dem ventro-medialen präfrontalen Kortex, dem posterioren Gyrus cinguli,

dem inferioren parietalen Kortex und dem mittleren Temporallappen (Greicius et al., 2003; Raichle, 2015; Raichle et al., 2001).

Darüber hinaus konnten weitere Netzwerke festgestellt werden, in unserer Arbeit sind folgende von Bedeutung:

Das frontoparietale Netzwerk wird bei kognitiven Aufgaben aktiviert, die Zielplanung, Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit erfordern. Dieses umfasst den dorso-lateralen präfrontalen Kortex (dIPFC) und posteriore parietale sowie infero-temporale Hirnregionen (Dosenbach et al., 2006; Kelley et al., 2015).

Das cingulo-operculare Netzwerk wird von Dosenbach als ein Kernsystem für die Umsetzung von Aufgabenstellungen beschrieben (Kelley et al., 2015). Es zeigt eine Aktivität zu Beginn der zielgerichteten Aufgabenausführung und bleibt während der gesamten Aufgabe aktiv. Außerdem reagiert diese Region vorübergehend auf aufgabenspezifisches Feedback. Somit kann das cingulo-operculare System als ein domainen-übergreifendes Aufgaben-Netzwerk beschrieben werden, das sich an Veränderungen von langfristigen Zielplanungen anpassen kann. Dieses Netzwerk besteht aus der linken und rechten vorderen Inselrinde/dem frontalen Operculum und dem dorsalen anterioren Gyrus cinguli, der sich bis in den mittleren oberen Frontalkortex erstreckt (Dosenbach et al., 2006).

Das ventrale Aufmerksamkeits-Netzwerk ist an der Neuausrichtung der Aufmerksamkeit als Reaktion auf hervorstechende Sinnesreize beteiligt. Es befindet sich in der rechten Gehirnhälfte und umfasst den rechten temporo-parietalen Übergang und den rechten ventralen Frontalkortex (Dosenbach et al., 2006).

## **2.5 Meta-Analyse in der Bildgebung**

Eine Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, mit der eine hohe Anzahl einzelner Studien zusammengefasst werden, um damit Erkenntnisse zu erlangen, die aus den einzelnen Studien nicht ersichtlich sind (Radua et al., 2012).

Die Aussagekraft einzelner fMRT-Studien ist durch verschiedene Faktoren eingeschränkt: Studien können oft nur mit kleinen Stichproben durchgeführt werden, häufig können die Ergebnisse nicht reproduziert werden, die hämodynamischen Veränderungen des fMRT werden durch zahlreiche technische, methodische und biologische Faktoren beeinflusst, und zuletzt können die Ergebnisse durch die Auswahl von unterschiedlichen Kontrasten beeinflusst werden. Viele dieser Schwächen können anhand einer koordinaten-basierten Meta-Analyse ausgeglichen werden. Diese ermöglicht es, hunderte von Probanden und die Gesamtheit aller berichteten Ergebnisse aus vielen einzelnen Studien zu berücksichtigen (Schneider et al., 2013).



Meta-Analysen sind besonders für Bildgebungsstudien gut geeignet. Gehirne unterscheiden sich anatomisch in Form und Größe, deswegen wurden von Anfang an bei Studien der funktionellen Bildgebung standardisierte Referenzräume (z. B. der „Montreal Neurological Institute“ Raum, MNI-Raum) mit einem Koordinatensystem angewandt. Weiterhin werden in den Studien genaue Kontraste definiert und deren Aktivierung in einer Tabelle gezeigt. Diese Hilfsmittel erleichtern die Datensammlung für eine Meta-Analyse (Schneider et al., 2013).

Das Ziel einer koordinaten-basierten Meta-Analyse ist, zwei wichtige Fragen zu beantworten, die in den Einzelstudien schwer oder gar nicht zu beantworten sind:

- 1) Wie ist die Reproduzierbarkeit zwischen den einzelnen Labors, den fMRT-Geräten und den Aufgaben-Varianten der aktivierten Regionen? An welchen Bereichen des Gehirns ist also die Konvergenz der eingeschlossenen Studiendaten größer als dies bei einem zufälligen Zusammenhang der Ergebnisse zu erwarten wäre.
- 2) Wie spezifisch ist ein bestimmtes Hirnaktivierungsmuster für eine bestimmte Aufgabe (Schneider et al., 2013; Wager et al., 2009)?

Eine Meta-Analyse besteht dabei üblicherweise aus mehreren Schritten:

- 1) Literaturrecherche
- 2) Durchführung einer mathematischen Zusammenfassung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien
- 3) Bewertung der Heterogenität und Robustheit der Ergebnisse anhand verschiedener Tests.

### **2.5.1 Literaturrecherche**

Jede Meta-Analyse beginnt mit einer gründlichen und kritischen Literaturrecherche. Es werden benutzerdefinierte Suchbegriffe zum gewünschten Thema in einer Literaturdatenbank wie PubMed oder Google Scholar eingegeben. Ergänzend werden die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Publikationen durchsucht und gegebenenfalls auch die Autoren persönlich kontaktiert (Schneider et al., 2013). Die berichteten Ergebnisse (Höchster-Punkt („Peak“) Koordinaten im dreidimensionalen Raum (x,y,z)), die Stichprobenanzahl, die Kontraste und die statistischen Werte einzelner Studien werden in einer Tabelle gesammelt und sind die Ausgangsdaten für die Meta-Analyse.

### **2.5.2 Voxel-basierte Meta-Analyse**

In der Bildgebung wird das Gehirn in kleine definierte Bildelemente eingeteilt, die Voxel genannt werden (vgl. Pixel bei einem zweidimensionalen Bild). In der voxel-basierten Methode werden die metaanalytischen Berechnungen in jedem einzelnen Voxel durchgeführt (Radua et al., 2012). Es gibt verschiedene voxel-basierte Meta-Analysen, unter anderem die koordinaten-basierte Meta-Analyse.

Eine koordinaten-basierte Meta-Analyse kann anhand mehrerer Verfahren durchgeführt werden: kernel-density Analyse (KDA), die geschätzte Aktivierungswahrscheinlichkeit („activation likelihood estimation“ (ALE)) und multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA).

In der KDA-Analyse werden die punktförmigen Höchster-Punkt Koordinaten durch Kugeln ersetzt. Die Kugeln um jedes Voxel werden gezählt, so dass man eine Zahl für jedes Voxel erhält (Radua et al., 2012).

Die ALE behandelt Höchster-Punkt Koordinaten nicht als Einzelpunkte, sondern als räumliche Gauß'sche Wahrscheinlichkeitsverteilungen (Eickhoff et al., 2012).

Eine Beschränkung dieser beiden Ansätze besteht darin, dass diese die gesamte Anzahl an höchsten Punkten (oder Wahrscheinlichkeitsverteilung) berücksichtigen, unabhängig davon, ob diese von der gleichen oder von unterschiedlichen Studien stammen. Eine Gewichtung der Stichprobe ist damit nicht möglich. Daher könnte eine einzelne Studie mit einer hohen Anzahl an Höchster-Punkt Koordinaten eines Voxels das Ergebnis der Meta-Analyse unverhältnismäßig stark beeinflussen (Radua et al., 2012).

Diese Art des Bias kann mittels der multilevel-kernel-density-Analyse korrigiert werden, indem die Höchster-Punkt Koordinaten der einzelnen Studien getrennt werden und eine Gewichtung der Probandenanzahl stattfindet (Wager et al., 2009).

### **2.5.3 Konjunktions- und Kontrast-Analyse**

Grundsätzlich können sowohl Übereinstimmungen (Konjunktion) oder Unterschiede (Kontrast) zwischen unterschiedlichen Meta-Analysen herausgearbeitet werden. Zur Konjunktionsanalyse haben Radua et al. eine Methode entwickelt, um die Ergebnisse von verschiedenen Meta-Analysen aus Studien, die unterschiedliche Methoden anwenden, kombinieren zu können. Das Ziel einer Studie kann sein, bei gesunden Probanden festzustellen, welche Hirnregionen sowohl für Modalität A (z. B. kognitive Belohnungskontrolle, KBK) als auch Modalität B (z. B. kognitive Emotionskontrolle, KER) aktiviert werden. Wissenschaftler suchen üblicherweise Areale, die

eher in „sowohl A als auch B“ als in „A und / oder B“ statistisch signifikant sind (Radua et al., 2013).

Der üblicherweise verwendete p-Wert zeigt die Wahrscheinlichkeit, eine falsche Anomalie (falsche Anomalie im Sinne einer bei Modalität A fälschlicherweise angenommenen aktivierten Hirnregion) zu erkennen, d.h. einen Unterschied, der nur durch einen zufälligen Stichprobenfehler bedingt ist. Wenn der p-Wert niedriger als das Signifikanzniveau ist, wird entschieden, dass es einen realen Unterschied gibt und die Nullhypothese wird verworfen (Radua et al., 2013).

Um beurteilen zu können, ob es Anomalien in der Untersuchungsgruppe von „sowohl A als auch B“ gibt, muss die Wahrscheinlichkeit abgeschätzt werden, dass zufällig Anomalien in „A und / oder B“ beobachtet werden. Die Nullhypothese umfasst daher folgende Möglichkeiten (Radua et al., 2013):

- es gibt keine Unterschiede in A oder B,
- es gibt Unterschiede in A, aber nicht in B,
- oder es gibt Unterschiede in B, aber nicht in A

Ein möglicher Ansatz zur Prüfung wäre, die Hirnregionen auf mögliche Überlappungen zu überprüfen, die bei beiden Modalitäten statistisch signifikant sind. Dieser Ansatz geht jedoch davon aus, dass p-Werte fehlerfrei abgeschätzt wurden, was bei Neuroimaging-Daten selten der Fall ist.

Eine geeignete und einfache Lösung ist die Vereinigung der geschätzten p-Werte (d. h. die Wahrscheinlichkeit, falsche Anomalien in „A und / oder B“ zu beobachten). Die Schätzung ist mit folgender Formel möglich:

$$U = P(A) + P(B) - P(A) \times P(B)$$

Dieses Näherungsverfahren kann unter Normalbedingungen zu konservativ sein und zu einer nicht akzeptierbaren hohen falsch-negativen Rate (in unserem Beispiel keine Überlappung zwischen A und B) führen. Um wirkliche Anomalien zu erkennen (und damit eine Verringerung der falsch-negativen Rate zu erreichen), kann der U-Schwellenwert an die Idealbedingung angepasst werden, bei der keine Anomalie in „A“ oder „B“ vorliegt und die Ergebnisse der Meta-Analysen sich nicht überschneiden (Radua et al., 2013). Dies wird durch folgende Formel gezeigt:

$$P(A) + P(B) - P(A) \times P(B) < U$$

Diese kann durch verschiedene mathematische Verfahren in folgende Formel umgewandelt werden.

$$P = U + (1 - U) \times \ln(1 - U)$$

#### **2.5.4 Post-hoc-Kontrollanalyse**

Vor der Durchführung einer Studie werden Hypothesen aufgestellt, die im Studiendesign eingeschlossen werden. Jedoch können im Verlauf weitere Fragestellungen aufkommen, die anfänglich nicht zu vermuten waren. Eine Post-hoc-Analyse ist eine statistische Auswertung, die zu Studienbeginn nicht vorgesehen war und der Hypothesengenerierung dient. Die neu aufgestellten Hypothesen müssen in einer neuen Studie überprüft werden, da durch die nachträglichen Hypothesen auch rein zufällige Ergebnisse als signifikant ausgewiesen werden können.

Ein mögliches Werkzeug der Post-hoc-Analyse ist die Jackknife-Analyse. Eine Jackknife-Analyse ist eine statistische Methode, die sich des Resamplings bedient und dabei überproportionale Auswirkungen von einzelnen Faktoren (bei Meta-Analysen einzelnen Studien) auf die Ergebnisse überprüft. Dabei wird aus der ursprünglichen Probe jeweils ein Wert weggelassen und die Schätzung für diese reduzierte Probe berechnet.

### 3 PROBLEMSTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

Unsere Arbeit beschäftigt sich mit drei kognitiven Kontrollstrategien:

i) die kognitive Belohnungskontrolle (KBK), die die kognitive Regulation des Verlangens nach belohnenden Reizen (z. B. Nahrung, Sex oder Drogen) beschreibt (Kelley et al., 2015). So kann beispielweise das Verlangen nach einem Schokoladenkuchen überwunden werden, indem an langfristige gesundheitliche Folgen gedacht wird.

ii) die kognitive Emotionsregulation (KER), eine kognitive Strategie, mit der die Bedeutung eines emotionalen Reizes moduliert wird, damit dessen affektive Auswirkung verändert wird (Braunstein et al., 2017; Gross, 2002; Gross et al., 2011). Wenn das Bild einer weinenden Frau betrachtet wird, könnten die Tränen sowohl als Ausdruck der Trauer als auch der Freude interpretiert werden.

iii) die kognitive Handlungskontrolle, die ein absichtliches Zurückhalten oder Beenden einer Handlung beschreibt. Ein Beispiel hierfür ist die Antwortunterdrückung, die den Prozess beschreibt, wenn Probanden eine Handlung gegenüber bestimmten Reizen entweder ausführen oder unterdrücken (z. B. Knopf (nicht) drücken) müssen. Diese Reize wurden als von kleinerer affektiver Wertigkeit angesehen im Vergleich zu den Reizen, die in KBK- und KER-Studien gesetzt wurden (Langner et al., 2018).

Diese kognitiven Strategien gehören zu der übergeordneten kognitiven Strategie der Selbstregulation und sind nicht nur aus grundlagenwissenschaftlicher, sondern auch aus klinisch-psychiatrischer Sicht wichtig, da viele psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen oder Angststörungen mit einer Beeinträchtigung dieser kognitiven Kontrollstrategien einhergehen.

Neuronale Korrelate der KBK wurden in etlichen Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) untersucht, jedoch konnte bisher kein einheitliches Hirnaktivierungsmuster über verschiedene Reiztypen hinweg (d.h. Nahrung, Sex oder Drogen) identifiziert werden (Brody et al., 2007; Crockett et al., 2013; Kober et al., 2010).

Die Haupthypothese der vorliegenden Arbeit lautet, dass ein einheitliches Hirnaktivierungsmuster für KBK über verschiedene Reiztypen existiert. Methodisch führten wir eine koordinaten-basierte Meta-Analyse von KBK-fMRT-Studien über verschiedene Reiztypen durch und analysierten diese mittels multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA) (Wager et al., 2007).

Zur weiteren Charakterisierung des möglichen gemeinsamen KBK-Hirnaktivierungsmuster erweiterten wir unseren Ansatz um drei weitere Fragen:

*1. Wie ist die Kontrolle von motivationalen Zuständen, d. h. KBK, mit der Kontrolle von emotionalen Zuständen wie KER verknüpft? Gibt es ein gemeinsames Hirnaktivierungsmuster für kognitive Belohnungskontrolle (KBK) und kognitive Emotionsregulation (KER)?*

Neben dem Verlangen nach einem belohnenden Reiz (KBK) kann auch eine emotionale Reaktion gegenüber aversiven Reizen (KER) kognitiv kontrolliert werden. Als möglicher Mechanismus für KER wurde das Konzept der Modell-basierten Entscheidungsfindung (im Gegensatz zur Modell-freien Entscheidungsfindung) beschrieben (Etkin et al., 2015). Wir postulieren unterstützend, dass KBK ähnlichen Prozessen unterliegt, da sowohl bei KER als auch bei KBK Entscheidungen über Handlungen getroffen werden, um entweder einen emotionalen Zustand oder das Verlangen nach einem belohnenden Reiz zu modulieren.

Wir prüften dies, indem wir die KBK-Meta-Analyse mit einer koordinaten-basierten Meta-Analyse von KER-fMRT-Studien erweiterten. Dann suchten wir nach gemeinsamen und unterschiedlichen Hirnaktivierungsmustern der KBK und KER mittels metaanalytischer Kontrast- und Konjunktions-Analysen (Radua et al., 2013).

*2. Wie sind die möglichen gemeinsamen Hirnaktivierungsmuster der KBK und der KER mit dem Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Handlungskontrolle von kleinerer motivationaler/emotionaler Wertigkeit verknüpft?*

Hierfür fokussierten wir uns auf Studien zur Antwortunterdrückung (einem Beispiel für kognitive Handlungskontrolle) und verglichen (mittels der obengenannten metaanalytischen Methoden) die Hirnaktivierungsmuster mit denjenigen von KBK- und KER.

Übergeordnet steht hier die Frage, ob die gemeinsamen Kontrollmechanismen spezifisch für KBK und KER sind oder eher ein allgemeines Muster der kognitiven Kontrolle eines Zustands (oder einer Reaktion) gegenüber jeglichem Reiz, d. h. mit oder ohne affektive Wertigkeit, darstellen.

*3. Hat das gemeinsame Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle (KBK) und der kognitive Emotionsregulation (KER) ein permanentes intrinsisches Koaktivitäts-Netzwerk?*

Die Grundidee hinter dieser Fragestellung besteht in der Vermutung, dass die Selbstregulation im Allgemeinen (d. h. sowohl über unterschiedliche Funktionsbereiche einschließlich KBK und KER als auch über andere kognitive Kontrollstrategien) dauerhaft aktive Netzwerk-artige Hirnprozesse widerspiegelt (Cole et al., 2014; Kelley et al., 2015; Lindquist et al., 2012; Power et al., 2011). Solche Netzwerke können durch die intrinsische funktionelle Konnektivität (iFK) beschrieben werden (Biswal et al., 1995) und werden im Ruhezustands-fMRT (resting state fMRI, rs-fMRI) dargestellt (Buckner et al., 2013; Fox et al., 2007; Mateo et al., 2017; Raichle, 2011)

Daher ergänzten wir die Meta-Analyse mit einer Region-basierten iFK-Analyse. Wir verwendeten rs-fMRI-Daten eines unabhängigen Datensatzes von 80 gesunden Probanden und legten das zuvor erarbeitete gemeinsame Hirnaktivierungsmuster von KBK und KER als Region-von-Interesse fest, um somit ein iFK-Netzwerk von KBK und KER zu ermitteln.

## 4 METHODIK

### 4.1 Kognitive Belohnungskontrolle

#### 4.1.1 Literaturrecherche

„PubMed“ und „Web of Science“ wurden bis zum 18.04.2018 auf Selbstregulation, Impulskontrolle, Selbstkontrolle oder hemmen und fMRT oder Neuroimaging durchsucht (Suchbegriffe: „self-regulat\* OR impulse control OR self-control OR restrain AND fMRI OR neuroimaging“) (**Abbildung 2A**). Zusätzlich wurden relevante Studien anhand von Reviews und Literaturverzeichnissen ermittelt. KBK wird üblicherweise untersucht, indem man Versuchspersonen anweist, ihr Verlangen nach belohnenden Reizen (z. B. Nahrung, Geld oder Sex) unter Kontrolle zu halten, deren Genuss mit langfristigen Zielen oder gesellschaftlichen Normen nicht vereinbar ist. Beispielsweise kann der Impuls, einen Schokoladenkuchen zu essen durch ein internes Modell von langzeitlichen Gesundheitsschäden gehemmt werden (Hare et al., 2011). Der Versuchsaufbau in den ausgewählten KBK-Studien, bei denen Probanden ein belohnender Reiz vorgelegt wurde, stellte zwei Zustände gegenüber:

1. die „Belohnung-Ausgangslage“ (auf Englisch reward baseline) mit dem Resultat, dass die Probanden der Begierde nachgeben und 2. die „KBK“ mit dem Resultat, der Begierde zu widerstehen, beispielsweise indem die Probanden an die langfristigen Konsequenzen des wiederholten Konsums der Substanz denken (Brody et al., 2007; Crockett et al., 2013; Kober et al., 2010). Wir schlossen nur Studien ein, die visuelle Reize anwandten wie Bilder und Videos (Buhle et al., 2014; Kohn et al., 2014) . Außerdem wurden nur Studien berücksichtigt, bei denen Probanden angewiesen wurden, ihre Impulse herunterzuregulieren. Studien mit anderem kognitivem Ziel, wie z. B. Hochregulation, wurden nicht eingeschlossen.

Weitere Ausschlusskriterien waren:

- (i) Probanden mit psychischen Vorerkrankungen
- (ii) keine Ganzhirn-Analyse (whole-brain analysis), sondern Abgrenzung auf vordefinierte Regionen-von-Interesse
- (iii) Fehlende Angabe der Koordinaten im MNI- oder Talairach-System

#### 4.1.2 Datenerhebung

Aus den individuellen Studien wurden die Höchster-Punkt Koordinaten der Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Zuständen (KBK vs. Belohnung-Ausgangslage)



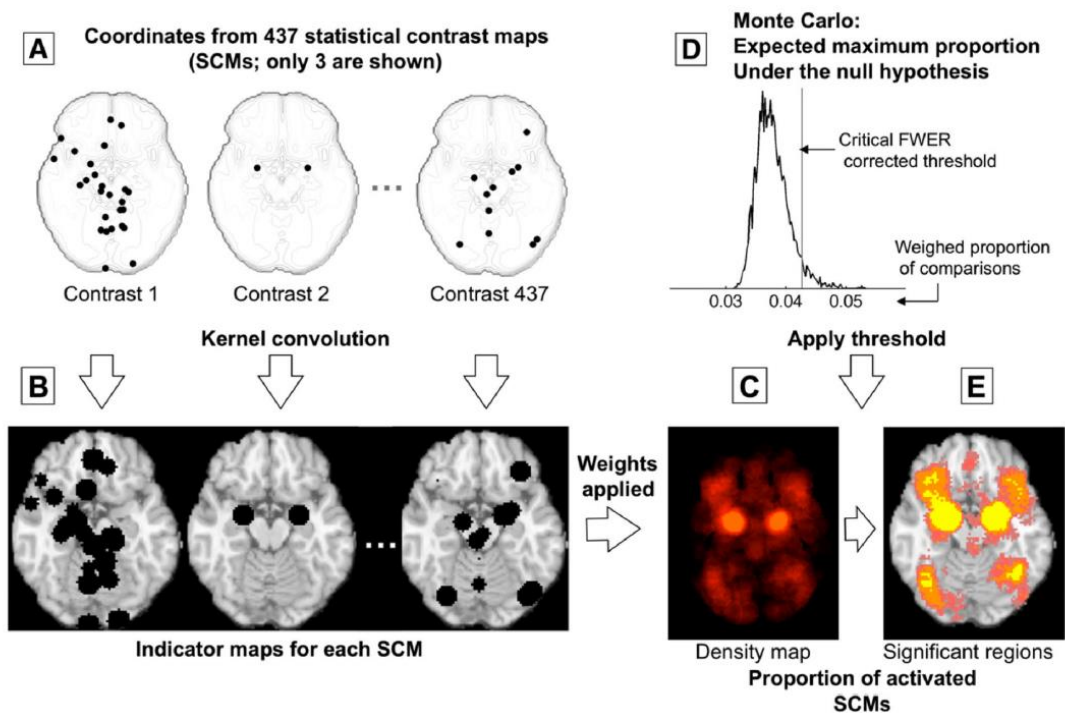
entnommen. Falls die Daten nur im Talairach-System angegeben waren, wurden diese in das MNI-Koordinatensystem übertragen.

#### 4.1.3 Meta-Analyse: multilevel-kernel-density-Analyse

Für die koordinaten-basierte Meta-Analyse wendeten wir die multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA) an (Etkin et al., 2007; Wager et al., 2007), die aus den folgenden Schritten besteht:

- A) die Sammlung der statistischen Kontrastkarten jeder Studie,
- B) die Herstellung von Vergleichsindikatorenkarten mittels einer Kernel-Konvolution,
- C) die Erstellung von Dichte-Karten durch die Gewichtung von Stichproben und
- D) zuletzt die Festlegung eines Schwellenwertes anhand der Monte-Carlo Simulation zur Prüfung der statistischen Signifikanz (E).

**Abbildung 1: Die Schritte der multilevel- kernel-density- Analyse**



Entnommen aus (Wager et al., 2009) mit Genehmigung von Elsevier.

In den Studien wurden die Höchster-Punkt Koordinaten in Bezug auf eine bestimmte statistische Kontrastkarte (statistical contrast map, SCM) angegeben (**Abbildung 1, A**), in unserem Fall die Bedingungen KBK vs. Belohnung-Ausgangslage. Dann wurden die Höchster-Punkt Koordinaten

jeder statistischen Kontrastkarte separat mit einem kugelförmigen Kern von einem benutzerdefinierten Radius (in unserem Fall 15 mm) mathematisch gefaltet (Konvolution), um damit so genannte Vergleichsindikatorenkarten (indicator maps) zu erstellen (**B**). In diesen Vergleichsindikatorenkarten hat jedes Voxel entweder den Intensitätswert „1“ (= mindestens ein Höchster-Punkt befindet sich innerhalb des Radius) oder „0“ (= kein Höchster-Punkt befindet sich innerhalb des Radius) (Wager et al., 2009). Anschließend wurden die Vergleichsindikatorenkarten nach Stichprobengröße gewichtet, dann wurde ein Durchschnittswert für alle Studien ermittelt, um eine Dichtekarte (density map) zu erhalten (**C**). Diese stellt die gewichteten Anteile von Kontrastkarten dar, die einen Höchsten-Punkt innerhalb des Radius anzeigen. Unserer Hypothese folgend untersuchten wir nur den metaanalytischen Kontrast von „KBK > Belohnung-Ausgangslage“. Entsprechend subtrahierten wir die Hypoaktivierungskarte von der Hyperaktivierungskarte, um Hirnregionen zu ermitteln, die während KBK spezifisch hyperaktiviert, jedoch nicht hypoaktiviert sind.

Zuletzt wurde ein statistischer Schwellenwert festgelegt, der eine signifikante Anzahl von aktivierten SCM in einer Hirnregion darstellt (**D**). Dieser Schwellenwert wurde mit einer Monte-Carlo-Simulation (mit 15.000 Wiederholungen) bestimmt, womit ein FWER-Grenzwert (family-wise error rate threshold) bestimmt wird. Signifikante Ergebnis-Cluster wurden für  $p < 0,05$  (nach Korrektur durch FWER) ermittelt. Diese bezogen sich sowohl auf die voxel-basierte Dichte-Statistik (Stärke-basierten Schwellenwert) als auch auf die Clustergröße (Ausdehnung-basierten Schwellenwert) (Wager et al., 2007).

## 4.2 Kognitive Emotionsregulation

### 4.2.1 Literaturrecherche

„PubMed“ und „Web of Science“ wurden bis zum 18.04.2018 auf Emotionsregulation und fMRT oder Neuroimaging durchsucht (Suchbegriffe „*emotion regulation AND fMRI OR neuroimaging*“ (**Abbildung 2B**). Zusätzlich wurden relevante Studien anhand von Reviews und Literaturverzeichnissen ermittelt. KER wird üblicherweise untersucht, indem man eine „reine“ emotionale Stimulation (z. B. die Betrachtung von aversiven, Widerwillen hervorrufenden Bildern) einer emotionalen Stimulation unter KER (d. h. während die Neubewertung des Reizes angewandt wird) gegenüberstellt. Beispielsweise könnten beim Betrachten des Bildes einer weinenden Frau die Tränen sowohl als Ausdruck der Trauer als auch der Freude angesehen werden (Langner et al., 2018). Somit stellte der Versuchsaufbau in den ausgewählten KER-Studien zwei Zustände gegenüber: 1. die „Emotion-Ausgangslage“ (auf Englisch: emotional

baseline), bei der die Probanden aufgefordert werden, den emotionalen Zustand, der durch die vorgelegten Bilder ausgelöst wird, unvoreingenommen wahrzunehmen, 2. die „KER“, bei der die Probanden aufgefordert werden, ihre negative emotionale Antwort mittels Neubewertung herunterzuregulieren (Goldin et al., 2008; Gross, 2002; Ochsner et al., 2002).

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studien entsprechen denen von KBK (z.B. nur visuelle Reize, nur Herunterregulation, vgl. 4.1.1). Zu beachten ist, dass wir ausschließlich Studien einschlossen, die aversive Reize anwandten. Zudem musste die emotionale Antwort mittels Neubewertung oder Distanzierung (Abstand halten) moduliert werden. Studien zu anderen kognitiven Strategien wie Unterdrückung oder Aufmerksamkeitsmanipulation (z. B. Ablenkung) wurden ausgeschlossen. Diese strengen Einschlusskriterien wurden ausgewählt, um eine Homogenität im Studiendesign aller KER- und KBK-Studien zu erreichen. Dies führte zu einer im Vergleich zu anderen KER-Meta-Analysen geringeren Anzahl an eingeschlossenen Studien (Morawetz et al., 2017b).

#### **4.2.2 Meta-Analyse**

Die Datenerhebung, Meta-Analyse und Post-hoc-Analyse wurden wie oben beschrieben mittels der MKDA-Analyse durchgeführt (Wager et al., 2007). Gemäß unserer Hypothese untersuchten wir nur den metaanalytischen Kontrast von „KER > Emotion-Ausgangslage“. Um den zahlenmäßigen Unterschied zwischen den eingeschlossenen KER-Studien (47 Studien) und KBK-Studien (22 Studien) auszugleichen, wendeten wir zudem das folgende Stichprobenverfahren (random-sampling procedure) für KER an: 22 KER-Studien wurden zufällig ausgewählt (100-fach wiederholt) und für jede damit neu entstandene Studienstichprobe eine Berechnung durchgeführt (siehe **Methoden im Anhang, Punkt 10.2.1**) (Crossley et al., 2014). Anschließend errechneten wir den Durchschnittswert aus allen 100 Dichte-Karten und verwendeten die so korrigierten Ergebnisse für weitere Berechnungen.

#### **4.3 Konjunktions-Analyse**

Um Überlappungen von Hirnregionen, die gleichzeitig während KBK und KER aktiviert sind, zu identifizieren, führten wir eine Konjunktions-Analyse der beiden einzelnen Meta-Analysen durch, d. h. Meta-Analyse: „KBK > Belohnung-Ausgangslage“ und „KER > Emotion-Ausgangslage“.

Zu diesem Zweck errechneten wir die Vereinigungsmenge der p-Wert-Ergebnis-Karten der beiden einzelnen Analysen, dadurch wurden mögliche Fehler bei der Schätzung des p-Wertes

während der einzelnen Meta-Analysen korrigiert ( $p < 0,005$ ; siehe **Methoden im Anhang, Punkt 10.2.2**) (Radua et al., 2013).

Um Unterschiede in den Hirnaktivierungsmustern zwischen KBK und KER zu finden, untersuchten wir den metaanalytischen Kontrast von „(KER > Emotion-Ausgangslage) > (KBK > Belohnung-Ausgangslage)“ und umgekehrt. Diese Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen der individuellen Meta-Analysen verglichen, um sicher zu stellen, dass sich die Aktivierungsunterschiede in Bereichen signifikanter Aktivierung (während alleinig KBK bzw. KER) befinden.

#### **4.4 Post-hoc-Kontrollanalyse**

Mehrere Kontrollanalysen wurden für sowohl die KBK-Meta-Analyse als auch für die KER-Meta-Analysen durchgeführt. Anhand Jackknife-Analysen wurde auf überproportionale Effekte einzelner Studien auf die Ergebnisse geprüft. Die Dichte-Statistik (bezogen auf die Dichtekarte) jeder signifikanten metaanalytischen Ergebnis-Cluster wurde iterativ nachgerechnet (jedes Mal wurde eine Studie ausgelassen) und danach mit der ursprünglichen Dichte-Statistik mittels  $\chi^2$ -Test verglichen (Etkin et al., 2007).

Anschließend führten wir Post-hoc-Analysen durch, um überproportionale Einflüsse folgender Variablen auf die Ergebnisse zu untersuchen:

- (i) Geschlecht (nur Frauen, nur Männer oder gemischt),
- (ii) Alter (Kind [0 bis 18 Jahre], junger Erwachsener [18 bis 30 Jahre] oder älterer Erwachsener [älter als 30 Jahre])
- (iii) Subtypen der kognitiven Kontrollstrategien: (a) Anweisungen werden vor dem Reiz gegeben: „antecedent-focused,“ oder (b) Anweisungen werden während oder nach dem Reiz gegeben: „postcedent-focused“
- (iv) Reiztyp (z. B. Nahrungs- vs. nicht-Nahrungs-Bilder)
- (v) Größe des Glättungs-Kernels

Für jede dieser Variablen wurden die Studien wie oben beschrieben in Kategorien (z.B. Männer vs. Frauen) aufgeteilt. Dann wurde die Dichte-Statistik jedes signifikanten Clusters für jede Kategorie neu errechnet und danach mit den anderen Kategorien dieser Variable mittels  $\chi^2$ -Test verglichen (Kaiser et al., 2015).

#### 4.5 Handlungskontrolle und Antwortunterdrückung

„PubMed“ und „Web of Science“ wurden bis zum 01.01.2019 auf Go/NoGo, Stop-Signal, Antwortunterdrückung und fMRT (Suchbegriffe: „Go NoGo OR stop signal OR response inhibition AND fMRI“) durchsucht. Zusätzlich wurden relevante Studien anhand von Reviews und Literaturverzeichnissen ermittelt (**Abbildung 3**). Wir schlossen alle Studien ein, die eine Go/NoGo oder Stop-Signal-Aufgabe bei gesunden Probanden gemäß der Methode nach Langner et al. untersuchten (**Tabelle 3**) (Langner et al., 2018).

Der Versuchsaufbau in den ausgewählten Studien stellte zwei Zustände gegenüber: 1. „Go“, bei dem Probanden aufgefordert wurden, eine bestimmte Handlung auszuführen und 2. „NoGo“ oder „Stop“, bei dem Probanden aufgefordert wurden, die Handlung zu unterdrücken oder zu beenden. Somit untersuchten diese Studien die kognitive Handlungskontrolle (Langner et al., 2018). Die Datenerhebung und Meta-Analyse wurden mittels der MKDA-Analyse durchgeführt (vgl. 4.1.2 und 4.1.3) (Wager et al., 2007).

Die Verwendung zweier unterschiedlichen Arten an Versuchsaufbauten könnte zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Um dies zu vermeiden, führten wir zwei separate Meta-Analysen durch: eine für „Stop > Go“ und eine andere für „NoGo > Go“. Anschließend führten wir eine Konjunktions-Analyse für alle Ergebnisse durch, so wie wir das bei der KBK/KER-Konjunktion gemacht hatten. ( $p < 0,005$ ; vgl. 4.3) (Radua et al., 2013).

#### 4.6 Intrinsische funktionelle Konnektivitätsanalyse

Um zu prüfen, ob das gemeinsame Hirnaktivierungsmuster der KBK und KER ein permanentes intrinsisches Koaktivitäts-Netzwerk darstellt, führten wir eine Regionen-basierte intrinsische funktionelle Konnektivitätsanalyse (iFK) mit Ganzhirn-Daten durch. Wir verwendeten resting-state-fMRT-Daten (Ruhezustand-fMRT, rs-fMRT) aus einem unabhängigen Datensatz und definierten das gemeinsame KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster als Region-von-Interesse.

Wir verwendeten Daten von 80 gesunden Probanden im Alter von 25 bis 27 Jahren, die eine 10min 52s dauernde rs-fMRT-Untersuchung (250 Volumina, Voxelgröße =  $3.59 \times 3.59 \times 3.59 \text{mm}^3$ ) und zusätzlich eine T1-gewichtete MPAGE-Sequenz (Voxelgröße =  $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ ) durchlaufen hatten. Die Daten wurden mit SPM12 (statistical parametric mapping) vorverarbeitet, was die folgenden Schritte einschließt: das Verwerfen der ersten fünf Scans aufgrund von Magnetisierungseffekten, die Bewegungskorrektur, die Ko-Registrierung mit T1, die Segmentierung, die Normalisierung in den Montreal Neurological Institute (MNI)-Raum und

zuletzt die Glättung mit einem Gauß'schen Kern von 6mm Halbwertsbreite. Kein Proband zeigte eine übermäßige Kopfbewegung (kumulative Bewegungsverschiebung oder -drehung  $>3$  mm oder  $3^\circ$  und mittlere Punkt-zu-Punkt-Verschiebung oder -Drehung  $>0,15$  mm oder  $0,1^\circ$ ). Schließlich führten wir bei den Zeitreihen das AFNI-Verfahren (Analysis of Functional NeuroImages) durch: ein 3D-Despike-Bewegungszensurverfahren, bei dem das Rauschen (spikes) aus den fMRT-Daten entfernt wird (<http://afni.nimh.nih.gov/afni>).

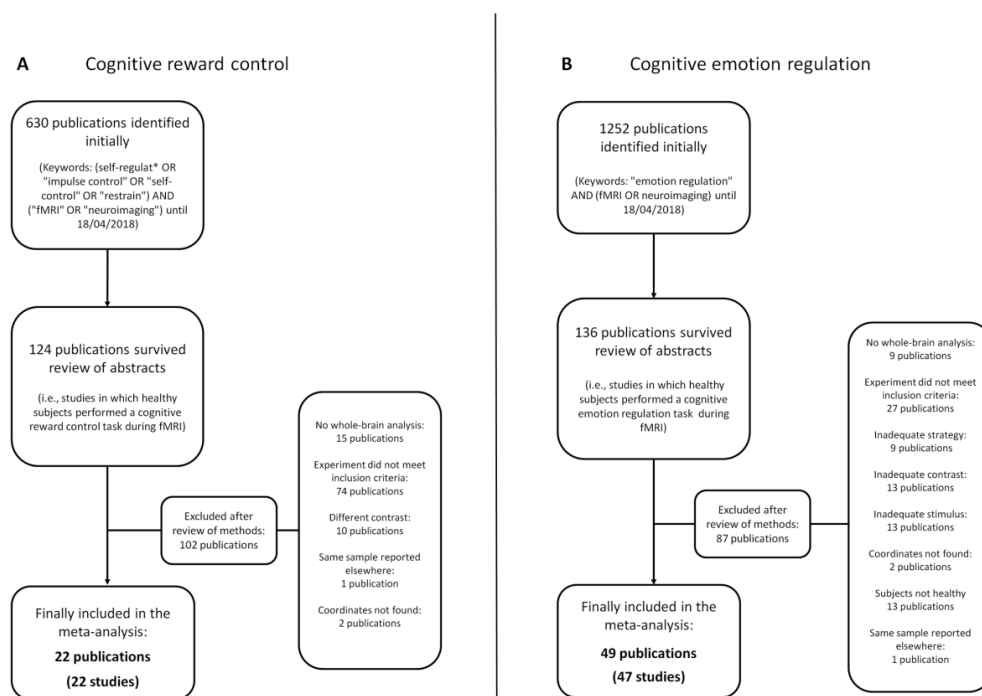
Die Zeitverläufe der Region-von-Interesse wurden erzeugt, indem der Zeitverlauf aller Voxel im metaanalytischen Konjunktions-Cluster (Ergebnis der Konjunktionsanalyse von KBK und KER) extrahiert wurde. Anschließend wurde eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt, um einen stellvertretenden Zeitverlauf der Region-von-Interesse (genannt erste Eigen-Zeitreihe, vgl. Anhang, Punkt 10.1.3.2) zu erhalten, der die Zeitserie für alle Voxel in dieser Region-von-Interesse darstellt.

Die iFK zwischen der Region-von-Interesse und jedem Voxel im Gehirn wurde mittels partieller Korrelation berechnet. Diese gibt die Beziehung zwischen zwei Variablen (in diesem Fall die Region-von-Interesse und jedes Voxel) an, während die Überlappung anderer Variablen (oder Störvariablen) kontrolliert bzw. entfernt werden. Es wurden jeweils die erste Eigen-Zeitreihe des Signals der weißen Substanz, des Liquorsignals und der 6 Kopfbewegungsparametern als Störvariablen verwendet (O'Reilly et al., 2010; Toulmin et al., 2015). Somit bekam jedes Voxel einen z-Wert, der die iFK zwischen diesem Voxel und der Region-von-Interesse quantifiziert. Ein Bild, in dem der z-Wert jedes Voxels eingetragen ist, wird als z-Karte bezeichnet. Diese z-Karten wurden anhand der Fisher's-Transformation erstellt, hier wurde der nichtnormalisierte Pearsons Korrelationskoeffizient  $r$  in die normalverteilte z-Variable umgewandelt. Zuletzt wurden signifikante Voxel durch einen Einstichproben-t-Test mit SPM festgestellt ( $p < 0,05$  korrigiert für familienbezogene Fehler, 50 Voxel).

## 5 ERGEBNISSE

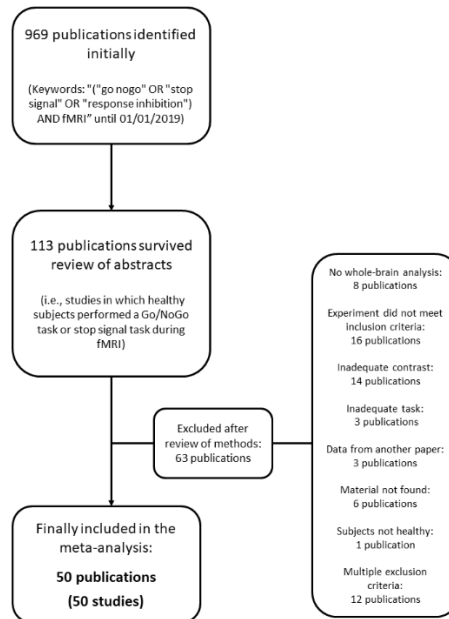
Insgesamt konnten in der Literaturrecherche 22 KBK-Studien mit 741 Probanden (**Tabelle 1, Abbildung 2A**) und 47 KER-Studien mit 1455 Probanden (**Tabelle 2, Abbildung 2B**) gefunden werden, die unsere Auswahlkriterien erfüllten. Zur Vervollständigung der Ergebnisse führten wir eine Meta-Analyse zu Antwortunterdrückung durch, hierzu fanden wir 50 Studien mit 1042 Probanden (**Tabelle 3, Abbildung 3**).

**Abbildung 2: Flussdiagramm der Literaturrecherche von KBK und KER**



*Literaturrecherche für die kognitive Belohnungskontrolle (KBK) (A) mit insgesamt 22 Publikationen (22 Studien) und 741 Probanden und für die kognitive Emotionsregulation (KER) (B) mit insgesamt 49 Publikationen (47 Studien) und 1455 Probanden. Schlüsselwörter und Ausschlusskriterien werden angegeben. Veröffentlichungen mit identischen Probandenstichproben wurden als eine einzige Studie gezählt, womit es weniger eingeschlossene Studien als eingeschlossene Veröffentlichungen gab.*

**Abbildung 3: Flussdiagramm der Literaturrecherche für die Meta-Analyse der Antwortunterdrückung**

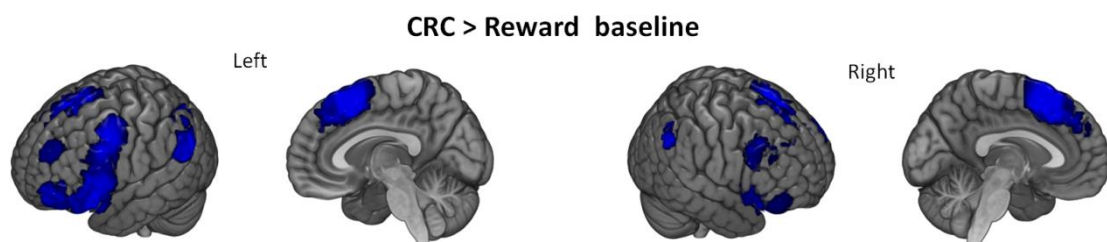


Literaturrecherche für die Antwortunterdrückung mit insgesamt 50 Publikationen (50 Studien) und 1042 Probanden. Schlüsselwörter und Ausschlusskriterien werden angegeben.

### 5.1 Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle (KBK) Meta-Analyse der KBK: kognitive Belohnungskontrolle > Belohnung-Ausgangslage

Während KBK über verschiedene Reiztypen im Vergleich zur Belohnung-Ausgangslage wurde eine signifikante Hirnaktivierung bilateral in dem supplementär-motorischen Areal (SMA), dem prä-SMA, dem dorso-lateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) und dem ventro-lateralen präfrontalen Kortex (vlPFC), der vorderen Inselrinde und dem Gyrus angularis gefunden (Tabelle 4, Abbildung 4).

**Abbildung 4: Aktivierung während kognitiver Belohnungskontrolle über verschiedene Reiztypen**



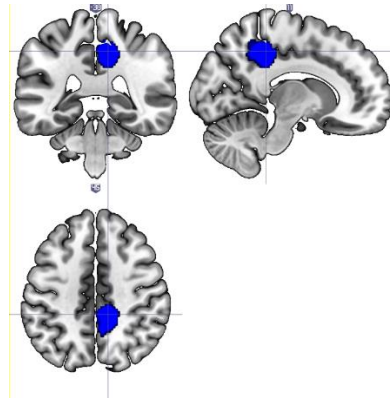


Hirnregionen mit einheitlicher Aktivierung während kognitiver Belohnungskontrolle (KBK). Die Ergebnisse wurden mittels multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA)-Meta-Analyse berechnet und sind signifikant für  $p < 0,05$  (sowohl Stärke- als auch Ausdehnung-basierter Schwellenwert).

CRC, cognitive reward control = KBK, reward baseline = Belohnung-Ausgangslage

Als Kontrollanalyse führten wir eine Meta-Analyse des Kontrasts "KBK < Belohnung-Ausgangslage" (d.h. deaktivierte Hirnareale während KBK) durch. Wir stellten ein Ergebnis-Cluster im rechten hinteren Gyrus cinguli/Precuneus fest (**Abbildung 5**).

**Abbildung 5: Deaktivierung während der kognitiven Belohnungskontrolle (KBK < Belohnung-Ausgangslage)**

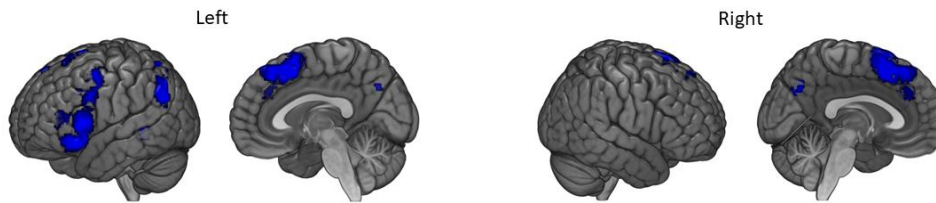


Hirnregionen mit einheitlicher Deaktivierung während der kognitiven Belohnungskontrolle (KBK). Die Ergebnisse wurden mittels der multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA)-Meta-Analyse berechnet und sind signifikant für  $p < 0,05$  (sowohl Stärke- als auch Ausdehnung-basierter Schwellenwert).

Die Darstellung der axialen Schichten entspricht der Forschungs-Orientierung (im Gegensatz zur klinischen Orientierung), in der die rechte Bildseite der rechten Hirnhälfte entspricht (und vice versa).

Um zu beurteilen, ob die Größe der Faltungskugel (vgl. 4.1.3) bei der MKDA-Analyse einen Einfluss auf die Ergebnisse hatte, wiederholten wir die KBK-Meta-Analyse mit einem Kugelradius von 10 mm. Die Ergebnisse waren den oben berichteten Ergebnissen (mit einem Radius von 15 mm) sehr ähnlich, insbesondere im Bereich des supplementär-motorischen Areals und des prä-supplementär-motorischen Areals (**Abbildung 6**). Die Ergebnisse waren jedoch im linksseitigen dorso- und ventro-lateralen präfrontalen Kortex kleiner und im rechtsseitigen dorso- und ventro-lateralen präfrontalen Kortex nicht nachweisbar. Da jedoch insgesamt kein ausgeprägter Unterschied festzustellen war, setzten wir unsere Analysen mit dem Faltungskugelradius von 15 mm fort.

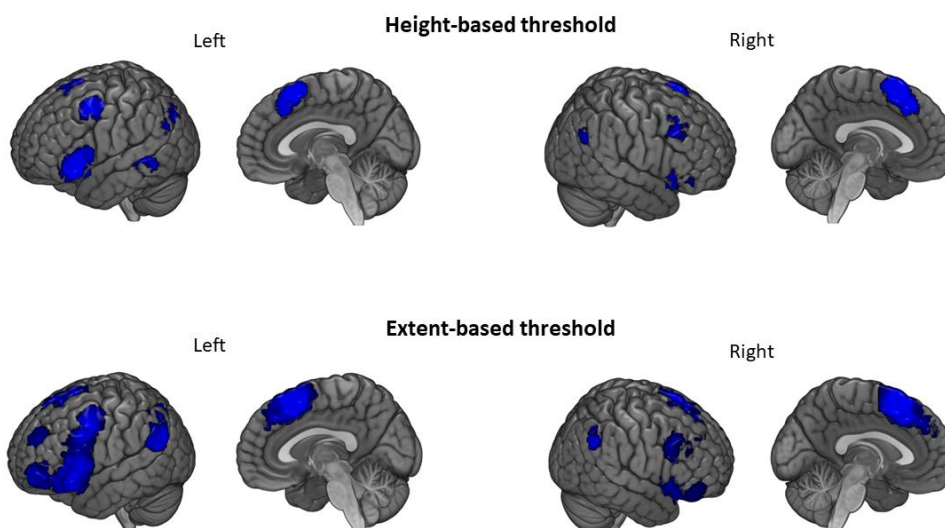
**Abbildung 6: Ergebnisse der KBK mit einer Faltungskugel von 10 mm Radius**



Hirnregionen mit einheitlicher Aktivierung während der kognitiven Belohnungskontrolle (KBK). Die Ergebnisse wurden für den Kontrast „KBK > Belohnung-Ausgangslage“ mittels der multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA)-Meta-Analyse mit einer Faltungssphäre von 10 mm Radius berechnet und sind signifikant für  $p < 0,05$  (sowohl Stärke- als auch Ausdehnung-basierter Schwellenwert).

Zur weiteren Kontrolle statistischer Parameter erstellten wir zusätzlich separate metaanalytische Ergebnis-Karten für KBK für einen Stärke- und Ausdehnung-basierter Schwellenwert (**Abbildung 7**). In den obigen Darstellungen waren diese Schwellenwerte jeweils verrechnet angegeben. Es zeigte sich dabei bis auf eine leicht verstärkte linkshemisphärische Aktivierung unter dem Ausdehnung-basierten Schwellenwert kein wesentlicher Unterschied.

**Abbildung 7: Separate metaanalytische Ergebnis-Karten für KBK für Stärke- und Ausdehnung-basierter Schwellenwert.**



Hirnregionen mit einheitlicher Aktivierung während der kognitiven Belohnungskontrolle (KBK). Die Ergebnisse wurden für den Kontrast „KBK > Belohnung-Ausgangslage“ mittels der multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA)-Meta-

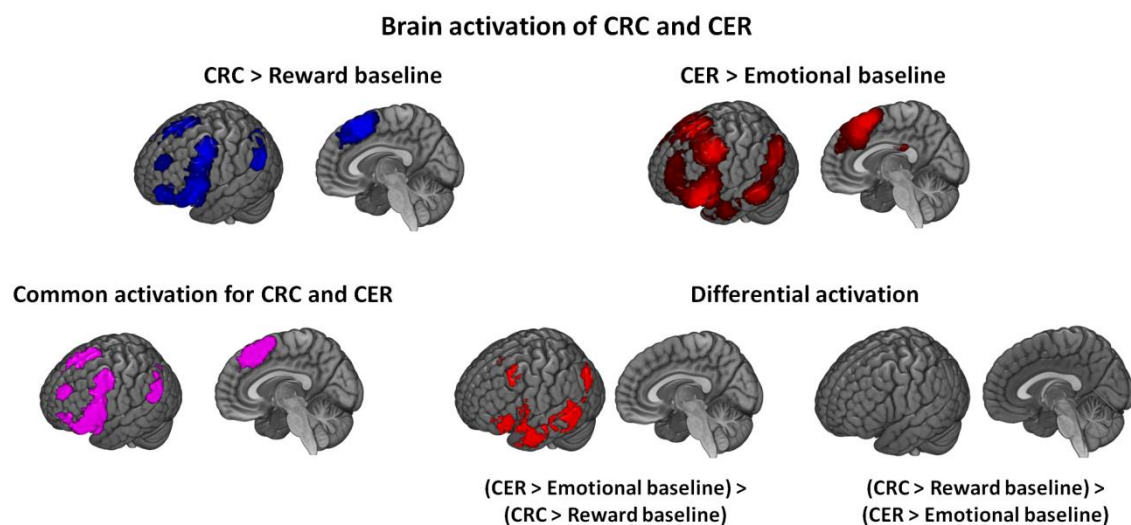
Analyse berechnet und sind signifikant für  $p < 0,05$  (Obere Zeile: Stärke-basierter Schwellenwert. Untere Zeile: Ausdehnung-basierter Schwellenwert).

## 5.2 Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Emotionsregulation (KER)

### Meta-Analyse der KER, kognitive Emotionsregulation > Emotion-Ausgangslage

Die Ergebnisse zeigten eine signifikant stärkere Aktivierung während KER im Vergleich zu der Emotion-Ausgangslage: insbesondere bilateral in dem dlPFC und dem vlPFC sowie dem SMA und dem prä-SMA (Tabelle 5, Abbildung 8). Weitere Cluster wurden in dem Gyrus temporalis (pars superior, medialis und inferior), dem Gyrus angularis, dem Gyrus cingularis (pars anterior und posterior), dem Gyrus praecentralis, dem Nucleus caudatus, dem Okzipitalkortex und dem Zerebellum lokalisiert.

**Abbildung 8: Kognitive Belohnungskontrolle und kognitive Emotionsregulation**



Obere Zeile:

Hirnregionen mit einheitlicher Aktivierung während kognitiver Belohnungskontrolle (KBK) und kognitiver Emotionsregulation (KER). Die Ergebnisse wurden mittels der multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA)-Meta-Analyse berechnet und sind signifikant für  $p < 0,05$  (sowohl Stärke- als auch Ausdehnung-basierter Schwellenwert).

Untere Zeile:

Links: Hirnregionen mit gemeinsamer Aktivierung während sowohl KBK als auch KER, berechnet durch Konjunktion der beiden einzelnen metaanalytischen Ergebnis-Karten ( $p < 0,005$ ).

Rechts: Hirnregionen, die einen Aktivierungsunterschied zwischen KER und KBK aufweisen. Die Ergebnisse wurden mittels der multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA)-Meta-Analyse berechnet und sind signifikant für  $p < 0,05$  (sowohl Stärke- als auch Ausdehnung-basierter Schwellenwert).

CRC, cognitive reward control = KBK, reward baseline = Belohnung-Ausgangslage

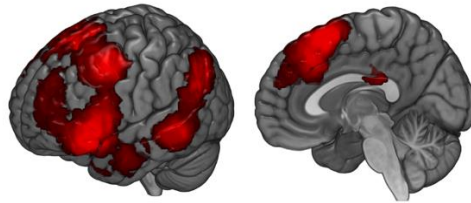
*CER, cognitive emotion regulation = KER, emotional baseline = Emotion-Ausgangslage*

*Common activation = gemeinsame Aktivierung,*

*Differential activation = Aktivierungsunterschied*

Um mögliche Verzerrungen zu prüfen, die das Stichprobenverfahren der KER-Meta-Analyse (vgl. 4.2.2, Abbildung 8 (KER) mit 22 Probanden) verursachen könnte, wiederholten wir die KER-Meta-Analyse mit allen 47 Studien und verglichen die Ergebnisse mit den ursprünglichen Ergebnissen (mittels Zufalls-Stichprobenerhebung) per  $\chi^2$ -test (Etkin et al., 2007). Die Ergebnisse mit allen 47 Studien waren den ursprünglichen Ergebnissen sehr ähnlich (**Abbildung 9**) und es gab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,97$ ).

**Abbildung 9: Ergebnisse der KER-Meta-Analyse mit allen 47 Studien**



*Hirnregionen mit einheitlicher Aktivierung während der kognitiven Emotionsregulation (KER). Die Ergebnisse wurden mittels der multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA)-Meta-Analyse mit allen 47 eingeschlossenen Studien berechnet und sind signifikant für  $p < 0,05$  (sowohl Stärke- als auch Ausdehnung-basierter Schwellenwert).*

### **5.3 Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation**

#### **5.3.1 Gemeinsames Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation.**

Um Hirnregionen zu prüfen, die sowohl bei KBK als auch bei KER aktiviert sind, führten wir eine Konjunktions-Analyse der Kontraste „KBK > Belohnung-Ausgangslage“ und „KER > Emotion-Ausgangslage“ durch. Wir stellten eine signifikante Überlappung in den folgenden Hirnregionen fest: bilateral in dem SMA, dem prä-SMA, dem dlPFC, dem vlPFC und der vorderen Inselrinde, sowie in dem linken Gyrus angularis und dem Gyrus temporalis superior (**Tabelle 6, Abbildung 8**).

### **5.3.2 Unterschied im Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation**

Ergänzend zur Konjunktions-Analyse haben wir auch Regionen mit erhöhter Aktivierung während KER im Vergleich zu KBK getestet (und umgekehrt).

#### **5.3.2.1 (Kognitive Emotionsregulation > Emotion-Ausgangslage) > (Kognitive Belohnungskontrolle > Belohnung-Ausgangslage).**

Wir ermittelten Cluster mit einer signifikant stärkeren Aktivierung während KER im Vergleich zu KBK im bilateren Gyrus angularis, im linken Gyrus temporalis (pars superior und medialis) und in Teilen des linken vIPFC und prä-SMA (**Tabelle 7, Abbildung 8**).

#### **5.3.2.2 (Kognitive Belohnungskontrolle > Belohnung-Ausgangslage) > (Kognitive Emotionsregulation > Emotion-Ausgangslage).**

Keine Hirnregion zeigte eine signifikant stärkere Aktivierung während KBK im Vergleich zu KER (**Tabelle 7, Abbildung 8**).

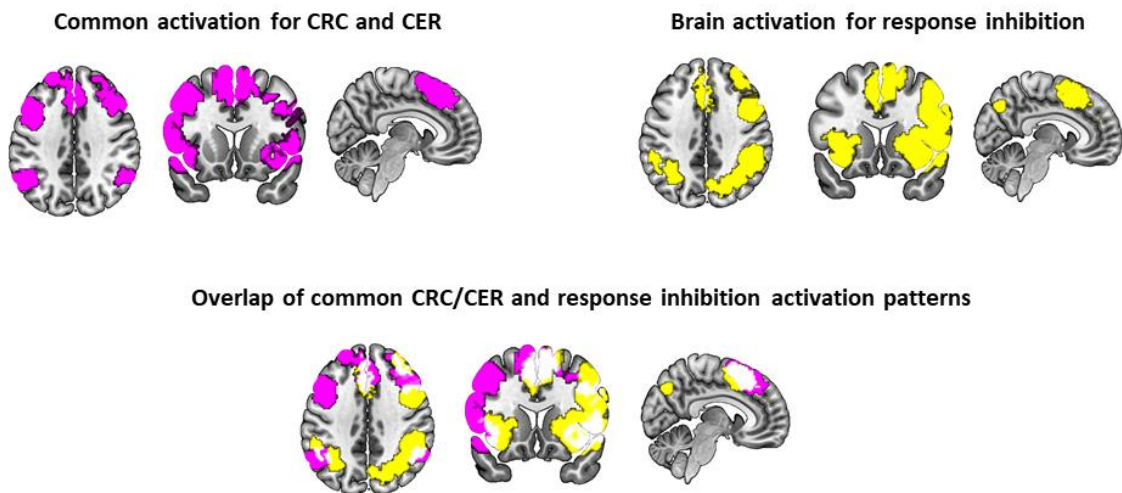
### **5.4 Post-hoc-Kontrollanalyse der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation**

Die Jackknife-Analysen zeigten, dass keine einzelne Studie für sich allein einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der individuellen Meta-Analysen (d. h. „KBK > Belohnung-Ausgangslage“ und „KER > Emotion-Ausgangslage“) oder der Kontrast-Meta-Analyse (d. h. „(KER > Emotion-Ausgangslage) > (KBK > Belohnung-Ausgangslage)“) hatte. Wir erhielten einen p-Wert  $\geq 0,78$  für jeden einzeln berechneten signifikanten Ergebnis-Cluster über alle Kontraste. Daher umfassen die berichteten Ergebnisse alle Studien. Weitere Post-hoc-Analysen ergaben keinen überproportionalen Einfluss der Variablen Geschlecht ( $p \geq 0,51$ ), Alter ( $p \geq 0,31$ ), Subtyp der kognitiven Kontrollstrategie ( $p \geq 0,44$ ), Reiztyp ( $p \geq 0,36$ ) und Glättungs-Kernel (smoothing kernel) ( $p \geq 0,47$ ).

## 5.5 Gemeinsame und unterschiedliche Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle/ kognitiven Emotionsregulation und der Antwortunterdrückung

Wir stellten mehrere Cluster fest, die eine einheitliche Aktivierung während der Antwortunterdrückung zeigten: diese umfassen rechtsseitig den vIPFC und den dlPFC, bilateral den Gyrus angularis und supramarginalis (jedoch vorwiegend in der rechten Hemisphäre), das SMA und das prä-SMA, die vordere Inselrinde und das Putamen (**Abbildung 10**). Das Hirnaktivierungsmuster der Antwortunterdrückung überlappt mit dem gemeinsamen KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster in dem SMA und dem prä-SMA, der vorderen Inselrinde sowie im Gyrus angularis und supramarginalis (**Abbildung 10**). Das Hirnaktivierungsmuster der Antwortunterdrückung zeigte jedoch eine Betonung der rechten Hemisphäre, während das gemeinsame KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster eher eine symmetrische Verteilung mit einer etwas stärkeren Aktivierung in der linken Hemisphäre zeigte. Die Aktivierung des rechten vIPFC, dlPFC, Gyrus angularis und supramarginalis war ausgeprägter während der Antwortunterdrückung, wohingegen der linke vIPFC und der linke dlPFC nur während KBK und KER aktiviert wurden.

**Abbildung 10: Hirnaktivierungsmuster der KBK/KER und der Antwortunterdrückung**



Obere Zeile:

Links: gemeinsames Hirnaktivierungsmuster der kognitiven Belohnungskontrolle (KBK) und der kognitiven Emotionsregulation (KER), violett dargestellt (siehe **Abbildung 8**).

Rechts: Hirnregionen mit einheitlicher Aktivierung während der Antwortunterdrückung (gelb). Die Ergebnisse wurden mittels der multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA)-Meta-Analyse und anschließender Konjunktion berechnet ( $p < 0,005$ ).

Untere Zeile:

visuelle Überlappung des gemeinsamen Hirnaktivierungsmusters von KBK (violett) und der Antwortunterdrückung (gelb). Die Überlappung ist weiß dargestellt.

CRC, cognitive reward control = KBK, CER, cognitive emotion regulation = KER, response inhibition = Antwortunterdrückung

Common activation = gemeinsame Aktivierung

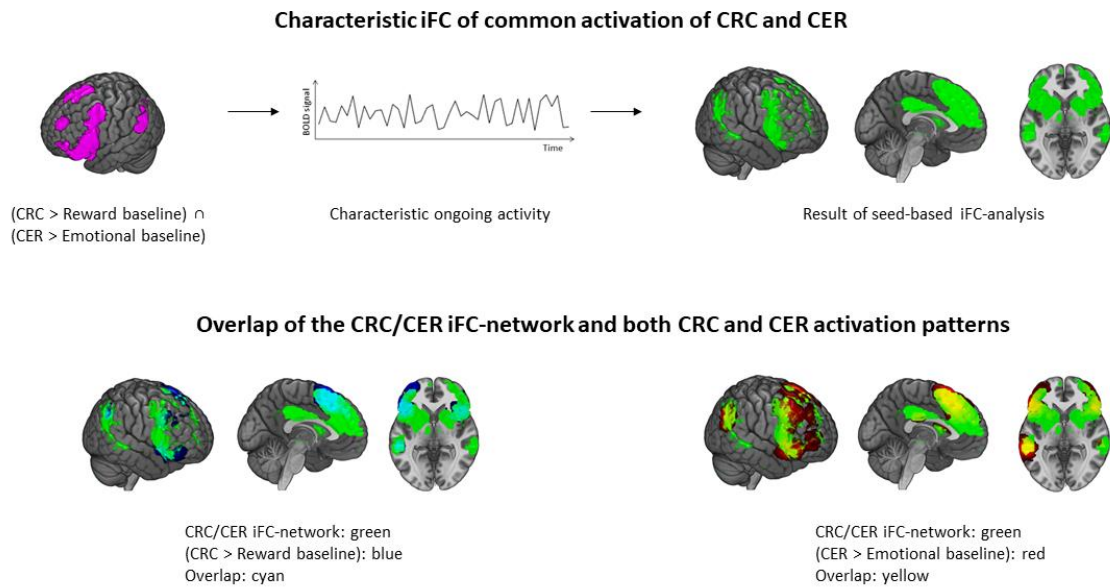
Overlap of common CRC/CER and response inhibition activation pattern = Überlappung des gemeinsamen Hirnaktivierungsmusters von KBK/KER und Antwortunterdrückung

Die Darstellung der axialen Schichten entspricht der Forschungs-Orientierung (im Gegensatz zur klinischen Orientierung), in der die rechte Bildseite der rechten Hirnhälfte entspricht (und vice versa).

## 5.6 Das intrinsische funktionelle Konnektivitäts-Netzwerk des gemeinsamen kognitiven Belohnungskontrolle-/ kognitiven Emotionsregulations-Hirnaktivierungsmuster

Die intrinsische funktionelle Konnektivität (iFK, im Ruhezustand gemessen) wurde als eine Region-basierte-iFK festgelegt. Hierfür wurden die kombinierten gemeinsamen KBK/KER-Aktivierungs-Cluster als Region-von-Interesse ausgewählt. Cluster mit signifikanter iFK ( $p < 0,05$  korrigiert für familienbezogenen Fehler, 50 Voxel) wurden bilateral in dem Striatum, dem vorderen Thalamus, der vorderen Inselrinde, dem Gyrus cingularis (pars anterior und posterior), dem dorso-medialen präfrontalen Kortex, dem dIPFC und dem vIPFC, dem prä-SMA, dem SMA, dem Gyrus angularis und supramarginalis, sowie dem Gyrus temporalis (pars superior und medialis) lokalisiert (**Abbildung 11**). Dieses iFK-Netzwerk umfasste sowohl das KBK- als auch das KER-Hirnaktivierungsmuster, obwohl einige Teile des KER-Hirnaktivierungsmusters in den vIPFC und den dIPFC umfassender waren als das iFK-Netzwerk (**Abbildung 11**).

## Abbildung 11: Intrinsisches funktionelles Konnektivitäts-Netzwerk des gemeinsamen KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster



### Obere Zeile:

Der gemittelte Zeitverlauf des gemeinsamen KBK/KER-Aktivierungs-Clusters (violett, siehe **Abbildung 8**) wurde für die rs-fMRT-Daten jedes Probanden einer unabhängigen Stichprobe von 80 gesunden Kontrollprobanden extrahiert. iFK (intrinsische funktionelle Konnektivität) wurde mit jedem Voxel im Gehirn mittels partieller Korrelation berechnet. Das ergebende Probanden-übergreifende Muster der signifikanten iFK mit dem gemeinsamen Aktivierungscluster ( $p < 0,05$  korrigiert für familienbezogene Fehler, 50 Voxel) ist grün dargestellt.

### Untere Zeile:

Visuelle Überlappung des gemeinsamen KBK/KER iFK-Netzwerks mit dem meta-analytischen Ergebnis-Cluster von KBK (**Abbildung 4**) und von KER (**Abbildung 8**) unter Anwendung der multilevel-kernel-density-Analyse ( $p < 0,05$ ).

characteristic iFC of common activation of CRC and CER = charakteristisches iFK der gemeinsamen Aktivierung von KBK und KER.

overlap of the CRC/CER iFC-network and both CRC and CER activation pattern = Überlappung des iFK-Netzwerks von KBK und KER mit dem Hirnaktivierungsmuster von KBK und KER



## 6 DISKUSSION

Die vorliegende Studie untersuchte folgenden Fragen:

1. Gibt es ein einheitliches Hirnaktivierungsmuster während der kognitiven Belohnungskontrolle (KBK) über verschiedene Reiztypen hinweg?
2. Wie ist die Kontrolle von motivationalen Zuständen, d. h. KBK, mit der Kontrolle von emotionalen Zuständen, d.h. KER, verknüpft? Gibt es ein gemeinsames Hirnaktivierungsmuster für kognitive Belohnungskontrolle (KBK) und kognitive Emotionsregulation (KER)?
3. Inwieweit besteht eine Verbindung zwischen dem gemeinsamen Hirnaktivierungsmuster von kognitiver Belohnungskontrolle (KBK)/kognitiver Emotionsregulation (KER) und dem Hirnaktivierungsmuster der Handlungskontrolle von kleinerer motivationaler/emotionaler Wertigkeit wie zum Beispiel der Antwortunterdrückung?
4. Stellt das gemeinsame Hirnaktivierungsmuster von kognitiver Belohnungskontrolle (KBK) und kognitiver Emotionsregulation (KER) ein permanentes intrinsisches Koaktivitäts-Netzwerk dar?

Wir sammelten fMRT-Studien für KBK, KER und Antwortunterdrückung und führten eine koordinaten-basierte Meta-Analyse gefolgt von einer Konjunktions- und Kontrast-Analyse durch. Diese Analysen wurden mit einer Region-basierten iFK-Analyse aus einem Datensatz aus unabhängigen rs-fMRT vervollständigt.

Wir kamen zu folgenden Ergebnissen:

1. Wir identifizierten ein einheitliches KBK-Hirnaktivierungsmuster über verschiedene Reiztypen vor allem bilateral in dem supplementär-motorischen Areal (SMA), dem prä-SMA, dem ventro-lateralen sowie dem dorso-lateralen präfrontalen Kortex.
2. Wir fanden heraus, dass dieses Hirnaktivierungsmuster weitgehend mit dem KER-Hirnaktivierungsmuster überlappt. Diese Verknüpfung zwischen KBK und KER unterstützt bestehende Konzepte, dass KER und KBK neurokognitive Mechanismen teilen, was die Erzeugung einer kognitiven Kontrolle von sowohl Belohnungen als auch von negativen Emotionen ermöglicht.
3. Das gemeinsame KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster überlappte mit dem Hirnaktivierungsmuster der Antwortunterdrückung in den supplementär-motorischen und prä-supplementär-motorischen Arealen, der Inselrinde und dem parietalen Kortex, unterschieden sich aber im dorso-lateralen und im ventro-lateralen präfrontalen Kortex. Die Überlappungen waren hierbei eher symmetrisch, die Unterschiede zugunsten der Antwortunterdrückung eher rechtshemisphärisch lokalisiert. Diese differenzierte Hirnaktivierung zwischen

Antwortunterdrückung und KBK/KER deutet auf gemeinsame und unterschiedliche Prozesse für die Kontrolle von Reizen mit unterschiedlicher affektiver Wertigkeit hin.

4. Das gemeinsame KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster definierte ein iFK-Netzwerk unter Ruhebedingungen, das das KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster während Aufgabendurchführung in Teilen umfasste. Dies weist auf das intrinsische Netzwerkmerkmal von KBK/KER-Mustern sowie den gemeinsamen Mechanismus der motivationalen und emotionalen Kontrolle hin. Wir schlagen vor, dass die Modell-basierte Entscheidungsfindung ein Kandidat für einen derartigen gemeinsamen Mechanismus sein könnte und werden dies weiter unten im Text im Detail erörtern.

### **6.1 Einheitliche Hirnaktivierungen über verschiedene Reiztypen während kognitiver Belohnungskontrolle**

Die KBK-Meta-Analyse zeigte, dass die Hirnregionen bilateral in dem SMA, dem prä-SMA, dem vIPFC, dem dlPFC, der vorderen Inselrinde und dem Gyrus angularis einheitlich stärker während KBK aktiviert waren im Vergleich zur Belohnung-Ausgangslage (**Abbildung 4**).

Nach unserem Wissen ist dies die erste koordinaten-basierte Meta-Analyse von fMRT-Studien im Bereich der KBK, die Studien über verschiedene Reiztypen untersuchte.

Wir beschränkten die eingeschlossene Literatur auf Studien mit Paradigmen, bei denen die Probanden Bilder bzw. Videos von belohnenden Reizen sahen und sie deren Verlangen nach jenen Reizen gemäß der KBK-Bedingung kontrollieren mussten (Brody et al., 2007; Kelley et al., 2015; Kober et al., 2010). Um methodische Inkonsistenzen zu vermeiden, wurden andere Paradigmen, die zum Beispiel die Erschöpfung von selbstregulatorischen Ressourcen (Wagner et al., 2013) umfassten, nicht berücksichtigt.

Wir berücksichtigten den größtmöglichen Anteil der bestehenden Literatur, indem wir Studien mit einem breiten Spektrum an belohnenden Reizen einschlossen, wie zum Beispiel Geld, Nahrung, Sex oder Zigaretten. Um sicherzustellen, dass kein spezifischer Reiz (z. B. Nahrungsbilder) einen überproportionalen Einfluss auf die Ergebnisse hatte, führten wir eine Post-hoc-Analyse durch ohne signifikanten Effekt eines bestimmten Reiztyps auf das Gesamtergebnis. Weitere Kontrollanalysen konnten keinen Nachweis liefern, dass ein signifikanter Einfluss einer einzelnen Studie auf die Ergebnisse aufgetreten war. Ebenso war für die Faktoren Alter, Geschlecht, Subtyp der kognitiven Kontrollstrategie oder Größe des Glättungs-Kernels ein solcher Einfluss nicht nachweisbar.

Unsere Ergebnisse unterstützen aktuelle Theorien und das qualitative Review von Kelley et al., die die Hypothese aufstellten, dass der laterale PFC, der ventro-mediale PFC und der Gyrus

cinguli (pars anterior) wesentlich für Selbstregulation sind – in unserem Fall repräsentiert durch KBK (Kelley et al., 2015). Wir konnten eine einheitliche Aktivierung in den lateralen präfrontalen Kortices unter KBK bestätigen, jedoch beobachteten wir keine stabile Aktivierung in dem ventro-medialen präfrontalen Kortex und dem Gyrus cinguli (pars anterior). Es wird angenommen, dass der laterale präfrontale Kortex mehr an kognitiven Aspekten der Selbstregulation (z. B. Planung) beteiligt ist. Die Aktivierung des ventro-medialen PFC könnte dagegen eher die unerwünschten Konsequenzen nach exzessivem Verhalten (Kelley et al., 2015) widerspiegeln. Da wir uns auf Studien beschränkten, die auf den Paradigmen der *kognitiven* Belohnungskontrolle basierten, scheinen unsere Ergebnisse im Einklang mit diesen Annahmen zu sein.

Darüber hinaus stellen unsere Ergebnisse eine Ergänzung zur Meta-Analyse von Han et al. dar, die eine einheitliche Aktivierung in SMA, prä-SMA, lateralen PFC, Inselrinde, und parietalen Kortices während der diätetischen Selbstkontrolle zeigten (Han et al., 2018). Wir schlossen weitere Reize wie Zigaretten und erotische Bilder ein, und beobachteten ein ähnliches Muster, jedoch in ausgedehnterem Maße im lateralen PFC. Dies legt nahe, dass das Hirnaktivierungsmuster, das für die Nahrungs-Kontrolle maßgeblich ist, sich innerhalb des von uns identifizierten, insgesamt etwas umfassenderen Hirnaktivierungsmusters der allgemeinen kognitiven Kontrolle hedonischer Reize befindet.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, dass während KBK das SMA, das prä-SMA und die lateralen frontoparietalen Kortices konsistent über ein breites Spektrum an belohnenden Reizen hinweg aktiviert sind.

## **6.2 Gemeinsame Hirnaktivierung bei der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation**

Durch das Zusammenführen der Ergebnisse aus der KBK- und der KER-Meta-Analyse konnten wir aufzeigen, dass die Hirnaktivierungsmuster von KBK und KER bilateral in dem SMA, dem prä-SMA, dem dIPFC und dem vIPFC, sowie in der Inselrinde und den parietalen und temporalen Kortices konvergieren (**Abbildung 8**).

Diese Ergebnisse setzen sich aus mehreren Einzelergebnissen zusammen:

i) Eine einheitliche Aktivierung während KER bezog die bilateralen vIPFC, dIPFC, SMA, prä-SMA, Gyrus cingularis, temporalen, parietalen und die subkortikalen Hirnregionen ein (**Abbildung 8**). Diese Ergebnisse bestätigen beinahe genau die Ergebnisse aus mehreren vorherigen Meta-Analysen von Studien über Neubewertung (in der englischen Literatur als „reappraisal“ bezeichnet), die eine Aktivierung in dem dIPFC, dem vIPFC, dem SMA, dem prä-SMA, den

temporalen und parietalen Kortices hervorhoben (Buhle et al., 2014; Kohn et al., 2014; Langner et al., 2018; Morawetz et al., 2017b). Dies bestätigt die Verlässlichkeit unseres metaanalytischen Ansatzes. Ferner zeigten die Post-hoc-Analysen, dass unsere Ergebnisse nicht durch einzelne Studien, Alter, Geschlecht oder Emotionsregulationsstrategien beeinträchtigt wurden.

ii) Wir verknüpften KBK- und KER-Aktivierung mittels Konjunktions-Analyse. Diese Analyse zeigte ein gemeinsames multiregionales Hirnaktivierungsmuster bilateral in dem SMA, dem prä-SMA, dem dlPFC, dem vlPFC sowie in der vorderen Inselrinde, im linken Gyrus angularis und im Gyrus temporalis superior (**Abbildung 8**). Um den Unterschied der Studienanzahlen (22 KBK-Studien vs. 47 KER-Studien) auszugleichen, wählten wir für die Konjunktions-Analyse eine zufällige Stichprobe aus KER-Studien aus, was als ein gültiges Vorgehen in Meta-Analysen angesehen wird (vgl. 4.2.2) (Crossley et al., 2014; Sha et al., 2018).

Während KBK das Annäherungsverhalten gegenüber belohnenden Reize reguliert, reguliert KER das Vermeidungsverhalten bezüglich aversiven Reizen (Corr et al., 2012). Dieses Modell deutet auf überlappende Mechanismen und ergänzende Hirnaktivierungsmuster hin. Gemäß Emotionsbewertungsmodellen (auf Englisch „appraisal models“ genannt) (Gross et al., 2011) gehen negative Emotionen aus der Einschätzung eines aversiven Reizes hervor, die dann zu einer bestimmten Reaktion führt, bei aversiven Reizen Vermeidungsverhalten. Während der kognitiven Regulation negativer Emotionen (KER) wird die Emotion an sich das Bewertungsobjekt, welches z.B. mittels kognitiver Neubewertung eingeschätzt wird. (Etkin et al., 2015; Gross et al., 2011). Genauso wie aversive Reize können auch belohnende Reize eingeschätzt werden, was statt zu einem Vermeidungsverhalten zu einem Verlangens- und Annäherungsverhalten führt. Während der kognitiven Belohnungskontrolle (KBK) wird das Verlangen das Subjekt der kognitiven Bewertung und Modulation. Somit ist KBK mechanistisch gesehen der KER sehr ähnlich, da beide mit einer kognitiven Neubewertung verbunden sind (entweder einer negativen Emotion oder eines Verlangens nach belohnenden Reizen).

Um diesen Gedankenweg der kognitiven Mechanismen der Neubewertung zu vertiefen, wurde unlängst eine Theorie aufgestellt, die mit unserer Idee einer gemeinsamen Aktivierung von KER und KBK übereinstimmt. Diese Theorie beinhaltet einen gemeinsamen Modell-basierten Kontrollmechanismus für KER und für belohnungsbezogene Entscheidungsfindungen wie zum Beispiel bei KBK (Etkin et al., 2015). Etkin et al. schlugen vor, dass insbesondere vlPFC, dlPFC, SMA und prä-SMA zentral an der KER beteiligt sind, da diese Hirnregionen typischerweise an der belohnungsbezogenen Modell-basierten Entscheidungsfindung mitwirken. Die Überlappung der von uns beobachteten und von Etkin et al. vorgeschlagenen gemeinsamen Aktivierungen

zwischen KER und KBK mit seinen Auswirkungen auf die zugrunde liegenden Modell-basierten Kontrollmechanismen wird im Detail unten unter Punkt 6.4 ausgeführt.

iii) Als wir die Hirnaktivierungsmuster auf Unterschiede zwischen KBK und KER untersuchten, fanden wir heraus, dass KER im Vergleich zu KBK ein ausgedehnteres Hirnaktivierungsmuster im bilateralen Gyrus angularis, im linken Gyrus temporalis (pars superior und medialis) und in Teilen des linken vIPFC und prä-SMA hervorrief (**Abbildung 8**). Dahingegen zeigte KBK (für sich allein) in keinem Hirnareal ein signifikant ausgedehnteres Hirnaktivierungsmuster als KER. Die Tatsache, dass sich das ausgedehntere Hirnaktivierungsmuster bei KER vorwiegend in linksseitigen kortikalen Hirnregionen befindet, die vor allem bei Sprachfunktionen beteiligt sind (Knecht et al., 2000), deutet auf eine mögliche Assoziation zwischen Sprachfunktionen und KER-Neubewertung hin. Die KER-Neubewertung beinhaltet die Reinterpretation eines Reizes und einer Situation, die oft auf sprachlich basierten Neuformulierungen fußt (z. B. „dieser Reiz ist nicht echt, nur Teil eines Experiments“). Somit könnte KER verhältnismäßig mehr sprachrelevante Hirnregionen in Anspruch nehmen als KBK (Ochsner et al., 2012).

Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse behandelte eine ähnliche Fragestellung: Überlappen KER-Hirnaktivierungsmuster mit denen der kognitiven Handlungskontrolle (diese beinhaltet unterschiedliche Paradigmen wie die Antwortunterdrückung, den Antwortkonflikt („response conflict“) oder den Aufgabenwechsel („task switching“)) (Langner et al., 2018)? Es ist wichtig anzumerken, dass Langner et al. keine KBK-Studien in ihre Analyse einschlossen und damit eine andere Fragestellung untersucht wurde. Sie entdeckten Aktivierungsüberlappungen zwischen KER und kognitiver Handlungskontrolle in prä-SMA, in vIPFC, in der Inselrinde und im Übergangsbereich zwischen Temporal- und Parietallappen, aber eher ausgedehntere Aktivierungsunterschiede in präfrontalen und parietalen Kortices. Unsere Ergebnisse wichen hiervon etwas ab. Die Aktivierungsüberlappungen zwischen KBK und KER waren ausgeprägter als die zwischen KER und kognitiver Handlungskontrolle. Dagegen waren die Aktivierungsunterschiede zwischen KER und KBK geringer als die Aktivierungsunterschiede zwischen KER und der kognitiven Handlungskontrolle. Allerdings zeigten Langners et al. Ergebnisse im Vergleich mit unseren auch eine insgesamt ausgedehntere Aktivierung während KER.

Zusammengefasst deutet die größere Überlappung zwischen KER und KBK verglichen mit KER und der kognitiven Handlungskontrolle darauf hin, dass Hirnaktivierungsmuster der Kontrolle motivationaler und emotionaler Zustände einander ähnlicher sind als die Hirnaktivierungsmuster der Kontrolle der Zustände mit kleinerer affektiver Wertigkeit (wie in der kognitive Handlungskontrolle).

### 6.3 Differenzierte Hirnaktivierung zwischen Antwortunterdrückung und der gemeinsamen Aktivierung von KBK und KER

Um auf Basis dieser Überlegungen zu untersuchen, ob unsere Ergebnisse der gemeinsamen Kontrolle spezifisch für KBK und KER sind oder diese eher ein generelles Muster kognitiver Kontrolle der Reaktion auf Reize mit oder ohne affektive Wertigkeit widerspiegeln, analysierten wir Hirnaktivierungen während der Handlungskontrolle mit kleinerer affektiver Wertigkeit als bei den motivationalen und emotionalen Zuständen der KBK und KER. Insbesondere führten wir eine weitere Meta-Analyse von Studien über Antwortunterdrückung durch, in denen Handlungen als Antwort auf bestimmte Reize unterdrückt oder gehemmt werden. Wir fanden eine einheitliche Aktivierung während der Antwortunterdrückung im rechten vIPFC und dIPFC, in weitestgehend rechtshemisphärischen parietalen Hirnrinden und bilateral in dem SMA, dem prä-SMA, der vorderen Inselrinde und dem Putamen (**Abbildung 10**). Dieses Hirnaktivierungsmuster überlappte teilweise mit dem gemeinsamen Aktivierungsmuster der KBK und KER.

Jedoch befand sich das Hirnaktivierungsmuster der Antwortunterdrückung interessanterweise schwerpunktmäßig in der rechten Hemisphäre (insbesondere in den rechten vIPFC, dIPFC und parietalen Kortices), während das gemeinsame Hirnaktivierungsmuster der KER und KBK eine etwas stärkere Hirnaktivität in der linken Hemisphäre (insbesondere in den linken vIPFC und dIPFC) aufwies.

Eine Auslegung dieser unterschiedlichen hemisphärischen Schwerpunkte könnte sein, dass die Umfeld-fixierte Antwortunterdrückung rechts-zentrierte ventrale Aufmerksamkeitsnetzwerke (Corbetta et al., 2000; Corbetta et al., 2008; Fox et al., 2006) in Anspruch nimmt und dabei Neu-Orientierungsaufgaben dient, während die kognitive Regulation motivationaler und emotionaler Zustände sich eher auf bilaterale frontoparietale Kortices stützt (Etkin et al., 2015; Kelley et al., 2015). Dies stimmt mit den Ergebnissen von Brandl et al. überein, die herausfanden, dass die Kontrolle der Zustände mit hoher emotionaler Wertigkeit mit erhöhter Interaktion verschiedener Netzwerke mit Schwerpunkt in präfrontalen Kortices einhergeht (Brandl et al., 2018).

Zusammengefasst überlappte das gemeinsame Hirnaktivierungsmuster der KBK und KER teilweise mit dem Hirnaktivierungsmuster der Handlungskontrolle mit kleinerer motivationaler/emotionaler Wertigkeit, der Aktivierungsunterschied jedoch deutet auf die Spezifität der Kontrolle der Zustände mit affektiver Wertigkeit hin.

#### 6.4 Intrinsisches Koaktivitäts-Netzwerk der kognitiven Belohnungskontrolle und der kognitiven Emotionsregulation

Um zu beantworten, ob das gemeinsame Hirnaktivierungsmuster der KER und KBK ein permanent aktives intrinsisches Koaktivitäts-Netzwerk (die Hirnaktivität im Ruhezustand repräsentierend) darstellt, ergänzten wir die Meta-Analyse um eine Region-basierten iFK-Analyse, in welcher das gemeinsame Aktivierungsmuster von KBK und KER als „Region-von-Interesse“ eingesetzt wurde. Das auf diese Weise erhaltene iFK-Netzwerk umfasst bilaterale SMA, prä-SMA, dIPFC, vIPFC, Striatum, Thalamus sowie insulare, cingulare, parietale und temporale Kortices (**Abbildung 11**). Es umfasst das vollständige KBK-Hirnaktivierungsmuster und den größten Teil des KER-Hirnaktivierungsmusters. Außerdem war das erhaltene iFK-Netzwerk nur leicht größer als das gemeinsame KBK/KER- Hirnaktivierungsmuster, das sich vor allem in frontoparietalen Kortices nachweisen lassen konnte. Dies bedeutet, dass das KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster auch im Ruhezustand aktiv ist und dem aufgabenabhängigen Aktivierungszustand wesentlich ähnelt.

Diese Beobachtungen beschreiben allgemein gesagt, dass eine organisierte kontinuierliche Hirnaktivität sowohl früher erfolgte kognitive Aufgaben-Aktivierungen widerspiegelt als auch die Grundlage für zukünftige Aufgaben-Aktivierungen bildet (Berkes et al., 2011; Cole et al., 2016; Rosenberg et al., 2016; Smith et al., 2009; Tavor et al., 2016). Die Vermutung liegt nahe, dass die untersuchten Probanden KBK- und KER-Strategien oftmals in ihrem Leben angewandt hatten mit einer konsekutiven Prägung ihrer intrinsischen Gehirnarchitektur – ausgedrückt in der Form eines räumlich umschriebenen intrinsischen Koaktivitäts-Netzwerks. Zukünftige Studien sind erforderlich, um herauszufinden, ob spezifische intrinsische domainen-übergreifende Aufgaben-Netzwerke den KBK- und KER-Aufgaben-Aktivierungen zugrunde liegen und diese formen. Möglicherweise geschieht dies durch frontoparietale und cingulo-operculare Aufgabenkontroll-Netzwerke, Default-Mode-Netzwerke und ventrale Aufmerksamkeits-Netzwerke (Kelley et al., 2015; Power et al., 2011).

Diese Ergebnisse legen in der Zusammenschau nahe, dass das identifizierte KER/KBK-Hirnaktivierungsmuster in Form eines intrinsischen Koaktivitäts-Netzwerks in der intrinsischen Organisation der Hirnaktivität dauerhaft präsent ist.

## **6.5 Modell-basierte Mechanismen als möglicher gemeinsamer Mechanismus für kognitive Emotionsregulation und kognitive Belohnungskontrolle**

Unser Untersuchungsergebnis hinsichtlich der geteilten neuronalen Korrelaten von KBK und KER stimmen mit dem Konzept eines gemeinsamen neurokognitiven Mechanismus überein. Ein solcher geteilter Mechanismus ist möglicherweise die Modell-basierte Kontrolle: Etkin et al. haben unlängst ein empirisch gestütztes Konzept von Belohnungs-basiertem Lernen auf die Emotionsregulation übertragen. Dieses legt nahe, dass sowohl KER als auch KBK auf Modell-basierten Kontrollstrategien basieren (Etkin et al., 2015). Dieser Denkansatz liefert einen vereinheitlichenden Arbeitsrahmen für die Erforschung von KER und KBK, der sogar für weitere andere Vorgänge der kognitiven Kontrolle/Selbstregulation angewendet werden könnte, wie zum Beispiel die kognitive Aufgabenkontrolle. Bei Vorgängen der Modell-basierten belohnungsabhängigen Entscheidungsfindung wie KBK, werden Entscheidungen hinsichtlich der Handlungswahl durch interne Modelle gesteuert, die Informationen über Reizwert, Rahmenbedingungen, kurz- und langfristige Ziele usw. berücksichtigen (Daw et al., 2005; Dolan et al., 2013). In diesem Sinne werden bei der KER Entscheidungen über die auszuwählende emotionsregulatorische Handlung, um einen gewünschten Gemütsstatus zu erreichen, möglicherweise durch solch ein kognitives Modell gesteuert (Etkin et al., 2015).

Beide Modell-basierten Kontrollstrategien beziehen also Handlungsentscheidungen mit ein, welche entweder den emotionalen Zustand oder das Verlangen nach dem Konsum belohnender Reize verändern. Unsere Daten unterstützen diese Theorien durch den Nachweis gemeinsamer neuronaler Korrelate von KBK und KER, denen möglicherweise gemeinsame Mechanismen unterliegen, die auf der Modell-basierten Entscheidungsfindung beruhen.

Vermutlich können diese Ergebnisse auch auf andere Bereiche der Modell-basierten kognitiven Kontrolle erweitert werden, wie z. B. Aufgabenwechsel (Braver et al., 2003; Sohn et al., 2000). Koordinaten-basierte Meta-Analysen von Aufgabenwechsel zeigten ein einheitliches domainen-übergreifendes frontoparietales Hirnaktivierungsmuster (Derrfuss et al., 2005; Kim et al., 2012). Außerdem beobachtete eine weitere Meta-Analyse gemeinsame Aktivierung in frontoparietalen Kortices über verschiedene Aufgabenbereiche der kognitiven Kontrolle (Niendam et al., 2012). Dieses deutet auf gemeinsame neuronale Korrelate und Mechanismen für KER, KBK und andere Vorgänge der kognitiven Kontrolle hin. Weitere Studien und Meta-Analysen sind erforderlich, um dieser Frage nachzugehen.



Zusammengefasst zeigt die vorliegende Arbeit auf, dass gemeinsame neuronale Korrelate von KER und KBK existieren und dies Anhalte für gemeinsame zugrunde liegende Mechanismen liefern, die möglicherweise im Rahmen der Modell-basierten Entscheidungsfindung zu sehen sind. Allerdings kann unsere Meta-Analyse diese Frage nicht endgültig klären, da die meisten eingeschlossenen Studien keine Aufgabenparadigmen durchführten, die üblicherweise in Entscheidungsfindungsstudien angewandt werden. Es könnte beispielsweise auch die Modell-freie Entscheidungsfindung in gewissem Maße der kognitiven Kontrolle belohnender Reize zugrunde liegen. Weitere Studien sind erforderlich, um dieses Problem durch den Vergleich von KER- und KBK-Entscheidungsfindungsmechanismen mit Hilfe geeigneter Aufgabenparadigmen zu klären.

## 7 ZUSAMMENFASSUNG

### Hintergrund und Hypothese

Die kognitive Belohnungskontrolle (KBK) ist die kognitive Regulation des Verlangens nach belohnenden Reizen (z. B. Nahrung, Sex oder Drogen). Etliche Studien zur funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) haben die neuronalen Korrelate der KBK untersucht, jedoch konnte bisher kein einheitliches Hirnaktivierungsmuster über verschiedene Reiztypen erkannt werden. Wir stellten die Hypothese auf, dass ein einheitliches Hirnaktivierungsmuster für KBK über verschiedene Reiztypen existiert. Neben dem Verlangen nach einem belohnenden Reiz (KBK) kann auch eine emotionale Reaktion gegenüber aversiven Reizen kognitiv kontrolliert werden. Dies bezeichnet man als kognitive Emotionsregulation (KER) und beschreibt eine kognitive Strategie, mit der die Bedeutung eines emotionalen Reizes moduliert wird, um dessen affektive Auswirkung zu verändern. Unsere zweite Arbeitshypothese lautete, dass die Mechanismen und neuronalen Korrelate der KER denen der KBK ähneln. Weiterhin untersuchten wir, ob unsere Ergebnisse der gemeinsamen Kontrolle spezifisch für KBK und KER sind, und ob die gemeinsame Aktivierung von KBK und KER ein permanentes intrinsisches Koaktivitäts-Netzwerk darstellt.

### Methodik

Wir sammelten fMRT-Studien für KBK (insgesamt 22 Studien) und KER (insgesamt 47 Studien) und führten eine koordinaten-basierte Meta-Analyse mittels multilevel-kernel-density-Analyse (MKDA) durch. Die Ergebnisse der Meta-Analyse wurden anschließend für eine Konjunktions- und Kontrast-Analyse verwendet, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Hirnaktivierungsmuster für KBK und KER zu untersuchen. Weiterhin wurde eine Post-hoc-Kontrollanalyse durchgeführt, um überproportionale Einflüsse einzelner Studien und unterschiedlicher Variablen auf die Ergebnisse zu untersuchen. Zur Ermittlung der Spezifität des gemeinsamen KBK/KER-Hirnaktivierungsmusters führten wir eine weitere Meta-Analyse (mit anschließender Konjunktions- und Kontrast-Analyse) über Studien der Antwortunterdrückung durch (insgesamt 50 Studien), in denen Reize mit kleinerer affektiver Wertigkeit als diejenigen aus KBK- und KER-Studien untersucht wurden. Zuletzt führten wir hinsichtlich der Fragestellung, ob das gemeinsame KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster ein permanentes intrinsisches Koaktivitäts-Netzwerk darstellt, eine Regionen-basierte intrinsische funktionelle Konnektivitätsanalyse (iFK) durch. Wir verwendeten Ruhezustand-fMRT-Daten aus einem unabhängigen Datensatz von 80 gesunden Probanden und definierten das gemeinsame KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster als Region-von-Interesse.

## **Ergebnisse**

- 1) Wir fanden ein einheitliches KBK-Hirnaktivierungsmuster über verschiedene Reiztypen vor allem in dem (prä-) supplementär-motorischen Areal (SMA) und in den dorso-lateralen (dIPFC) und ventro-lateralen (vIPFC) präfrontalen Kortices. Die Post-hoc-Analyse zeigte, dass keine einzelne Studie oder weitere Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Subtyp der kognitiven Kontrollstrategie die Ergebnisse signifikant beeinflusst hatten.
- 2) Das KBK-Hirnaktivierungsmuster überlappte weitgehend mit dem KER-Hirnaktivierungsmuster, mit Ausnahme der linksseitigen lateralen temporalen und bilateralen parietalen Kortices sowie Teile der linksseitigen vIPFC und prä-SMA, deren Aktivierung während der KER ausgeprägter war.
- 3) Dieses gemeinsame KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster überlappte teilweise mit der Aktivierung während der Antwortunterdrückung in den (prä-)SMA, der vorderen Inselrinde sowie den parietalen Kortices, unterschieden sich aber in den dIPFC und vIPFC. Jedoch konnte eine rechtsseitige Betonung des Antwortunterdrückung-Hirnaktivierungsmusters beobachtet werden, während das KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster eher symmetrisch mit allenfalls leichter linksseitiger Betonung lokalisiert war.
- 4) Darüber hinaus ist das gemeinsame KBK/KER-Hirnaktivierungsmuster Teil eines iFK-Netzwerk im Ruhezustand, d.h. ohne spezifische KBK/KER-Aufgabe.

## **Diskussion**

Die Daten des gemeinsamen KBK/KER-Hirnaktivierungsmusters deuten auf einen gemeinsamen Mechanismus für die kognitive Kontrolle motivationaler und emotionaler Reize hin. Als möglichen gemeinsamen Mechanismus für KBK und KER postulieren wir das Konzept der Modell-basierten Entscheidungsfindung (Etkin et al., 2015). Zukünftige Studien mit typischen Entscheidungsfindungs-Aufgaben werden nötig sein, um diese Frage zu adressieren, da die meisten der in unseren eingeschlossenen Studien keine derartigen Aufgaben verwendet haben. Die Aktivierungsdifferenz zwischen Antwortunterdrückung und KBK/KER zeigt zudem die Spezifität der Kontrolle der Zustände mit größerer affektiver Wertigkeit. Das nachgewiesene iFK-Netzwerk des gemeinsamen KBK/KER-Hirnaktivierungsmusters beschreibt, dass eine organisierte kontinuierliche Hirnaktivität für KBK/KER vorhanden ist. Zukünftige Studien sind erforderlich, um zu untersuchen, ob das KBK/KER-Ruhenetzwerk Teil spezifischer intrinsischer domainen-übergreifender Aufgaben-Netzwerke ist.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

- Altshuler, L. L., Bookheimer, S. Y., Townsend, J., Proenza, M. A., Eisenberger, N., Sabb, F., . . . Cohen, M. S. (2005). Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, *58*(10), 763-769. doi:10.1016/j.biopsych.2005.09.012
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci*, *26*(9), 2424-2433. doi:10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006
- Asahi, S., Okamoto, Y., Okada, G., Yamawaki, S., & Yokota, N. (2004). Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *254*(4), 245-251. doi:10.1007/s00406-004-0488-z
- Beck, A. T. (2005). The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective. *Archives of general psychiatry*, *62*(9), 953-959.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *360*(1457), 1001-1013.
- Belden, A. C., Luby, J. L., Pagliaccio, D., & Barch, D. M. (2014). Neural activation associated with the cognitive emotion regulation of sadness in healthy children. *Developmental cognitive neuroscience*, *9*, 136-147.
- Bellgrove, M. A., Hester, R., & Garavan, H. (2004). The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia*, *42*(14), 1910-1916. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.007
- Berkes, P., Orbán, G., Lengyel, M., & Fiser, J. (2011). Spontaneous cortical activity reveals hallmarks of an optimal internal model of the environment. *Science*, *331*(6013), 83-87.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, *34*(4), 537-541. doi:10.1002/mrm.1910340409
- Boehler, C. N., Appelbaum, L. G., Krebs, R. M., Hopf, J. M., & Woldorff, M. G. (2010). Pinning down response inhibition in the brain--conjunction analyses of the Stop-signal task. *Neuroimage*, *52*(4), 1621-1632. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.276
- Booth, J. R., Burman, D. D., Meyer, J. R., Lei, Z., Trommer, B. L., Davenport, N. D., . . . Mesulam, M. M. (2003). Neural development of selective attention and response inhibition. *Neuroimage*, *20*(2), 737-751. doi:10.1016/s1053-8119(03)00404-x
- Bos, D. J., Ajodan, E. L., Silverman, M. R., Dyke, J. P., Durston, S., Power, J. D., & Jones, R. M. (2017). Neural correlates of preferred activities: development of an interest-specific go/nogo task. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *12*(12), 1890-1901. doi:10.1093/scan/nsx127
- Brandl, F., Mulej Bratec, S., Xie, X., Wohlschläger, A. M., Riedl, V., Meng, C., & Sorg, C. (2018). Increased global interaction across functional brain modules during cognitive emotion regulation. *Cerebral cortex*, *28*(9), 3082-3094.
- Braunstein, L. M., Gross, J. J., & Ochsner, K. N. (2017). Explicit and implicit emotion regulation: a multi-level framework. *Social cognitive and affective neuroscience*, *12*(10), 1545-1557.
- Braver, T. S., Reynolds, J. R., & Donaldson, D. I. (2003). Neural mechanisms of transient and sustained cognitive control during task switching. *Neuron*, *39*(4), 713-726.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Olmstead, R. E., Jou, J., Tiongson, E., Allen, V., . . . Tiffany, S. T. (2007). Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure. *Biological psychiatry*, *62*(6), 642-651.

- Brown, B. K., Murrell, J., Karne, H., & Anand, A. (2017). The effects of DAT1 genotype on fMRI activation in an emotional go/no-go task. *Brain Imaging Behav*, *11*(1), 185-193. doi:10.1007/s11682-016-9516-7
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., & Yeo, B. T. (2013). Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nature neuroscience*, *16*(7), 832-837.
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., . . . Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, *24*(11), 2981-2990. doi:10.1093/cercor/bht154
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews neuroscience*, *10*(3), 186-198.
- Cai, W., & Leung, H. C. (2009). Cortical activity during manual response inhibition guided by color and orientation cues. *Brain Res*, *1261*, 20-28. doi:10.1016/j.brainres.2008.12.073
- Cai, W., & Leung, H. C. (2011). Rule-guided executive control of response inhibition: functional topography of the inferior frontal cortex. *PLoS One*, *6*(6), e20840. doi:10.1371/journal.pone.0020840
- Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., & Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*, *14*(3), 140-151. doi:10.1002/hbm.1048
- Campbell-Sills, L., & Barlow, D. H. (2007). Incorporating emotion regulation into conceptualizations and treatments of anxiety and mood disorders. *Handbook of emotion regulation*, *2*.
- Chavhan, G. B. (2013). *MRI Made Easy : For Beginners* (Vol. Second edition). New Delhi, India: Jaypee Brothers Pvt. Ltd.
- Chevrier, A. D., Noseworthy, M. D., & Schachar, R. (2007). Dissociation of response inhibition and performance monitoring in the stop signal task using event-related fMRI. *Hum Brain Mapp*, *28*(12), 1347-1358. doi:10.1002/hbm.20355
- Chikara, R. K., Chang, E. C., Lu, Y. C., Lin, D. S., Lin, C. T., & Ko, L. W. (2018). Monetary Reward and Punishment to Response Inhibition Modulate Activation and Synchronization Within the Inhibitory Brain Network. *Front Hum Neurosci*, *12*, 27. doi:10.3389/fnhum.2018.00027
- Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K., Morimoto, H., Hirose, S., . . . Konishi, S. (2009a). Functional dissociation in right inferior frontal cortex during performance of go/no-go task. *Cereb Cortex*, *19*(1), 146-152. doi:10.1093/cercor/bhn065
- Chikazoe, J., Jimura, K., Hirose, S., Yamashita, K., Miyashita, Y., & Konishi, S. (2009b). Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. *J Neurosci*, *29*(50), 15870-15877. doi:10.1523/JNEUROSCI.3645-09.2009
- Cole, M. W., Bassett, D. S., Power, J. D., Braver, T. S., & Petersen, S. E. (2014). Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron*, *83*(1), 238-251.
- Cole, M. W., Ito, T., Bassett, D. S., & Schultz, D. H. (2016). Activity flow over resting-state networks shapes cognitive task activations. *Nature neuroscience*, *19*(12), 1718-1726.
- Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., & Shulman, G. L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature neuroscience*, *3*(3), 292-297.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, *58*(3), 306-324.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., . . . Meyerand, M. E. (2000). Mapping Functionally Related Regions of Brain with Functional Connectivity MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*, *21*(9), 1636.
- Corr, P. J., & McNaughton, N. (2012). Neuroscience and approach/avoidance personality traits: A two stage (valuation–motivation) approach. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, *36*(10), 2339-2354.

- Criaud, M., Longcamp, M., Anton, J. L., Nazarian, B., Roth, M., Sescousse, G., . . . Boulinguez, P. (2017). Testing the physiological plausibility of conflicting psychological models of response inhibition: A forward inference fMRI study. *Behav Brain Res*, *333*, 192-202. doi:10.1016/j.bbr.2017.06.030
- Crockett, M. J., Braams, B. R., Clark, L., Tobler, P. N., Robbins, T. W., & Kalenscher, T. (2013). Restricting temptations: neural mechanisms of precommitment. *Neuron*, *79*(2), 391-401.
- Crossley, N. A., Mechelli, A., Scott, J., Carletti, F., Fox, P. T., McGuire, P., & Bullmore, E. T. (2014). The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain*, *137*(8), 2382-2395.
- Czapla, M., Baeuchl, C., Simon, J. J., Richter, B., Kluge, M., Friederich, H. C., . . . Loeber, S. (2017). Do alcohol-dependent patients show different neural activation during response inhibition than healthy controls in an alcohol-related fMRI go/no-go-task? *Psychopharmacology (Berl)*, *234*(6), 1001-1015. doi:10.1007/s00213-017-4541-9
- Daw, N. D., Niv, Y., & Dayan, P. (2005). Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nature neuroscience*, *8*(12), 1704-1711.
- Denny, B. T., Inhoff, M. C., Zerubavel, N., Davachi, L., & Ochsner, K. N. (2015). Getting over it: Long-lasting effects of emotion regulation on amygdala response. *Psychological science*, *26*(9), 1377-1388.
- Derrfuss, J., Brass, M., Neumann, J., & von Cramon, D. Y. (2005). Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: Meta-analyses of switching and Stroop studies. *Hum Brain Mapp*, *25*(1), 22-34.
- Diekhof, E. K., Geier, K., Falkai, P., & Gruber, O. (2011). Fear is only as deep as the mind allows: a coordinate-based meta-analysis of neuroimaging studies on the regulation of negative affect. *Neuroimage*, *58*(1), 275-285.
- Diekhof, E. K., Keil, M., Obst, K. U., Henseler, I., Dechent, P., Falkai, P., & Gruber, O. (2012). A functional neuroimaging study assessing gender differences in the neural mechanisms underlying the ability to resist impulsive desires. *Brain research*, *1473*, 63-77.
- Dietrich, A., Hollmann, M., Mathar, D., Villringer, A., & Horstmann, A. (2016). Brain regulation of food craving: relationships with weight status and eating behavior. *International journal of obesity*, *40*(6), 982-989.
- Dolan, R. J., & Dayan, P. (2013). Goals and habits in the brain. *Neuron*, *80*(2), 312-325.
- Domes, G., Schulze, L., Böttger, M., Grossmann, A., Hauenstein, K., Wirtz, P. H., . . . Herpertz, S. C. (2010). The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation. *Hum Brain Mapp*, *31*(5), 758-769.
- Dong, D., Wang, Y., Jackson, T., Chen, S., Wang, Y., Zhou, F., & Chen, H. (2016). Impulse control and restrained eating among young women: Evidence for compensatory cortical activation during a chocolate-specific delayed discounting task. *Appetite*, *105*, 477-486.
- Doré, B. P., Boccagno, C., Burr, D., Hubbard, A., Long, K., Weber, J., . . . Ochsner, K. N. (2017). Finding positive meaning in negative experiences engages ventral striatal and ventromedial prefrontal regions associated with reward valuation. *Journal of cognitive neuroscience*, *29*(2), 235-244.
- Dörfel, D., Lamke, J.-P., Hummel, F., Wagner, U., Erk, S., & Walter, H. (2014). Common and differential neural networks of emotion regulation by detachment, reinterpretation, distraction, and expressive suppression: a comparative fMRI investigation. *Neuroimage*, *101*, 298-309.
- Dosenbach, N. U., Visscher, K. M., Palmer, E. D., Miezin, F. M., Wenger, K. K., Kang, H. C., . . . Petersen, S. E. (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron*, *50*(5), 799-812.
- Egner, T., Etkin, A., Gale, S., & Hirsch, J. (2008). Dissociable neural systems resolve conflict from emotional versus nonemotional distracters. *Cerebral cortex*, *18*(6), 1475-1484.

- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage*, *59*(3), 2349-2361.
- Eickhoff, S. B., & Grefkes, C. (2011). Approaches for the integrated analysis of structure, function and connectivity of the human brain. *Clinical EEG and neuroscience*, *42*(2), 107-121.
- Eippert, F., Veit, R., Weiskopf, N., Erb, M., Birbaumer, N., & Anders, S. (2007). Regulation of emotional responses elicited by threat-related stimuli. *Hum Brain Mapp*, *28*(5), 409-423.
- Engen, H. G., & Singer, T. (2015). Compassion-based emotion regulation up-regulates experienced positive affect and associated neural networks. *Social cognitive and affective neuroscience*, *10*(9), 1291-1301.
- Erk, S., Mikschl, A., Stier, S., Ciaramidaro, A., Gapp, V., Weber, B., & Walter, H. (2010). Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression. *Journal of Neuroscience*, *30*(47), 15726-15734.
- Etkin, A., Büchel, C., & Gross, J. J. (2015). The neural bases of emotion regulation. *Nature reviews neuroscience*, *16*(11), 693-700.
- Etkin, A., Egner, T., Peraza, D. M., Kandel, E. R., & Hirsch, J. (2006). Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron*, *51*(6), 871-882.
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*, *164*(10), 1476-1488.
- Filbey, F. M., & Yezhuvath, U. S. (2017). A multimodal study of impulsivity and body weight: Integrating behavioral, cognitive, and neuroimaging approaches. *Obesity (Silver Spring)*, *25*(1), 147-154. doi:10.1002/oby.21713
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(26), 10046-10051.
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, *8*(9), 700-711. doi:10.1038/nrn2201
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(27), 9673-9678.
- Frank, D., Dewitt, M., Hudgens-Haney, M., Schaeffer, D., Ball, B., Schwarz, N., . . . Sabatinelli, D. (2014). Emotion regulation: quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, *45*, 202-211.
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum Brain Mapp*, *2*(1-2), 56-78. doi:10.1002/hbm.460020107
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp*, *2*(4), 189-210. doi:10.1002/hbm.460020402
- Geng, J. J., Ruff, C. C., & Driver, J. (2009). Saccades to a remembered location elicit spatially specific activation in human retinotopic visual cortex. *J Cogn Neurosci*, *21*(2), 230-245. doi:10.1162/jocn.2008.21025
- Giuliani, N. R., Mann, T., Tomiyama, A. J., & Berkman, E. T. (2014). Neural systems underlying the reappraisal of personally craved foods. *Journal of cognitive neuroscience*, *26*(7), 1390-1402.
- Giuliani, N. R., & Pfeifer, J. H. (2015). Age-related changes in reappraisal of appetitive cravings during adolescence. *Neuroimage*, *108*, 173-181.

- Goldin, P. R., McRae, K., Ramel, W., & Gross, J. J. (2008). The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biological psychiatry*, *63*(6), 577-586.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(1), 253-258. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Gross, J. J. (1998). Antecedent-and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *Journal of personality and social psychology*, *74*(1), 224.
- Gross, J. J. (2002). Emotion regulation: Affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*, *39*(3), 281-291.
- Gross, J. J., & Barrett, L. (2011). Emotion generation and emotion regulation: One or two depends on your point of view. *Emotion review*, *3*(1), 8-16.
- Gross, J. J., & Muñoz, R. F. (1995). Emotion regulation and mental health. *Clinical psychology: Science and practice*, *2*(2), 151-164.
- Hallam, G. P., Webb, T. L., Sheeran, P., Miles, E., Wilkinson, I. D., Hunter, M. D., . . . Lindquist, K. A. (2015). The neural correlates of emotion regulation by implementation intentions. *PloS one*, *10*(3), e0119500.
- Han, J. E., Boachie, N., Garcia-Garcia, I., Michaud, A., & Dagher, A. (2018). Neural correlates of dietary self-control in healthy adults: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Physiology & behavior*, *192*, 98-108.
- Harding, I., Andrews, Z., Mata, F., Orlandea, S., Martínez-Zalacaín, I., Soriano-Mas, C., . . . Verdejo-Garcia, A. (2018). Brain substrates of unhealthy versus healthy food choices: influence of homeostatic status and body mass index. *International journal of obesity*, *42*(3), 448-454.
- Hare, T. A., Malmaud, J., & Rangel, A. (2011). Focusing attention on the health aspects of foods changes value signals in vmPFC and improves dietary choice. *Journal of Neuroscience*, *31*(30), 11077-11087.
- Hartwell, K. J., Johnson, K. A., Li, X., Myrick, H., LeMatty, T., George, M. S., & Brady, K. T. (2011). Neural correlates of craving and resisting craving for tobacco in nicotine dependent smokers. *Addiction biology*, *16*(4), 654-666.
- Hayes, J. P., Morey, R. A., Petty, C. M., Seth, S., Smoski, M. J., McCarthy, G., & LaBar, K. S. (2010). Staying cool when things get hot: Emotion regulation modulates neural mechanisms of memory encoding. *Frontiers in human neuroscience*, *4*, 230.
- He, Q., Xiao, L., Xue, G., Wong, S., Ames, S. L., Schembre, S. M., & Bechara, A. (2014). Poor ability to resist tempting calorie rich food is linked to altered balance between neural systems involved in urge and self-control. *Nutrition journal*, *13*(1), 1-12.
- Hendrick, O. M., Ide, J. S., Luo, X., & Li, C. S. (2010). Dissociable processes of cognitive control during error and non-error conflicts: a study of the stop signal task. *PLoS One*, *5*(10), e13155. doi:10.1371/journal.pone.0013155
- Hill, P. F., Yi, R., Spreng, R. N., & Diana, R. A. (2017). Neural congruence between intertemporal and interpersonal self-control: Evidence from delay and social discounting. *Neuroimage*, *162*, 186-198.
- Hollmann, M., Hellrung, L., Pleger, B., Schlögl, H., Kabisch, S., Stumvoll, M., . . . Horstmann, A. (2012). Neural correlates of the volitional regulation of the desire for food. *International journal of obesity*, *36*(5), 648-655.
- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J.-P., Meuli, R., & Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(6), 2035-2040.
- Horn, N. R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J. F. W., & Woodruff, P. W. R. (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia*, *41*(14), 1959-1966. doi:10.1016/s0028-3932(03)00077-0



- Hsu, J. S., Wang, P. W., Ko, C. H., Hsieh, T. J., Chen, C. Y., & Yen, J. Y. (2017). Altered brain correlates of response inhibition and error processing in females with obesity and sweet food addiction: A functional magnetic imaging study. *Obes Res Clin Pract*, *11*(6), 677-686. doi:10.1016/j.orcp.2017.04.011
- Hutcherson, C. A., Plassmann, H., Gross, J. J., & Rangel, A. (2012). Cognitive regulation during decision making shifts behavioral control between ventromedial and dorsolateral prefrontal value systems. *Journal of Neuroscience*, *32*(39), 13543-13554.
- Jahfari, S., Waldorp, L., van den Wildenberg, W. P., Scholte, H. S., Ridderinkhof, K. R., & Forstmann, B. U. (2011). Effective connectivity reveals important roles for both the hyperdirect (fronto-subthalamic) and the indirect (fronto-striatal-pallidal) fronto-basal ganglia pathways during response inhibition. *J Neurosci*, *31*(18), 6891-6899. doi:10.1523/JNEUROSCI.5253-10.2011
- Jankowski, K. F., Bruce, J., Beauchamp, K. G., Roos, L. E., Moore, W. E., 3rd, & Fisher, P. A. (2017). Preliminary evidence of the impact of early childhood maltreatment and a preventive intervention on neural patterns of response inhibition in early adolescence. *Dev Sci*, *20*(4). doi:10.1111/desc.12413
- Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA psychiatry*, *72*(6), 603-611.
- Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J. M., Grimault, S., Anton, J. L., & Mazzola-Pomietto, P. (2007). Blunted activation in right ventrolateral prefrontal cortex during motor response inhibition in schizophrenia. *Schizophr Res*, *97*(1-3), 184-193. doi:10.1016/j.schres.2007.07.033
- Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J. M., Nazarian, B., Roth, M., Anton, J. L., & Mazzola-Pomietto, P. (2009a). Remission from mania is associated with a decrease in amygdala activation during motor response inhibition. *Bipolar Disord*, *11*(5), 530-538. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00722.x
- Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J. M., Nazarian, B., Roth, M., & Mazzola-Pomietto, P. (2009b). Reduced brain activation in euthymic bipolar patients during response inhibition: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res*, *173*(1), 45-51. doi:10.1016/j.psychres.2008.08.003
- Kalisch, R. (2009). The functional neuroanatomy of reappraisal: time matters. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, *33*(8), 1215-1226.
- Kelley, W. M., Wagner, D. D., & Heatherton, T. F. (2015). In search of a human self-regulation system. *Annu Rev Neurosci*, *38*, 389-411. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014243
- Kiehl, K. A., Liddle, P. F., & Hopfinger, J. B. (2000). Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*, *37*(2), 216-223.
- Kim, C., Cilles, S. E., Johnson, N. F., & Gold, B. T. (2012). Domain general and domain preferential brain regions associated with different types of task switching: A meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, *33*(1), 130-142.
- Knecht, S., Deppe, M., Dräger, B., Bobe, L., Lohmann, H., Ringelstein, E.-B., & Henningsen, H. (2000). Language lateralization in healthy right-handers. *Brain*, *123*(1), 74-81.
- Kober, H., Mende-Siedlecki, P., Kross, E. F., Weber, J., Mischel, W., Hart, C. L., & Ochsner, K. N. (2010). Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(33), 14811-14816.
- Koenigsberg, H. W., Fan, J., Ochsner, K. N., Liu, X., Guise, K., Pizzarello, S., . . . Goodman, M. (2010). Neural correlates of using distancing to regulate emotional responses to social situations. *Neuropsychologia*, *48*(6), 1813-1822.
- Koenigsberg, H. W., Fan, J., Ochsner, K. N., Liu, X., Guise, K. G., Pizzarello, S., . . . Goodman, M. (2009). Neural correlates of the use of psychological distancing to regulate responses to negative social cues: a study of patients with borderline personality disorder. *Biological psychiatry*, *66*(9), 854-863.

- Kohn, N., Eickhoff, S. B., Scheller, M., Laird, A. R., Fox, P. T., & Habel, U. (2014). Neural network of cognitive emotion regulation—an ALE meta-analysis and MACM analysis. *Neuroimage*, *87*, 345-355.
- Kolodny, T., Mevorach, C., & Shalev, L. (2017). Isolating response inhibition in the brain: Parietal versus frontal contribution. *Cortex*, *88*, 173-185. doi:10.1016/j.cortex.2016.12.012
- Krendl, A. C., Kensinger, E. A., & Ambady, N. (2012). How does the brain regulate negative bias to stigma? *Social cognitive and affective neuroscience*, *7*(6), 715-726.
- Lang, S., Kotchoubey, B., Frick, C., Spitzer, C., Grabe, H. J., & Barnow, S. (2012). Cognitive reappraisal in trauma-exposed women with borderline personality disorder. *Neuroimage*, *59*(2), 1727-1734.
- Langner, R., Leiberg, S., Hoffstaedter, F., & Eickhoff, S. B. (2018). Towards a human self-regulation system: common and distinct neural signatures of emotional and behavioural control. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, *90*, 400-410.
- Leiberg, S., Eippert, F., Veit, R., & Anders, S. (2012). Intentional social distance regulation alters affective responses towards victims of violence: an fMRI study. *Hum Brain Mapp*, *33*(10), 2464-2476.
- Liddle, P. F., Kiehl, K. A., & Smith, A. M. (2001). Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp*, *12*(2), 100-109.
- Lim, L., Hart, H., Mehta, M. A., Simmons, A., Mirza, K., & Rubia, K. (2015). Neural Correlates of Error Processing in Young People With a History of Severe Childhood Abuse: An fMRI Study. *Am J Psychiatry*, *172*(9), 892-900. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14081042
- Lindquist, K. A., & Barrett, L. F. (2012). A functional architecture of the human brain: emerging insights from the science of emotion. *Trends Cogn Sci*, *16*(11), 533-540.
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, *453*(7197), 869-878. doi:10.1038/nature06976
- Lourenço, C. F., Santos, R. M., Barbosa, R. M., Cadenas, E., Radi, R., & Laranjinha, J. (2014). Neurovascular coupling in hippocampus is mediated via diffusion by neuronal-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med*, *73*, 421-429. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.021
- Lynch, T. R., Trost, W. T., Salsman, N., & Linehan, M. M. (2007). Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, *3*, 181-205.
- Maguire, R. P., Broerse, A., de Jong, B. M., Cornelissen, F. W., Meiners, L. C., Leenders, K. L., & den Boer, J. A. (2003). Evidence of enhancement of spatial attention during inhibition of a visuo-motor response. *Neuroimage*, *20*(2), 1339-1345. doi:10.1016/s1053-8119(03)00402-6
- Mak, A. K., Hu, Z.-g., Zhang, J. X., Xiao, Z.-w., & Lee, T. M. (2009b). Neural correlates of regulation of positive and negative emotions: an fMRI study. *Neuroscience letters*, *457*(2), 101-106.
- Mak, A. K., Hu, Z.-g., Zhang, J. X., Xiao, Z., & Lee, T. M. (2009a). Sex-related differences in neural activity during emotion regulation. *Neuropsychologia*, *47*(13), 2900-2908.
- Marco-Pallares, J., Camara, E., Munte, T. F., & Rodriguez-Fornells, A. (2008). Neural mechanisms underlying adaptive actions after slips. *J Cogn Neurosci*, *20*(9), 1595-1610. doi:10.1162/jocn.2008.20117
- Mateo, C., Knutsen, P. M., Tsai, P. S., Shih, A. Y., & Kleinfeld, D. (2017). Entrainment of arteriole vasomotor fluctuations by neural activity is a basis of blood-oxygenation-level-dependent “resting-state” connectivity. *Neuron*, *96*(4), 936-948. e933.
- Mazzola-Pomietto, P., Kaladjian, A., Azorin, J. M., Anton, J. L., & Jeanningros, R. (2009). Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania. *J Psychiatr Res*, *43*(4), 432-441. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.05.004

- McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G., & Cohen, J. D. (2004). Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science*, *306*(5695), 503-507.
- McNab, F., Leroux, G., Strand, F., Thorell, L., Bergman, S., & Klingberg, T. (2008). Common and unique components of inhibition and working memory: an fMRI, within-subjects investigation. *Neuropsychologia*, *46*(11), 2668-2682. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.023
- McRae, K., Gross, J. J., Weber, J., Robertson, E. R., Sokol-Hessner, P., Ray, R. D., . . . Ochsner, K. N. (2012). The development of emotion regulation: an fMRI study of cognitive reappraisal in children, adolescents and young adults. *Social cognitive and affective neuroscience*, *7*(1), 11-22.
- McRae, K., Hughes, B., Chopra, S., Gabrieli, J. D., Gross, J. J., & Ochsner, K. N. (2010). The neural bases of distraction and reappraisal. *Journal of cognitive neuroscience*, *22*(2), 248-262.
- McRae, K., Ochsner, K. N., Mauss, I. B., Gabrieli, J. J., & Gross, J. J. (2008). Gender differences in emotion regulation: An fMRI study of cognitive reappraisal. *Group processes & intergroup relations*, *11*(2), 143-162.
- Mennin, D. S., Heimberg, R. G., Turk, C. L., & Fresco, D. M. (2005). Preliminary evidence for an emotion dysregulation model of generalized anxiety disorder. *Behaviour research and therapy*, *43*(10), 1281-1310.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*, *15*(10), 483-506. doi:10.1016/j.tics.2011.08.003
- Menon, V., Adleman, N. E., White, C. D., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp*, *12*(3), 131-143.
- Modinos, G., Ormel, J., & Aleman, A. (2010). Individual differences in dispositional mindfulness and brain activity involved in reappraisal of emotion. *Social cognitive and affective neuroscience*, *5*(4), 369-377.
- Morawetz, C., Bode, S., Baudewig, J., & Heekeren, H. R. (2017a). Effective amygdala-prefrontal connectivity predicts individual differences in successful emotion regulation. *Social cognitive and affective neuroscience*, *12*(4), 569-585.
- Morawetz, C., Bode, S., Baudewig, J., Jacobs, A. M., & Heekeren, H. R. (2016a). Neural representation of emotion regulation goals. *Hum Brain Mapp*, *37*(2), 600-620.
- Morawetz, C., Bode, S., Derntl, B., & Heekeren, H. R. (2017b). The effect of strategies, goals and stimulus material on the neural mechanisms of emotion regulation: A meta-analysis of fMRI studies. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, *72*, 111-128.
- Morawetz, C., Kellermann, T., Kogler, L., Radke, S., Blechert, J., & Derntl, B. (2016b). Intrinsic functional connectivity underlying successful emotion regulation of angry faces. *Social cognitive and affective neuroscience*, *11*(12), 1980-1991.
- Mulej Bratec, S., Xie, X., Schmid, G., Doll, A., Schilbach, L., Zimmer, C., . . . Sorg, C. (2015). Cognitive emotion regulation enhances aversive prediction error activity while reducing emotional responses. *Neuroimage*, *123*, 138-148.
- Nelson, B. D., Fitzgerald, D. A., Klumpp, H., Shankman, S. A., & Phan, K. L. (2015). Prefrontal engagement by cognitive reappraisal of negative faces. *Behavioural brain research*, *279*, 218-225.
- New, A. S., Fan, J., Murrugh, J. W., Liu, X., Liebman, R. E., Guise, K. G., . . . Charney, D. S. (2009). A functional magnetic resonance imaging study of deliberate emotion regulation in resilience and posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *66*(7), 656-664.
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *12*(2), 241-268.
- Norman, L. J., Carlisi, C. O., Christakou, A., Chantiluke, K., Murphy, C., Simmons, A., . . . Rubia, K. (2017). Neural dysfunction during temporal discounting in paediatric attention-

- deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 269, 97-105.
- O'Reilly, J. X., Beckmann, C. F., Tomassini, V., Ramnani, N., & Johansen-Berg, H. (2010). Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cereb Cortex*, 20(4), 953-965. doi:10.1093/cercor/bhp157
- Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(8), 1215-1229.
- Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D., & Gross, J. J. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down-and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23(2), 483-499.
- Ochsner, K. N., Silvers, J. A., & Buhle, J. T. (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1251, E1.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(24), 9868-9872. doi:10.1073/pnas.87.24.9868
- Paschke, L. M., Dörfel, D., Steimke, R., Trempler, I., Magrabi, A., Ludwig, V. U., . . . Walter, H. (2016). Individual differences in self-reported self-control predict successful emotion regulation. *Social cognitive and affective neuroscience*, 11(8), 1193-1204.
- Perlman, G., Simmons, A. N., Wu, J., Hahn, K. S., Tapert, S. F., Max, J. E., . . . Campbell-Sills, L. (2012). Amygdala response and functional connectivity during emotion regulation: a study of 14 depressed adolescents. *Journal of affective disorders*, 139(1), 75-84.
- Petit, O., Merunka, D., Anton, J.-L., Nazarian, B., Spence, C., Cheok, A. D., . . . Oullier, O. (2016). Health and pleasure in consumers' dietary food choices: Individual differences in the brain's value system. *PLoS one*, 11(7), e0156333.
- Petzold, G. C., & Murthy, V. N. (2011). Role of astrocytes in neurovascular coupling. *Neuron*, 71(5), 782-797. doi:10.1016/j.neuron.2011.08.009
- Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Nathan, P. J., Moore, G. J., Uhde, T. W., & Tancer, M. E. (2005). Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*, 57(3), 210-219.
- Pitskel, N. B., Bolling, D. Z., Kaiser, M. D., Crowley, M. J., & Pelphrey, K. A. (2011). How grossed out are you? The neural bases of emotion regulation from childhood to adolescence. *Developmental cognitive neuroscience*, 1(3), 324-337.
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., . . . Schlaggar, B. L. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4), 665-678.
- Pride, N. A., Korgaonkar, M. S., North, K. N., Barton, B., & Payne, J. M. (2017). The neural basis of deficient response inhibition in children with neurofibromatosis type 1: Evidence from a functional MRI study. *Cortex*, 93, 1-11. doi:10.1016/j.cortex.2017.04.022
- Qu, Y., & Telzer, E. H. (2017). Cultural differences and similarities in beliefs, practices, and neural mechanisms of emotion regulation. *Cultural Diversity and Ethnic Minority Psychology*, 23(1), 36.
- Radua, & Mataix-Cols, D. (2012). Meta-analytic methods for neuroimaging data explained. *Biology of mood & anxiety disorders*, 2(1), 6.
- Radua, Romeo, M., Mataix-Cols, D., & Fusar-Poli, P. (2013). A general approach for combining voxel-based meta-analyses conducted in different neuroimaging modalities. *Current medicinal chemistry*, 20(3), 462-466.
- Raichle, M. E. (2011). The restless brain. *Brain connectivity*, 1(1), 3-12.
- Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual review of neuroscience*, 38, 433-447.

- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(2), 676-682.
- Rodriguez, G., Sack, A. T., Dewitte, M., & Schuhmann, T. (2018). Inhibit My Disinhibition: The Role of the Inferior Frontal Cortex in Sexual Inhibition and the Modulatory Influence of Sexual Excitation Proneness. *Front Hum Neurosci*, *12*, 300. doi:10.3389/fnhum.2018.00300
- Rosenberg, M. D., Finn, E. S., Scheinost, D., Papademetris, X., Shen, X., Constable, R. T., & Chun, M. M. (2016). A neuromarker of sustained attention from whole-brain functional connectivity. *Nature neuroscience*, *19*(1), 165-171.
- Roth, R. M., Saykin, A. J., Flashman, L. A., Pixley, H. S., West, J. D., & Mamourian, A. C. (2007). Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *62*(8), 901-909. doi:10.1016/j.biopsych.2006.12.007
- Rothmayr, C., Sodian, B., Hajak, G., Dohnel, K., Meinhardt, J., & Sommer, M. (2011). Common and distinct neural networks for false-belief reasoning and inhibitory control. *Neuroimage*, *56*(3), 1705-1713. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.052
- Rubia, K., Smith, A. B., Woolley, J., Nosarti, C., Heyman, I., Taylor, E., & Brammer, M. (2006). Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Hum Brain Mapp*, *27*(12), 973-993. doi:10.1002/hbm.20237
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, *52*(3), 1059-1069.
- Sarkheil, P., Zilverstand, A., Kilian-Hütten, N., Schneider, F., Goebel, R., & Mathiak, K. (2015). fMRI feedback enhances emotion regulation as evidenced by a reduced amygdala response. *Behavioural brain research*, *281*, 326-332.
- Schel, M. A., Kuhn, S., Brass, M., Haggard, P., Ridderinkhof, K. R., & Crone, E. A. (2014). Neural correlates of intentional and stimulus-driven inhibition: a comparison. *Front Hum Neurosci*, *8*, 27. doi:10.3389/fnhum.2014.00027
- Schild, H. H. (1992). *MRI Made Easy*: Berlex Laboratories.
- Schneider, F., & Fink, G. (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2 ed.). Berlin (u.a.): Springer.
- Schulze, L., Domes, G., Krüger, A., Berger, C., Fleischer, M., Prehn, K., . . . Herpertz, S. C. (2011). Neuronal correlates of cognitive reappraisal in borderline patients with affective instability. *Biological psychiatry*, *69*(6), 564-573.
- Sebastian, A., Gerdes, B., Feige, B., Kloppel, S., Lange, T., Philipsen, A., . . . Tuscher, O. (2012). Neural correlates of interference inhibition, action withholding and action cancellation in adult ADHD. *Psychiatry Res*, *202*(2), 132-141. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.010
- Sha, Z., Xia, M., Lin, Q., Cao, M., Tang, Y., Xu, K., . . . Fox, P. T. (2018). Meta-connectomic analysis reveals commonly disrupted functional architectures in network modules and connectors across brain disorders. *Cerebral cortex*, *28*(12), 4179-4194.
- Sharp, D. J., Bonnelle, V., De Boissezon, X., Beckmann, C. F., James, S. G., Patel, M. C., & Mehta, M. A. (2010). Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *107*(13), 6106-6111. doi:10.1073/pnas.1000175107
- Shulman, R. G., Rothman, D. L., Behar, K. L., & Hyder, F. (2004). Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci*, *27*(8), 489-495. doi:10.1016/j.tins.2004.06.005
- Silvers, J. A., Insel, C., Powers, A., Franz, P., Helion, C., Martin, R. E., . . . Ochsner, K. N. (2017). vIPFC–vmPFC–amygdala interactions underlie age-related differences in cognitive regulation of emotion. *Cerebral cortex*, *27*(7), 3502-3514.

- Silvers, J. A., Insel, C., Powers, A., Franz, P., Weber, J., Mischel, W., . . . Ochsner, K. N. (2014). Curbing craving: behavioral and brain evidence that children regulate craving when instructed to do so but have higher baseline craving than adults. *Psychological science*, *25*(10), 1932-1942.
- Silvers, J. A., Shu, J., Hubbard, A. D., Weber, J., & Ochsner, K. N. (2015a). Concurrent and lasting effects of emotion regulation on amygdala response in adolescence and young adulthood. *Developmental science*, *18*(5), 771-784.
- Silvers, J. A., Wager, T. D., Weber, J., & Ochsner, K. N. (2015b). The neural bases of uninstructed negative emotion modulation. *Social cognitive and affective neuroscience*, *10*(1), 10-18.
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., . . . Laird, A. R. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(31), 13040-13045.
- Sohn, M.-H., Ursu, S., Anderson, J. R., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(24), 13448-13453.
- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, *1*(4), e42.
- Sripada, C., Angstadt, M., Kessler, D., Phan, K. L., Liberzon, I., Evans, G. W., . . . Swain, J. E. (2014). Volitional regulation of emotions produces distributed alterations in connectivity between visual, attention control, and default networks. *Neuroimage*, *89*, 110-121.
- Stephanou, K., Davey, C. G., Kerestes, R., Whittle, S., & Harrison, B. J. (2017). Hard to look on the bright side: neural correlates of impaired emotion regulation in depressed youth. *Social cognitive and affective neuroscience*, *12*(7), 1138-1148.
- Stephanou, K., Davey, C. G., Kerestes, R., Whittle, S., Pujol, J., Yücel, M., . . . Harrison, B. J. (2016). Brain functional correlates of emotion regulation across adolescence and young adulthood. *Hum Brain Mapp*, *37*(1), 7-19.
- Tabu, H., Mima, T., Aso, T., Takahashi, R., & Fukuyama, H. (2011). Functional relevance of pre-supplementary motor areas for the choice to stop during Stop signal task. *Neurosci Res*, *70*(3), 277-284. doi:10.1016/j.neures.2011.03.007
- Tavor, I., Jones, O. P., Mars, R., Smith, S., Behrens, T., & Jbabdi, S. (2016). Task-free MRI predicts individual differences in brain activity during task performance. *Science*, *352*(6282), 216-220.
- Toulmin, H., Beckmann, C. F., O'Muircheartaigh, J., Ball, G., Nongena, P., Makropoulos, A., . . . Edwards, A. D. (2015). Specialization and integration of functional thalamocortical connectivity in the human infant. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *112*(20), 6485-6490. doi:10.1073/pnas.1422638112
- Tuulari, J. J., Karlsson, H. K., Hirvonen, J., Salminen, P., Nuutila, P., & Nummenmaa, L. (2015). Neural circuits for cognitive appetite control in healthy and obese individuals: an fMRI study. *PloS one*, *10*(2), e0116640.
- Uchida, M., Biederman, J., Gabrieli, J. D., Micco, J., de Los Angeles, C., Brown, A., . . . Whitfield-Gabrieli, S. (2015). Emotion regulation ability varies in relation to intrinsic functional brain architecture. *Social cognitive and affective neuroscience*, *10*(12), 1738-1748.
- van der Laan, L. N., de Ridder, D. T., Charbonnier, L., Viergever, M. A., & Smeets, P. A. (2014). Sweet lies: neural, visual, and behavioral measures reveal a lack of self-control conflict during food choice in weight-concerned women. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *8*, 184.
- van Hulst, B. M., de Zeeuw, P., Rijks, Y., Neggers, S. F. W., & Durston, S. (2017). What to expect and when to expect it: an fMRI study of expectancy in children with ADHD symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *26*(5), 583-590. doi:10.1007/s00787-016-0921-7

- Vanderhasselt, M.-A., Kühn, S., & De Raedt, R. (2013). 'Put on your poker face': neural systems supporting the anticipation for expressive suppression and cognitive reappraisal. *Social cognitive and affective neuroscience*, *8*(8), 903-910.
- Wager, T. D., Lindquist, M., & Kaplan, L. (2007). Meta-analysis of functional neuroimaging data: current and future directions. *Social cognitive and affective neuroscience*, *2*(2), 150-158.
- Wager, T. D., Lindquist, M. A., Nichols, T. E., Kober, H., & Van Snellenberg, J. X. (2009). Evaluating the consistency and specificity of neuroimaging data using meta-analysis. *Neuroimage*, *45*(1), S210-S221.
- Wager, T. D., Sylvester, C.-Y. C., Lacey, S. C., Nee, D. E., Franklin, M., & Jonides, J. (2005). Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *Neuroimage*, *27*(2), 323-340.
- Wagner, D. D., Altman, M., Boswell, R. G., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2013). Self-regulatory depletion enhances neural responses to rewards and impairs top-down control. *Psychological science*, *24*(11), 2262-2271.
- Walter, H., von Kalckreuth, A., Schardt, D., Stephan, A., Goschke, T., & Erk, S. (2009). The temporal dynamics of voluntary emotion regulation. *PloS one*, *4*(8), e6726.
- Walther, S., Goya-Maldonado, R., Stippich, C., Weisbrod, M., & Kaiser, S. (2010). A supramodal network for response inhibition. *Neuroreport*, *21*(3), 191-195.  
doi:10.1097/WNR.0b013e328335640f
- Watanabe, J., Sugiura, M., Sato, K., Sato, Y., Maeda, Y., Matsue, Y., . . . Kawashima, R. (2002). The Human Prefrontal and Parietal Association Cortices Are Involved in NO-GO Performances: An Event-Related fMRI Study. *Neuroimage*, *17*(3), 1207-1216.  
doi:10.1006/nimg.2002.1198
- Winecoff, A., Clithero, J. A., Carter, R. M., Bergman, S. R., Wang, L., & Huettel, S. A. (2013). Ventromedial prefrontal cortex encodes emotional value. *Journal of Neuroscience*, *33*(27), 11032-11039.
- Winecoff, A., LaBar, K. S., Madden, D. J., Cabeza, R., & Huettel, S. A. (2011). Cognitive and neural contributors to emotion regulation in aging. *Social cognitive and affective neuroscience*, *6*(2), 165-176.
- Xu, K. Z., Anderson, B. A., Emeric, E. E., Sali, A. W., Stuphorn, V., Yantis, S., & Courtney, S. M. (2017). Neural Basis of Cognitive Control over Movement Inhibition: Human fMRI and Primate Electrophysiology Evidence. *Neuron*, *96*(6), 1447-1458 e1446.  
doi:10.1016/j.neuron.2017.11.010
- Yokum, S., & Stice, E. (2013). Cognitive regulation of food craving: effects of three cognitive reappraisal strategies on neural response to palatable foods. *International journal of obesity*, *37*(12), 1565-1570.
- Zaehring, J., Falquez, R., Schubert, A.-L., Nees, F., & Barnow, S. (2018). Neural correlates of reappraisal considering working memory capacity and cognitive flexibility. *Brain imaging and behavior*, *12*(6), 1529-1543.
- Zheng, D., Oka, T., Bokura, H., & Yamaguchi, S. (2008). The key locus of common response inhibition network for no-go and stop signals. *J Cogn Neurosci*, *20*(8), 1434-1442.  
doi:10.1162/jocn.2008.20100

## 9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei Prof. Claus Zimmer, Leiter der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, für die ausgezeichnete Möglichkeit, Teil seiner internationalen Arbeitsgruppe zu sein.

Besonders möchte ich bei Christian Sorg bedanken, für die Auswahl dieses spannenden Themas, welches mich für eine neurowissenschaftliche Karriere motiviert hat, und für seine konstruktive und motivierende Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit und darüber hinaus.

Außerdem möchte ich mich bei Felix Brandl für seine exzellente Zusammenarbeit bedanken, insbesondere für seine stetige Hilfe bei meinen täglichen Herausforderungen, seine motivierenden und verständnisvollen Worte in kritischen Situationen und seine Geduld. Darüber hinaus war seine Begeisterung für die Neurowissenschaft eine Inspiration für mich, weswegen ich auch weiter in diesem Feld arbeiten möchte.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinem Vater, und bei Flo für die Geduld und emotionale Unterstützung bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.



## **10 ANHANG**

### **10.1 Ergänzende Einleitung**

#### **10.1.1 Ergänzung zu den physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

##### **10.1.1.1 Pulssequenzen**

Es gibt zwei wichtige Pulssequenzen, die Spin-Echo- und Gradient-Sequenz.

Die Spin-Echo-Sequenz besteht aus einem ersten  $90^\circ$ - und zweiten  $180^\circ$ -HF-Impuls. Der anregende  $90^\circ$ -Impuls kippt die Netto-Magnetisierung entlang der Z-Achse in die transversale (X-Y) Ebene. Die TM, die in der Larmor-Frequenz präzessiert, erzeugt einen kleinen signalfreien Induktionszerfall (free induction decay, FID) in der Empfängerspule. FID ist zu schwach für eine bildliche Darstellung, zusätzlich nimmt es mit der beginnenden Dephasierung der Protonen ab. Deshalb wird ein  $180^\circ$ -Impuls eingestrahlt, womit die Protonen wieder in Phase gebracht werden. Damit steigt TM wieder an und ein stärkeres Spin-Echo-Signal wird in der Empfängerspule erzeugt. Als weiterer Vorteil wird hierbei der Dephasierung-Effekt durch die Inhomogenität des externen Magnetfeldes aufgehoben und die reine T2-Relaxation gemessen. Die Repetitionszeit (time to repeat, TR) ist das Zeitintervall zwischen zwei  $90^\circ$ -Impulsen, die Echo-Zeit (echo time, TE) ist das Zeitintervall zwischen dem  $90^\circ$ -Impuls und Empfang des Echo-Signals (Chavhan, 2013; Schneider et al., 2013). Eine kurze TR und kurze TE ergeben ein T1-gewichtetes Bild, lange TR und lange TE ergeben ein T2-gewichtetes Bild. TR ist immer größer als TE.

Die Gradient-Echo-Sequenz (GRE) unterscheidet sich in drei wesentlichen Dingen von der Spin-Echo Sequenz. Erstens gibt es keinen  $180^\circ$ -HF-Impuls. Die Rephasierung von TM wird mittels Gradienten erreicht: nach dem HF-Impuls wird ein Gradient angeschaltet, was eine Dephasierung der Spins bewirkt, anschließend wird ein umgekehrt wirkender Gradient eingeschaltet, der die Dephasierung rückgängig macht, was zum GRE Signal führt. Zweitens ist der Kippwinkel der GRE kleiner, normalerweise weniger als  $90^\circ$ . Dadurch ist die Zeit zur Wiederherstellung des Ausgangswertes des LM kürzer, so kann TR und damit die Bildaufnahmezeit reduziert werden. Drittens wird in GRE kein  $180^\circ$ -HF-Impuls eingestrahlt und damit die Inhomogenität des externen Magnetfeldes nicht ausgeglichen: GRE misst die T2\*-Relaxationszeit (Chavhan, 2013).

Eine weitere MRT-Sequenz, die in der Arbeit erwähnt wird, ist die 3D-MPRAGE-Sequenz. Diese ermöglicht eine schnelle, hochauflösende anatomische Aufnahme und gehört zu der Inversionserholungs-Sequenz (Inversion Recovery (IR) Sequence) (Schneider et al., 2013).

Im Gegensatz zu der Spin-Echo-Sequenz besteht die IR-Sequenz aus einem ersten  $180^\circ$ - und einem zweiten HF-Impuls. Zunächst lenkt ein  $180^\circ$ -HF-Impuls die LM in die entgegengesetzte Richtung, d.h. die Ausrichtung der Protonen entlang der positiven Z-Achse wird auf die negative Z-Achse gebracht. Dadurch werden die unterschiedliche Gewebearten gesättigt (Chavhan, 2013; Schild, 1992). Danach kehrt die LM allmählich zu ihrer ursprünglichen Ausrichtung entlang der positiven Z-Achse zurück. Die Erholungszeit der LM ist abhängig von T1 und somit unterschiedlich für jede Gewebeart. Die Protonen im Fettgewebe erholen sich schneller als im Wasser. Allerdings wird eine TM benötigt, um ein messbares Signal zu empfangen. Hierfür werden kleine Flip-Winkel eingesetzt ( $<20^\circ$ ) (Schneider et al., 2013). Somit tritt keine T1-Sättigung auf, dies ermöglicht eine kurze Repetitionszeit. Daher bietet die MPRAGE eine hohe Aufnahmegeschwindigkeit. Das empfangene Signal ist von der Zeit zwischen dem  $180^\circ$ -Impuls und dem zweiten  $20^\circ$ -HF-Impuls abhängig, d.h. der Zeit zur Erholung von LM. Diese wird Inversionszeit (inversion time, TI) genannt. Zusammengefasst hängt die Signalintensität in der IR-Sequenz von T1 ab, also wie schnell LM wieder in ihren Ausgangswert gelangt (Schild, 1992). Die IR-Sequenz wird in Abhängigkeit von der Inversionszeit unterteilt, diese kann kurz, mittel oder lang sein. MPRAGE ist ein Beispiel einer IR-Sequenz mit einer mittleren TI.

Die hohe Auflösung ergibt sich aus der doppelten Phasenkodierung, sowohl in y- als auch in z-Richtung. Dadurch wird das MR-Signal verstärkt, was zu einer besseren Ortskodierung führt.

### **10.1.2 Ergänzung zu der Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung der fMRT-Daten**

#### **10.1.2.1 Vorverarbeitung**

Die fMRT-Daten sind vierdimensional, d.h. sie haben drei räumliche (x, y, z) und eine zeitliche Dimension. In der Bildgebung wird das Gehirn in dreidimensionale Voxel eingeteilt, kleine definierte Bildelemente entsprechend den Pixeln bei einem zweidimensionalen Bild. Jedes Bild aus einer fMRT-Zeitreihe besteht aus derselben Anzahl an Voxeln. Jedem Voxel wird ein Signalzeitverlauf zugeordnet, dieser hat so viele Zeitpunkte, wie Einzelbilder im Datensatz existieren (Schneider et al., 2013).

Das Vorbereiten der Daten ist aus mehreren Gründen wichtig. Zuerst werden während der Datenakquise entstehende bekannte Artefakte bearbeitet. Außerdem besteht die Möglichkeit,

unterschiedliche Sequenzen untereinander abzugleichen. Die Vorbereitung der Daten erfolgt üblicherweise in 5 Schritten: die Bewegungskorrektur, die „slice time correction“, die Ko-Registrierung, die Normalisierung und die Glättung (Schneider et al., 2013).

Bei der Bewegungskorrektur („realignment“) werden die Kopfbewegungen der Versuchsperson, die während der Datenerfassung entstehen, kompensiert. Hierfür benutzt man die »Rigid body«-Transformationen (Translation in den 3 Raumrichtungen und Rotation um die 3 Raumachsen), mit der jedes Einzelbild der Zeitserie auf beispielsweise das erste Bild der Serie reorientiert wird (Schneider et al., 2013).

Als nächstes erfolgt die „slice time correction“. Oft verwendet man im fMRT die EPI-Sequenz aufgrund der hohen Geschwindigkeit der Aufnahme. Dabei erfolgt die Aufnahme der unterschiedlichen Schichten zu unterschiedlichen Zeitpunkten, es kann dabei zu einem Zeitunterschied der Messpunkte zweier Schichten desselben Voxels von mehreren Sekunden kommen. Dies führt zu suboptimalen statistischen Analysen, insbesondere bei ereigniskorrelierten Messungen („Event-related fMRT“). Diese Unterschiede können durch die „slice time correction“ bereinigt werden (Schneider et al., 2013).

Die Ko-Registrierung besteht im räumlichen Abgleich von Volumenaufnahmen desselben Probanden mit unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten. So werden z. B. fMRT-Aufnahmen, deren räumliche Auflösung gering ist, mit anatomischen MRT-Aufnahmen, deren räumliche Auflösung dagegen hoch ist, abgeglichen. Dadurch kann eine Hirnaktivierung anatomisch genauer lokalisiert werden, wodurch die Normalisierung der Daten auf ein Standardgehirn optimiert wird (Schneider et al., 2013).

Mittels der Normalisierung können identische anatomische Strukturen verschiedener Probandengehirne aufeinander abgebildet werden. Dies ermöglicht Hirnaktivierungsmuster zwischen Probanden auch über Studien hinweg. Eine übliche Methode ist die „vereinheitlichte Segmentierung“ mit ihren gewebespezifischen Vorlagen (für weiße bzw. graue Substanz und Liquor), die A-priori-Wahrscheinlichkeiten der drei Gewebetypen an allen Voxel-Koordinaten im Standardraum beinhalten (Schneider et al., 2013).

Am Ende erfolgt das „smoothing“, bei dem die fMRT-Bilder geglättet werden. Das Signal jedes Voxels wird mit dem der benachbarten Voxel verrechnet. Mittels einer dreidimensionalen Gauß-Verteilung wird der Anteil jedes Voxels am Signal bestimmt. Die Halbwertsbreite (full width at half maximum) gibt die Größe des Gaußschen-Glättungskerns an. Beim Glätten werden das Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-noise ratio, SNR) sowie die Sensitivität der folgenden statistischen Analysen erhöht, indem zufällige Effekte herausgemittelt werden (Schneider et al., 2013).

### 10.1.2.2 Maßbestimmung, allgemeines lineares Modell und Statistik

Vor der fMRT-Aufnahme des Experiments wird im Vorfeld ein Modell auf Basis der Fragestellung festgelegt. Dieses vergleicht man dann mit den gemessenen BOLD-Signal-Zeitverläufen eines Voxels, um die Ursache dieses ermittelten Signals zu testen. Dieses Modell wird im Studiendesign festgelegt und soll die Anzahl an Bedingungen sowie den zeitlichen Verlauf dieser genau beschreiben.

Eine Bedingung kann entweder „on“ (Vorhandensein) oder „off“ (Nicht-Vorhandensein) sein. Die Studien unserer Meta-Analyse verwenden beispielsweise die Bedingung KBK (d.h. der Begierde widerstehen = „on“) oder Belohnung-Ausgangslage (d.h. der Begierde nachzugeben = „off“) (Schneider et al., 2013).

Für jede Bedingung wird ein Zeitverlauf generiert und an jedem Zeitpunkt (bzw. bei jeder Messung) kann diese entweder nur „on“ oder „off“ sein. Somit kann das Modell anhand beispielsweise zweier Prädiktoren (eine für KBK und eine für Belohnung-Ausgangslage) die Änderung des BOLD-Zeitverlaufs in Abhängigkeit von der jeweiligen Bedingung geschätzt werden.

Mittels des allgemeinen linearen Modells (ALM) kann statistisch getestet werden, ob das gemessene Signal in einem Voxel tatsächlich mit der Bedingung von KBK (d.h. die Begierde widerstehen), der Belohnung-Ausgangslage (d.h. der Begierde nachzugeben) oder mit der Präsentation von belohnenden Reize im Allgemeinen zusammenhängt, oder ob das jeweilige Voxel gar nicht auf die Stimulation mit belohnenden Reize „reagiert“ (Schneider et al., 2013).

Die ALM Formel lautet folgendermaßen:

$$y = \beta_1 \times x_k + \beta_2 \times x_b + \beta_3 \times c + \varepsilon$$

„y“ entspricht jedem Datenpunkt. „ $x_k$ “ und „ $x_b$ “ sind die Prädiktoren für KBK und Belohnung-Ausgangslage, diese werden mit „1“ für Vorhandensein und „0“ für Nicht-Vorhandensein kodiert. Die Konstante „c“ ist der Mittelwert der gesamten Zeitreihe in einem Voxel. Der Fehlerterm  $\varepsilon$  beschreibt die Differenz zwischen dem Modell und jedem Datenpunkt (y). Dieser definiert damit jenen Anteil der Daten, der durch das Modell nicht erklärt werden kann. Für jede Bedingung der Studie in jedem Voxel wird ein Parameter  $\beta$  ( $\beta$ -Gewichte genannt) zugeordnet, der den Einfluss der Bedingung am jeweiligen Ort im Gehirn beschreibt. Die Parameter werden zusammen mit dem Fehlerterm  $\varepsilon$  geschätzt, sodass der Fehlerterm  $\varepsilon$  minimal wird und gleichzeitig die durch  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  und  $\beta_3$  erklärte Varianz maximal wird (Schneider et al., 2013).

Daraus ergibt sich eine lineare Kombination der Prädiktoren (auch Regressoren genannt) und des Fehlerterms. Alle Regressoren lassen sich in der sog. Design-Matrix zusammenfassen, die genauso viele Spalten wie Regressoren und so viele Zeilen wie die Anzahl der Messpunkte in der Zeitreihe hat (Schneider et al., 2013).

Außerdem werden Hoch- und Tiefpassfilter verwendet: die Hochpassfilter blenden niedrige Frequenzen aus, dagegen eliminieren Tiefpassfilter höhere Frequenzen.

Zur Auswertung der fMRT-Daten wird eine Varianzanalyse auf Voxelbasis durchgeführt.

Jedes einzelne Voxel wird durch einen Standardtest, häufig ist dies ein t-Test, auf dessen Signifikanz getestet. Jeder Kontrast (z. B. KBK > Belohnung-Ausgangslage, wo KBK mit „1“ und Belohnung-Ausgangslage mit „0“ kodiert werden) erzeugt für jedes Voxel einen Wert, der t-verteilt ist. Die Nullhypothese besagt, dass eine Korrelation zwischen BOLD-Signal und einer bestimmten Bedingung zufällig entsteht. Die Hypothese wird mittels eines festgelegten zulässigen Fehlers der 1. Art für ein Voxel verworfen oder beibehalten. Somit liegen am Ende der Datenauswertung eines Probanden für jeden Kontrast ein t-Wert für jedes einzelne Voxel eines fMRT-Bildes vor (Schneider et al., 2013).

Der obengenannte statistische Vorgang beschreibt bis jetzt nur die Auswertung eines einzelnen Probanden und wird als Analyse auf der ersten Ebene definiert. Eine Gruppenanalyse findet auf der zweiten Ebene statt (Schneider et al., 2013).

Alle beschriebenen Vorbereitungsschritte und statistischen Auswertungen der fMRT-Daten werden durch etablierte Software-Pakete (wie z. B. SPM) durchgeführt.

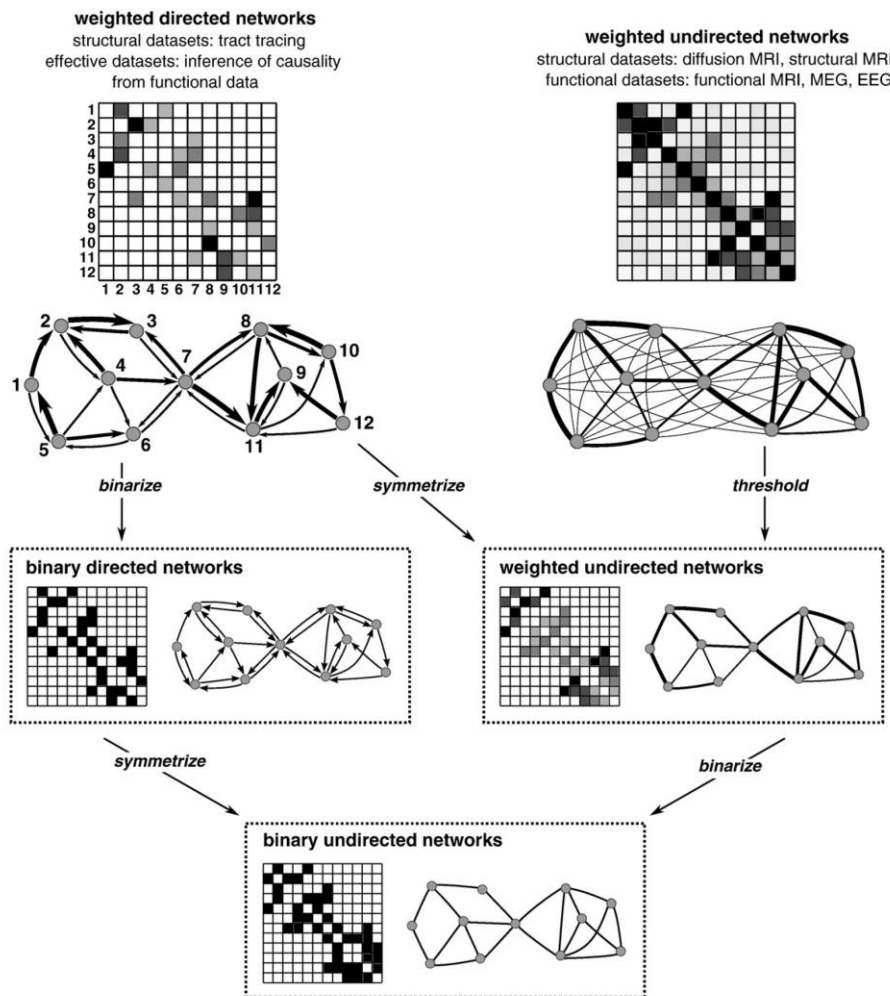
### **10.1.3 Ergänzung zur intrinsischen Konnektivität**

#### **10.1.3.1 Hirnorganisation – das menschliche Gehirn als Graph**

Das menschliche Gehirn kann als Graph dargestellt werden. Dieser besteht aus Knoten (z. B. Gehirnregionen) und Verbindungen bzw. Kanten (anatomische oder funktionelle Verbindungen), die zusammen ein Netzwerk bilden (Schneider et al., 2013).

Die Verbindungen werden in ungewichtet (d.h. keine Verbindung) oder gewichtet (d.h. Stärke der Verbindung) unterteilt. Außerdem können sie auch gerichtet (Verbindung von A nach B) oder ungerichtet (Verbindung zwischen A und B) sein. Um die Analysen zu erleichtern, werden gewichtete Netzwerke binarisiert und gerichtete Netzwerke symmetrisiert (**Abbildung A1**) (Rubinov et al., 2010).

**Abbildung A1: Darstellung des Gehirns als Graph mit den verschiedenen Verbindungen innerhalb eines Netzwerkes:**



entnommen aus (Rubinov et al., 2010) mit Genehmigung von Elsevier.

Die Graph-Theorie wird zur Beschreibung von Eigenschaften des Informationsaustauschs eines Netzwerkes genutzt (Rubinov et al., 2010). Die kürzeste Pfadlänge («shortest path length») beschreibt den kürzesten Abstand zwischen 2 Netzwerkknotenpunkten. Es wird die mittlere kürzeste Pfadlänge aus jedem Netzwerkknotenpunkt berechnet. Ein energetisch effizientes Netzwerk besteht aus wenigen gut angeordneten Verbindungen. Dafür wird ein lokales Clustering benötigt, d.h. es bilden sich einzelne Gruppen mit kurzen, aber intensiven Verbindungen, die über wenige Langstreckenverbindungen zu einem anderen Netzwerk verbunden sind. Für die Langstreckenverbindungen werden Netzwerkknoten, auch Hubs genannt, benötigt. Die neuronalen Netzwerke werden durch ein hohes Clustering von Arealen (d.h. hohen Informationsaustausch) und eine niedrige mittlere Verbindungslänge

charakterisiert. Diese bestimmte Gestaltung wird als Kleine-Welt-Netzwerk („small world network“) bezeichnet.

### **10.1.3.2      Statistische Verfahren der intrinsischen funktionellen Konnektivität - Erklärung**

Zur Analyse der funktionellen Konnektivität werden am häufigsten drei Ansätze verwendet: die univariate Region-basierte Korrelationsanalyse (Seed-based correlation analysis, SCA), die multivariate unabhängige Komponentenanalyse (independent component analysis, ICA) und die Hauptkomponentenanalyse (principal component analysis, PCA) (Schneider et al., 2013).

Bei der Region-basierten Korrelationsanalyse (SCA) wird die Korrelation des Signalzeitverlaufs einer a priori definierten „Region-von-Interesse“ mit dem aller Voxel des Gehirns untersucht. Die Region-von-Interesse besteht aus einer Voxel- oder Clusterregion, aus welcher der Referenzzeitverlauf extrahiert wird (Biswal et al., 1995; Calhoun et al., 2001; Friston et al., 1995). Beispielsweise können die Zeitreihen aller Voxel der gewählten Region gemittelt werden. Die Korrelation der Region-von-Interesse mit der aller Voxel des Gehirns kann z. B. mittels einer einfachen Korrelationsanalyse, bei der die Region-von-Interesse als Regressor genutzt wird, oder mittels generalisierter linearer Modelle (GLM) berechnet werden (Friston et al., 1995; Schneider et al., 2013). Da es sich bei der SCA, um eine univariate Methode handelt, ist es wichtig, die nichtneuronalen Störfaktoren zu berücksichtigen und eine explizite Korrektur in Hinblick auf physiologische Signale, wie Herzschlag oder Atmung oder andere Störsignale, durchzuführen.

Die multivariaten Analysen, wie die unabhängige Komponentenanalyse und die Hauptkomponentenanalyse, teilen die Zeitserien in einzelne, voneinander unabhängige (d. h. unkorrelierte) Komponenten auf, welche die Varianz der Ursprungsvariable erklären. Somit wird eine Dimensionsreduktion ermöglicht (Schneider et al., 2013).

Die gemessenen BOLD-Daten werden als zweidimensionale Matrix dargestellt: Zeit x Voxel. In der unabhängigen Komponentenanalyse (ICA) wird mittels informationstheoretischer Verfahren diese Matrix als Produkt zweier Matrizen zerlegt: 1) die erste Matrix beschreibt die zeitlichen Verläufe (Zeit x Komponente) der versteckten Signalkomponente. 2) die zweite Matrix repräsentiert die räumliche Eigenschaft (Voxel x Komponente) der versteckten Signalkomponenten: diese können Signale des zugrundeliegenden Aktivierungsmusters oder Störsignale (Kopfbewegung oder physiologische Signale) beschreiben.

Die ICA-Methode hat die Fähigkeit, diese unabhängigen, im Original-Datensatz gemischt vorliegenden Signalkomponenten zu trennen und somit das zugrunde liegende neuronale Aktivierungssignal zu extrahieren (Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2001; Schneider et al., 2013). Deswegen können in der ICA-Methode die Störeffekte vernachlässigt werden.

Mittels Hauptkomponentenanalyse (principal component analysis, PCA) wird versucht, die Gesamtzahl der gemessenen Variablen zu reduzieren, sodass möglichst wenig Information verloren geht und der große Anteil der Varianz aller Variablen erklärt wird.

Funktionelle Konnektivität wird mit den Begriffen Korrelationen oder Kovarianz (Korrelationen sind normalisierte Kovarianzen) beschrieben. Kovarianzstrukturen beschreiben Muster korrelierter Aktivität, die in den Datenmatrizen zu finden sind. Diese korrelierten Muster können mittels eines Vektors mit der Standardnorm, auch 2-Norm-Vektor genannt, festgelegt werden. Der 2-Norm-Vektor beschreibt die Länge des Vektors und misst das Ausmaß, das ein bestimmtes Muster der Hirnaktivität zu der Kovarianzstruktur beiträgt (Friston, 1994). Die räumlichen Modi (spatial modes) sind die Muster, die am meisten zur Varianz-Kovarianz beitragen (d.h. sie haben den größten 2-Norm-Vektor) (Friston, 1994). Für sie kann die Hauptkomponentenanalyse angewendet werden, die die wichtigen Merkmale der Datenmatrizen bezüglich der Hauptkomponenten oder Eigenvektoren extrahiert. In der Regel sind nur einige wenige Hauptkomponenten erforderlich, um den Großteil der beobachteten Varianz zu erklären. Was die funktionelle Konnektivität betrifft, so stellt eine Hauptkomponente ein tatsächlich verteiltes Gehirnsystem dar, innerhalb dessen hohe Interkorrelationen bestehen. In der Hauptkomponentenanalyse wird die Singulärwertzerlegung (Singular Value Decomposition, SVD) angewandt. Diese ist eine mathematische Operation, die die ursprüngliche Neuroimaging-Zeitreihe ( $M$ ) in zwei Sätze orthogonaler Vektoren zerlegt: Muster im Raum und Muster in der Zeit. Der „first Eigenvektor“ drückt die größte funktionelle Konnektivität aus. Jeder Eigenvektor definiert ein verteiltes Gehirnsystem, das als Bild dargestellt werden kann. Die sich daraus ergebenden verteilten Systeme werden Eigenbilder (Eigenimages) oder räumliche Modi (spatial modes) genannt (Friston, 1994).



## 10.2 Ergänzende Methoden

### 10.2.1 Korrektur von Stichprobengrößenunterschieden bei Stichprobenverfahren

Zur Korrektur der in 4.2.2 beschriebenen ungleichen Stichprobengröße passten wir in jedem Stichprobenverfahren die Stichprobengröße jeder Studie an, indem folgende Formel angewandt wurde:

$$aSS_{Studie\ n} = oSS_{Studie\ n} \times \frac{pSS_{KER}}{\min(pSS_{KER})}$$

Hierbei entspricht  $aSS_{Studie\ n}$  (adjusted sample size) der angepassten Stichprobengröße der Studie n;

$oSS_{Studie\ n}$  (original sample size) zeigt die ursprüngliche Stichprobengröße der Studie n;

$pSS_{KER}$  (pool sample size) weist auf die zusammengenommene Stichprobengröße für KER hin (d.h. die Summe der Stichprobengröße von allen 22 zufällig ausgewählten KER Studien)

und  $\min(pSS_{KER})$  gibt die kleinste Stichprobengröße in den 22 zufällig ausgewählten KER-Studien an (d.h. die Stichprobengröße der Studie mit den wenigsten Probanden) (Crossley et al., 2014).

### 10.2.2 Details der Konjunktionsanalyse

Wir wandten eine Konjunktions-Methode an, die häufig in Meta-Analysen verwendet wird: wir berechneten die Vereinigungsmenge zwischen Schwellenwert-basierten metaanalytischen p-Wert-Karten, d.h. „KBK > Belohnung-Ausgangslage“ und „KER > Emotion-Ausgangslage“. Die Signifikanz wurde bestimmt, indem die Vereinigung unimodaler p-Werte in jedem Voxel berechnet wurde und potentiell Rauschen bei der p-Wert-Schätzung einzelner Meta-Analysen berücksichtigt wurde (Radua et al., 2013).

Das Signifikanzniveau der Konjunktion wurde folgendermaßen berechnet: das Signifikanzniveau der beiden einzelnen metaanalytischen Ergebnis-Karten, die als Ausgangsdaten für die Konjunktion verwendet wurden, war  $p < 0,05$ . Wir ermittelten die Konjunktions-Schwellenwerte auf der Voxel-Ebene nach der Methode von Radua (Radua et al., 2012; Radua et al., 2013), indem wir zunächst die Vereinigungsmenge der p-Werte berechneten:

$$U = p_{KBK>Belohnung-Ausgangslage} + p_{KER>Emotion-Ausgangslage} - p_{KBK>Belohnung-Ausgangslage} \\ \times p_{KER>Emotion-Ausgangslage}$$

Dann wurde der Schwellenwert angepasst, da die U-Statistik möglicherweise zu konservativ ist:

$$P = U + (1 - U) \times \ln(1 - U)$$

Für  $p_{KBK>Belohnung-Ausgangslage} = 0,05$  und  $p_{KER>Emotion-Ausgangslage} = 0,05$ , ergibt dieses Verfahren einen Konjunktions-Schwellenwert von  $P = 0,005$

## 11 TABELLEN

Tabelle 1: Eingeschlossene Studien der KBK-Meta-Analyse

Autoren, Jahr	Probanden (n)	Geschlecht	Durchschnittsalter	Reiztyp	KBK Strategie	Kontrast	Halbwertsbreite des Glättungskernels (mm)
Brody et al. (2007)	42	12 F, 30 M	38	Zigaretten Videos	Widerstehen Sie jedem Gefühl	KBK > Belohnung-Ausgangslage, Belohnung-Ausgangslage > KBK	-
Crockett et al. (2013)	28	28 M	18-35	Erotische Bilder	Denken Sie an eine großzügige Belohnung	KBK > Belohnung-Ausgangslage	8
Diekhof et al. (2012)	32	16 F, 16 M	F: 24.3 M: 24.7	Begierde/Verlangen-Vernunft-Aufgabe	Denken Sie an ein langfristiges Ziel	Belohnung-Ausgangslage > KBK	9
Dietrich et al. (2016)	43	43 F	26.7	Bilder von Nahrung	persönliche mentale Strategie	KBK > Belohnung-Ausgangslage, Belohnung-Ausgangslage > KBK	8
Dong et al. (2016)	27	27 F	21.56	Schokolade verzögerte Erleichterung-Aufgabe	Denken Sie an ein langfristiges Ziel	KBK > Belohnung-Ausgangslage	6

Giuliani et al. (2014)	50	33 F, 17 M	21.77	Bilder von Nahrung	Neubewertung	KBK > Belohnung-Ausgangslage	6
Giuliani et al. (2015)	60	60 F	16.66	Bilder von Nahrung	Neubewertung	KBK > Belohnung-Ausgangslage	8
Harding et al. (2018)	30	14 F, 16 M	24.17	Bilder von Nahrung	persönliche Vorliebe	KBK > Belohnung-Ausgangslage, Belohnung-Ausgangslage > KBK	5
Hare et al. (2011)	33	23 F, 10 M	24.8	Bilder von Nahrung	Denken Sie an Ihre Gesundheit	KBK > Belohnung-Ausgangslage	8
Hartwell et al. (2011)	32	19 F, 14 M	33.5	Bilder von rauchenden Personen	Widerstehen Sie dem Drang des Begehrens	KBK > Belohnung-Ausgangslage, Belohnung-Ausgangslage > KBK	8
He et al. (2014)	30	17 F, 13 M	19.7	Bilder von Nahrung	Hemmen Sie Ihr Verlangen nach leckeren Lebensmitteln	KBK > Belohnung-Ausgangslage	5
Hill et al. (2017)	26	19 F, 7 M	24	Finanzielle Belohnung	Denken Sie an ein langfristiges Ziel	KBK > Belohnung-Ausgangslage	8
Hollmann et al. (2012)	17	17 F	25.3	Bilder von Nahrung	Interpretieren Sie neu	KBK > Belohnung-Ausgangslage	8

Hutcherson et al. (2012)	26	9 F, 17 M	22	Bilder von Nahrung	Vermindern Sie Ihr Begehren	KBK > Belohnung-Ausgangslage, Belohnung-Ausgangslage > KBK	8
Kober et al. (2010)	21	9 F, 12 M	26.8	Bilder von Nahrung und Zigaretten	Denken Sie an langfristige Folgen	KBK > Belohnung-Ausgangslage, Belohnung-Ausgangslage > KBK	6
McClure et al. (2004)	14	9 F, 5 M	21.4	Finanzielle Belohnung	Denken Sie an ein langfristiges Ziel	Belohnung-Ausgangslage > KBK	8
Norman et al. (2017)	20	20 M	12-18	Finanzielle Belohnung: eine verzögerte Erleichterung-Aufgabe	Denken Sie an ein langfristiges Ziel	KBK > Belohnung-Ausgangslage, Belohnung-Ausgangslage > KBK	-
Petit et al. (2016)	23	10 F, 13 M	25.91	Bilder von Nahrung	Denken Sie an die Vorteile des Verzehrs von gesunden Lebensmitteln	KBK > Belohnung-Ausgangslage	8
Silvers et al. (2014)	105	71 F, 34 M	14.27	Bilder von Nahrung	Stellen Sie sich die Nahrung weit entfernt vor	KBK > Belohnung-Ausgangslage, Belohnung-	6

						Ausgangslage > KBK	
Tuulari et al. (2015)	41	41 F	44.9	Bilder von Nahrung	Hemmen Sie Ihr Verlangen nach Nahrung	KBK > Belohnung-Ausgangslage, Belohnung-Ausgangslage > KBK	8
van der Laan et al. (2014)	20	20 F	21.2	Bilder von Nahrung	Achten Sie auf Ihr Gewicht	KBK > Belohnung-Ausgangslage, Belohnung-Ausgangslage > KBK	8
Yokum et al. (2013)	21	13 F, 8 M	15.2	Bilder von Nahrung	Denken Sie an Folgen und Vorteile	KBK > Belohnung-Ausgangslage, Belohnung-Ausgangslage > KBK	6

**Tabelle 1.** Nur Studien, in denen Probanden unter “KBK”-Bedingungen einem Verlangen nach einem belohnenden Reiz widerstehen mussten, wurden in der Meta-Analyse berücksichtigt. Während der “Belohnung-Ausgangslage”-Bedingung gingen die Probanden dem „natürlichen“ Verlangen nach, dass durch den Reiz ausgelöst wurde. Der Reiztyp beschreibt, welcher Materialtyp in den einzelnen Studien angewendet wurde: Bilder von Nahrung und Zigaretten, Videos oder Ähnliches. Die KBK-Strategie gibt an, welche Strategie die Teilnehmer anwendeten, um ihr Verlangen zu hemmen: beschreibende Begriffe wurden direkt aus den Artikeln übernommen.

**Tabelle 2: Eingeschlossene Studien der KER-Meta-Analyse**

<b>Autoren, Jahr</b>	<b>Probanden (n)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Durchschnittsalter</b>	<b>Reiztyp</b>	<b>KER Strategie</b>	<b>Kontrast</b>
Belden et al. (2014)	19	8 F, 11M	10.05	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage
Denny et al. (2015)	17	12 F, 5 M	24.1	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Domes et al. (2010)	33	17 F, 16 M	F: 24.6 M: 25.2	Bilder: IAPS	Beide	KER > Emotion-Ausgangslage
Dörfel et al. (2014)	36	36 F	18-39	Bilder: IAPS	Beide	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Doré et al. (2017)	20	12 F, 8 M	24.6	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage
Eippert et al. (2007)	24	24 F	23.30	Bilder: IAPS	Beide	KER > Emotion-Ausgangslage
Engen et al. (2015)	15	5 F, 10 M	56.1	Filmausschnitt	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Erk et al. (2010)	17	8 F, 9 M	43.9	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER

Goldin et al. (2008)	17	17 F	22.7	Videos	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage
Hallam et al. (2015)	40	20 F, 20 M	20	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage
Hayes et al. (2010)	25	11 F, 14 M	21.6	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Koenigsberg et al. (2010); Koenigsberg et al. (2009)	16	9 F, 7 M	31.8	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Krendl et al. (2012)	16	10 F, 6 M	21.6	Bilder: IAPS	Beide	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Lang et al. (2012)	15	15 F	24.73	Skripten: ANET	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage
Leiberg et al. (2012)	24	24 F	24.1	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Mak et al. (2009a)	12	12 F	24	Bilder: IAPS	Wahl des Probanden	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Mak et al. (2009b)	24	12 F, 12 M	F: 24 M: 24	Bilder: IAPS	Wahl des Probanden	KER > Emotion-Ausgangslage
McRae et al. (2008)	25	13 F, 12 M	20.6	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage



McRae et al. (2010)	18	18 F	24.4	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage
McRae et al. (2012)	38	21 F, 17M	F: 16.75 M: 16.10	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Modinos et al. (2010)	18	7 F, 11M	21.1	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage
Morawetz et al. (2016a)	59	20 F, 39 M	32.47	Filmausschnitt (Extremsportarten)	Beide	KER > Emotion-Ausgangslage
Morawetz et al. (2016b)	60	30 F, 30 M	30.48	Bilder: Gesichter	Beide	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Morawetz et al. (2017a)	23	12 F, 11 M	25.70	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Mulej Bratec et al. (2015)	20	20 F	24.8	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Nelson et al. (2015)	22	11 F, 11 M	25.2	Bilder	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage
New et al. (2009)	14	14 F	31.7	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage
Ochsner et al. (2002)	15	15 F	21.9	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER

Ochsner et al. (2004)	24	24 F	20.6	Bilder: IAPS	Beide	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Paschke et al. (2016)	108	55 F	26.12	Bilder: EPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage
Perlman et al. (2012)	14	6 F, 8 M	15.1	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Phan et al. (2005)	14	8 F, 6 M	27.6	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Pitskel et al. (2011)	15	6 F, 9 M	13.03	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Qu et al. (2017)	29	14 F, 15 M	19.2	Fotos	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Sarkheil et al. (2015)	14	8 F, 6 M	20-27	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Schulze et al. (2011)	15	15 F	24.53	Bilder: IAPS	Beide	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Silvers et al. (2015a)	56	31 F, 25 M	16.45	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Silvers et al. (2015b)	30	13 F, 17 M	21.97	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage

Silvers et al. (2017)	112	65 F, 47 M	15.73	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Sripada et al. (2014)	49	23 F, 26 M	23.63	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Stephanou et al. (2017); Stephanou et al. (2016)	78	44 F, 34 M	19.91	Bilder: IAPS, EPS, online	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Uchida et al. (2015)	62	32 F, 30 M	22.3	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Vanderhasselt et al. (2013)	42	42 F	21.26	Bilder: IAPS	Neuint	KER > Emotion-Ausgangslage
Walter et al. (2009)	18	18 F	24	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Winecoff et al. (2011)	42	n.a.	25	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage, Emotion-Ausgangslage > KER
Winecoff et al. (2013)	31	21 F, 10 M	F: 23.1 M: 69	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage
Zaehring et al. (2018)	20	13 F, 7 M	39.65	Bilder: IAPS	Abst	KER > Emotion-Ausgangslage

**Tabelle 2.** Nur Studien, in denen Probanden unter „KER“-Bedingungen eine emotionale Reaktion auf einen visuellen aversiven Reiz mittels „Neubewertungs“-Strategien herunterregulieren mussten, wurden in der Meta-Analyse berücksichtigt. Während der „Emotion-Ausgangslage“-Bedingung erlebten die Probanden den „natürlich“ hervorgerufenen emotionalen Zustand. Der Reiztyp beschreibt, welcher Materialtyp in den einzelnen Studien angewendet wurde: Bilder (IAPS: International Affective Picture System; EPS: Emotional Picture Set), Videos oder Skripte (ANET: Affective Norms for English Text). Die KER-Strategie gibt an, welche Strategie die Teilnehmer anwendeten, um ihre emotionale Reaktion herunterzuregulieren: Neuinterpretation (Neuint), Abstand halten (Abst) oder eine Kombination aus beiden (beide).

**Tabelle 3: Eingeschlossene Studien der Antwortunterdrückung-Meta-Analyse**

Autoren, Jahr	Probanden (n)	Geschlecht	Alter (Jahren)	Aufgaben
Altshuler et al. (2005)	13	8 F, 7 M	31	Go/NoGo
Aron et al. (2006)	13	4 F, 9 M	29.2	Stop Signal
Asahi et al. (2004)	17	7 F, 10 M	25.1	Go/NoGo
Bellgrove et al. (2004)	42	29 F, 13 M	31	Go/NoGo
Boehler et al. (2010)	15	9 F, 6 M	22.9	Stop signal
Booth et al. (2003)	24	12 F, 12 M	25.1	Go/NoGo
Bos et al. (2017)	40	18 F, 22 M	23.6	Go/NoGo
Brown et al. (2017)	42	24 F, 18M	31.5	Go/NoGo
Cai et al. (2009)	12	6 F, 6 M	18-36	Stop Signal
Cai et al. (2011)	23	11 F, 15 M	18-39	Stop Signal
Chevrier et al. (2007)	14	6 F, 8 M	29.4	Stop Signal
Chikara et al. (2018)	20	2 F, 18 M	23.3	Stop Signal
Chikazoe et al. (2009a)	25	15 F; 10 M	20-27	Go/NoGo
Chikazoe et al. (2009b)	22	12 F, 10 M	22.3	Stop signal
Criaud et al. (2017)	20	10 F, 10 M	20-42	Go/NoGo
Czapla et al. (2017)	21	4 F, 17 M	41.95	Go/NoGo
Filbey et al. (2017)	34	21 F, 13 M	32.6	Stop Signal
Geng et al. (2009)	16	8 F, 8 M	18-32	Go/NoGo
Hendrick et al. (2010)	60	30 F, 30 M	22-42	Stop Signal
Horn et al. (2003)	19	19 M	18-50	Go/NoGo
Hsu et al. (2017)	20	20 F	23.75	Go/NoGo
Jahfari et al. (2011)	20	11 F, 9 M	23.55	Stop signal
Jankowski et al. (2017)	14	7 F, 7 M	11.81	Go/NoGo
Kaladjian et al. (2007)	21	2 F, 19 M	35.7	Go/NoGo
Kaladjian et al. (2009a)	10	5 F, 5 M	41.5	Go/NoGo
Kaladjian et al. (2009b)	20	10 F, 10 M	34.6	Go/NoGo
Kiehl et al. (2000)	14	7 F, 7 M	28.4	Go/NoGo
Kolodny et al. (2017)	23	15 F, 8 M	19-37	Go/NoGo
Liddle et al. (2001)	16	7 F, 9 M	30.2	Go/NoGo
Lim et al. (2015)	27	6 F, 21 M	17.5	Stop Signal
Maguire et al. (2003)	6	6 M	22-30	Go/NoGo
Marco-Pallares et al. (2008)	10	7 F, 3 M	23	Stop Signal
Mazzola-Pomietto et al. (2009)	16	10 F, 6 M	34.6	Go/NoGo
McNab et al. (2008)	11	7 F, 4 M	24	Go/NoGo und Stop Signal
Menon et al. (2001)	14	6 F, 8 M	23.6	Go/NoGo
Pride et al. (2017)	18	8 F, 10 M	10.5	Go/NoGo
Rodriguez et al. (2018)	22	22 M	24.77	Go/NoGo
Roth et al. (2007)	14	8 F, 6 M	34.9	Go/NoGo
Rothmayr et al. (2011)	12	7 F, 5 M	23.7	Go/NoGo
Rubia et al. (2006)	48	48 M	28	Go/NoGo
Schel et al. (2014)	24	13 F, 11 M	21.49	Stop Signal

Sebastian et al. (2012)	24	13 F, 11 M	30.3	Go/NoGo und Stop Signal
Sharp et al. (2010)	26	9 F, 17 M	34	Stop Signal
Tabu et al. (2011)	13	5 F, 8 M	27.5	Stop Signal
Van Hulst et al. (2017)	26	26 M	10.5	Go/NoGo
Wager et al. (2005)	14		18-25	Go/NoGo
Walther et al. (2010)	17	9 F, 8 M	27.5	Go/NoGo
Watanabe et al. (2002)	11	2 F, 9 M	25	Go/NoGo
Xu et al. (2017)	21	14 F, 7 M	22	Stop Signal
Zheng et al. (2008)	18	10 F, 8 M	22-40	Go/NoGo und Stop Signal

**Tabelle 3.** Nur Studien, in denen Probanden unter „Antwortunterdrückung“-Bedingungen (NoGo oder Stop signal) eine bestimmte Handlung unterdrücken oder beenden mussten, wurden in der Meta-Analyse berücksichtigt. Während der „Go“-Bedingung führten die Probanden eine bestimmte Handlung durch.

**Tabelle 4: Ergebnisse der Meta-Analyse KBK > Belohnung-Ausgangslage**

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Höchster-Punkt-Koordinaten			Cluster-Größe (voxels)	Maximaler Dichte-Wert	p-Wert, FWER-korrigiert	
		x	y	z				
Operculum frontale	L	-46	28	0	391	0.422	<0.0001	hb
Gyrus frontalis medius	L	-44	8	42	506	0.456	0.0007	hb
Gyrus angularis	R	52	-52	38	15	0.311	0.0172	hb
Gyrus angularis	R	46	-54	44	10	0.320	0.0101	hb
Supplementär-motorische Areale und prä-supplementär-motorische Areale	R/L	0	18	54	614	0.489	<0.0001	hb
Gyrus frontalis inferior	L	-44	24	14	3494	0.289	<0.0001	eb
Orbitofrontalkortex	R	44	24	-6	439	0.266	0.0090	eb
Gyrus temporalis superior, hinterer Teil	L	-54	-34	2	362	0.218	0.0253	eb
Gyrus angularis	L	-52	-54	32	1214	0.283	<0.0001	eb
Supplementär-motorische Areale und prä-supplementär-motorische Areale	L	-2	20	54	1756	0.288	<0.0001	eb
Gyrus angularis	R	52	-54	40	531	0.285	0.0030	eb
Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	L	-44	32	12	2345	0.206	<0.0001	eb
Inselrinde	R	40	22	12	1657	0.289	0.0011	eb
Gyrus angularis	L	-36	14	-16	15	0.156	<0.0001	eb
Gyrus angularis	L	-50	-58	20	57	0.136	0.0003	eb
Gyrus angularis	L	-48	-54	40	905	0.183	0.0003	eb
Prä-supplementär-motorische Areale	L	-8	36	42	1592	0.183	<0.0001	eb
Gyrus frontalis medius	R	30	32	26	4035	0.166	<0.0001	eb
Operculum frontale	L	-38	24	10	1485	0.150	0.0008	eb
Frontalpol	L	-48	52	-6	86	0.122	0.0008	eb
Frontalpol	L	-28	44	30	90	0.097	<0.0001	eb
Gyrus frontalis medius	R	46	28	40	59	0.133	<0.0001	eb
Supplementär-motorische Areale und prä-supplementär-motorische Areale	R	6	24	38	103	0.134	<0.0001	eb
Supplementär-motorische Areale und prä-supplementär-motorische Areale	L	-4	10	40	39	0.134	<0.0001	eb
Supplementär-motorischen Areale	R	10	10	46	15	0.130	<0.0001	eb
Gyrus frontalis medius	L	-30	4	56	19	0.123	0.0008	eb
Gyrus frontalis medius	L	-40	10	60	55	0.134	0.0008	eb

**Tabelle 4.** Regionale Cluster, die während kognitiver Belohnungskontrolle (KBK) stärker aktiviert sind, signifikant bei  $p < 0.05$  (FWER-korrigiert) basierend auf der MKDA-Meta-Analyse. Es werden sowohl die Ergebnisse für den Stärke-basierten (height-based, hb) als auch für den Ausdehnung-basierten (extent-based, eb) Schwellenwert angegeben. Beschriftungen der anatomischen

Regionen wurden aus dem Harvard-Oxford-Hirnatlas und dem Automated Anatomical Labelling (AAL) Atlas abgeleitet. Hemisphären werden mit links (=L) oder rechts (=R) angegeben. Höchster-Punkt Koordinaten stellen Koordinaten mit maximaler Dichte dar (d. h. der maximale gewichtete Anteil der Studien, die einen höchsten Punkt innerhalb der 15mm dieses Voxels angeben). MNI = Montreal Neurological Institute.



**Tabelle 5: Ergebnisse der Meta-Analyse KER > Emotion-Ausgangslage**

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Höchster-Punkt-Koordinaten			Cluster-Größe (voxels)	Maximaler Dichte-Wert	p-Wert, FWER-korrigiert	
		x	y	z				
Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	L	-50	28	-4	1634	0.461	<0.0001	hb
Gyrus temporalis superior, hinterer Teil	L	-58	-38	-4	1149	0.418	<0.0001	hb
Orbitofrontalkortex	R	48	26	-4	529	0.323	0.0003	hb
Lateraler Okzipitalkortex, oberer Teil	L	-48	-62	34	1230	0.454	<0.0001	hb
Gyrus angularis	R	54	-58	32	277	0.353	<0.0001	hb
Gyrus frontalis medius	R	40	22	42	695	0.339	0.0003	hb
Supplementär-motorische Areale und prä-supplementär-motorische Areale	L	-4	20	54	2228	0.528	<0.0001	hb
Gyrus frontalis medius	L	-40	10	48	1105	0.411	<0.0001	hb
Zerebellum	R	36	-64	-32	391	0.175	0.0003	eb
Gyrus cinguli, pars anterior	R	2	24	30	8766	0.241	<0.0001	eb
Gyrus angularis	L	-52	-50	18	2304	0.241	<0.0001	eb
Gyrus temporalis medius, hinterer Teil	R	58	-32	-4	233	0.194	0.0253	eb
Gyrus angularis	R	56	-58	26	967	0.240	<0.0001	eb
Gyrus cinguli, pars posterior	L	-2	-24	28	293	0.162	0.0030	eb
Paracingulate Gyrus	L	-2	32	26	7689	0.193	<0.0001	eb
Gyrus supramarginalis, hinterer Teil	L	-50	-48	16	1421	0.158	<0.0001	eb
Gyrus angularis	R	46	-54	32	624	0.166	0.0037	eb
Gyrus frontalis medius	R	42	6	50	92	0.152	<0.0001	eb
Nucleus caudatus, der sich bis zur Inselrinde und dem frontalen Operculum erstreckt	L	-12	22	10	9723	0.177	<0.0001	eb
Gyrus angularis	L	-46	-56	14	1011	0.114	<0.0001	eb
Gyrus temporalis superior	L	-46	-30	0	12	0.110	<0.0001	eb
Planum temporale	L	-52	-36	10	15	0.111	<0.0001	eb
Gyrus praecentralis	L	-60	8	18	33	0.113	<0.0001	eb
Lateraler Okzipitalkortex, oberer Teil	L	-40	-68	18	23	0.111	<0.0001	eb
Gyrus praecentralis	L	-52	0	42	59	0.113	<0.0001	eb
Gyrus praecentralis	L	-46	-6	50	15	0.111	<0.0001	eb
Gyrus frontalis medius	L	-30	4	64	140	0.114	<0.0001	eb
Supplementär-motorische Areale	L	-10	2	52	12	0.114	<0.0001	eb

**Tabelle 5.** Regionale Cluster, die während kognitiver Emotionsregulation (KER) stärker aktiviert sind, signifikant bei  $p < 0.05$  (FWER-korrigiert) basierend auf der MKDA-Meta-Analyse. Es werden sowohl die Ergebnisse für den Stärke-basierten (height-based, hb) als auch für den Ausdehnungsbasierten (extend-based, eb) Schwellenwert angegeben. Beschriftungen der anatomischen

Regionen wurden aus dem Harvard-Oxford-Hirnatlas und dem Automated Anatomical Labelling (AAL) Atlas abgeleitet. Hemisphären werden mit links (=L) oder rechts (=R) angegeben. Höchster-Punkt Koordinaten stellen Koordinaten mit maximaler Dichte dar (d. h. der maximale gewichtete Anteil der Studien, die einen höchsten Punkt innerhalb der 15mm dieses Voxels berichten). MNI = Montreal Neurological Institute.

**Tabelle 6: Gemeinsames Hirnaktivierungsmuster der KBK und KER**

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Höchster-Punkt-Koordinaten			Cluster-Größe (voxels)	Konjunktions-p-Wert
		x	y	z		
<b>(KBK &gt; Belohnung-Ausgangslage) <math>\cap</math> (KER &gt; Emotion-Ausgangslage)</b>						
Supplementär-motorische Areale, prä-supplementär-motorische Areale, dorso-lateraler und ventro-lateraler präfrontaler Kortex	R	6	26	50	9157	0.002
anteriore Inselrinde, ventro-lateraler und dorso-lateraler präfrontaler Kortex	L	-34	32	-4	6532	0.00173
Gyrus angularis	L	-54	-66	26	1700	0.0000168
Gyrus angularis	R	54	-54	38	392	0.000517
Gyrus temporalis superior	L	-50	-32	0	361	0.00112

**Tabelle 6.** Regionale Cluster gemeinsamer Aktivierung der kognitiven Belohnungskontrolle (KBK) und der kognitiven Emotionsregulation (KER), basierend auf der Konjunktions-Analyse ( $p > 0.005$ ). Hemisphären werden mit links (=L) oder rechts (=R) angegeben. MNI = Montreal Neurological Institute.

**Tabelle 7: Unterschied im Hirnaktivierungsmuster der KBK und KER**

Anatomische Region	Hemisphäre	MNI-Höchster-Punkt-Koordinaten			Cluster-Größe	p-Wert
		x	y	z		
<b>A. (KER &gt; Emotion-Ausgangslage) &gt; (KBK &gt; Belohnung-Ausgangslage)</b>						
Gyrus temporalis superior und medialis, Gyrus angularis, ventro-lateraler präfrontaler Kortex	L	-48	14	-12	6792	0.00226
prä-supplementär-motorische Areale	L	-16	26	56	546	0.000971
Gyrus angularis	R	48	-62	34	446	0.00000289
<b>B. (KBK &gt; Belohnung-Ausgangslage) &gt; (KER &gt; Emotion-Ausgangslage)</b>						
-	-	-	-	-	-	-

**Tabelle 7.** (A) Regionale Cluster, die während KER stärker aktiviert sind als während KBK, signifikant bei  $p < 0.05$  (FWER-korrigiert) basierend auf der MKDA-Meta-Analyse. Hemisphären werden mit links (=L) oder rechts (=R) angegeben. MNI = Montreal Neurological Institute.

(B) Bei  $p$ -Wert  $< 0.05$  (FWER-korrigiert) wurde keine stärkere Aktivierung während KBK im Vergleich zu KER beobachtet.