

Aus der

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik

**Variabilität funktionell definierter gesichtssensitiver
Hirnregionen und Einfluss von DIRAS2 auf die
neuronalen Korrelate emotionaler Wahrnehmung
– Zwei fMRT-Untersuchungen an Erwachsenen mit und
ohne Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Schwarz, Lena

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Ethofer

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke

Tag der Disputation 10.06.2021

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	8
1 EINLEITUNG	11
1.1 „Localizer“-Experimente für funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT).....	11
1.2 Test-Retest-Reliabilität und interindividuelle Variabilität von durch „Face Localizer“ bestimmten fROIs.....	13
1.3 Gesichtssensitive Regionen im Gehirn	17
1.4 MVPA, Support Vector Machines und „fMRI fingerprinting“	20
1.5 Wahrnehmung emotionaler Mimik und emotionaler Sprachmelodie (Prosodie) in der fMRT.....	21
1.6 Wahrnehmung von emotionaler Mimik und Prosodie bei Menschen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	24
1.7 Das Gen DIRAS2	26
2 FRAGESTELLUNGEN DIESER ARBEIT	28
2.1 Experiment 1: Untersuchung der Validität des an unserem Labor genutzten „Face Localizers“ und von Eigenschaften der hiermit eingegrenzten gesichtssensitiven Regionen inkl. der Möglichkeit von „fMRI fingerprinting“	28
2.2 Experiment 2: Wahrnehmung emotionaler Mimik und emotionaler Prosodie sowie Auswirkungen des Risikoallels von DIRAS2 bei Erwachsenen mit ADHS in der fMRT	29
3 METHODEN UND ERGEBNISSE VON EXPERIMENT 1	31
3.1 Methoden	31
3.1.1 Versuchsteilnehmer.....	31
3.1.2 Stimuli und Versuchsaufbau	31
3.1.3 Aufnahmeparameter.....	32
3.1.4 Auswertung der Verhaltensdaten	33

3.1.5	<i>Auswertung der fMRT-Daten</i>	33
3.1.6	<i>Reproduzierbarkeit innerhalb der einzelnen Probanden</i>	35
3.1.7	<i>Klassifikation mithilfe von Support Vector Machines</i>	36
3.1.8	<i>Klassifikation mithilfe von Hyperebenen („fMRI fingerprinting“)</i>	37
3.2	Ergebnisse	38
3.2.1	<i>Verhaltensdaten</i>	38
3.2.2	<i>fMRT-Gruppenanalyse</i>	38
3.2.3	<i>Individuelle Aktivierungsmaxima</i>	43
3.2.4	<i>Reproduzierbarkeit der individuellen Aktivierungsmaxima und - cluster innerhalb desselben Probanden</i>	44
3.2.5	<i>Klassifikation von Aktivierungsmustern</i>	48
3.2.6	<i>Klassifikation mit Hyperebenen</i>	49
4	METHODEN UND ERGEBNISSE VON EXPERIMENT 2	51
4.1	Methoden	51
4.1.1	<i>Versuchsteilnehmer</i>	51
4.1.2	<i>Genetische Analyse</i>	53
4.1.3	<i>Stimuli und Versuchsaufbau</i>	53
4.1.4	<i>Aufnahmeparameter</i>	55
4.1.5	<i>Auswertung der Verhaltensdaten</i>	56
4.1.6	<i>Auswertung der fMRT-Daten</i>	56
4.2	Ergebnisse	58
4.2.1	<i>Demografie und Psychometrie</i>	58
4.2.2	<i>Genetische Analyse</i>	59
4.2.3	<i>Verhaltensdaten</i>	59
4.2.4	<i>fMRT-Daten</i>	60
4.2.5	<i>Einfluss des Geschlechts</i>	63
5	DISKUSSION	65
5.1	Experiment 1	65
5.1.1	<i>Schwächere Deaktivierung statt stärkerer Aktivierung von Regionen des erweiterten Gesichternetzwerks, welche zugleich dem Ruhezustandsnetzwerk zugerechnet werden</i>	65

5.1.2	<i>Einfluss der Kontrollstimuli</i>	67
5.1.3	<i>„Gesichtsselektivität“ von FFA-1 und FFA-2 und ihre Lage in zytoarchitektonisch definierten Arealen</i>	69
5.1.4	<i>Stabilität der Aktivierungsmaxima in den bislang weniger intensiv beforschten Regionen des Gesichter-Netzwerks: pSTS-FA/TPJ und Amygdala</i>	70
5.1.5	<i>Intra-individuelle Überlappung der Aktivierungscluster über die Zeit</i>	70
5.1.6	<i>fMRI-fingerprinting</i>	71
5.1.7	<i>Zusammenfassung</i>	72
5.1.8	<i>Limitationen</i>	73
5.2	Experiment 2	75
5.2.1	<i>Verhaltensdaten</i>	75
5.2.2	<i>fMRT-Daten</i>	76
5.2.3	<i>Genetische Einflüsse</i>	76
5.2.4	<i>Einfluss des Geschlechts</i>	80
5.2.5	<i>Limitationen</i>	81
5.3	Synthese	83
6	ZUSAMMENFASSUNG	87
7	LITERATURVERZEICHNIS	91
8	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	112
9	VERÖFFENTLICHUNGEN	115
	DANKSAGUNG	116

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Grafik 1: <i>Aktivierungskarten der verschiedenen Kontraste der Gruppe 80x1 (Gruppenanalyse).....</i>	39
Grafik 2: <i>Conjunction $f > h \cap f > l \cap f > o$ der Gruppenanalysen der Gruppe 80x1 und je Teilnehmer gemittelte Beta-Werte je Bedingung und Region.....</i>	41
Grafik 3: <i>FFA-1 / FG-2 und FFA-2 / FG-4 in den verschiedenen Kontrasten und Bedingungen bei Gruppe 80x1.....</i>	42
Grafik 4: <i>Rechte FFA(s) über sämtliche Teilnehmer und Messtage der Gruppe 5x5.</i>	46
Grafik 5: <i>Mittlere Unbiased Hitrates nach Diagnose, sensorischer Modalität und emotionalem vs. neutralem Ausdruck \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM, Standard Error of the Mean).....</i>	59
Grafik 6: <i>Beta-Werte nach sensorischer Modalität, Emotionalität, Genotyp und Diagnose.</i>	61

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: <i>Regionen > 10 Voxel (im Interesse der Übersichtlichkeit), welche in Gruppe 80x1 signifikant stärkere Aktivierung bzw. signifikant schwächere Deaktivierung auf Gesichter relativ zu allen anderen Kategorien zeigen (Conjunction $f > h \cap f > o \cap f > l$).</i>	40
Tabelle 2: <i>Durchschnittliche Größe (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts) der Aktivierungscluster ($p < 0,001$, unkorrigiert) der Einzelprobanden der Gruppe 80x1 in rechtem und linkem FG-2 und FG-4 in den verschiedenen Kontrasten in mm^3.</i>	43
Tabelle 3: <i>Anzahl Aktivierungsmaxima der einzelnen Teilnehmer der Gruppe 80x1</i>	44
Tabelle 4: <i>Reproduzierbarkeit der Aktivierungsmaxima in Gruppe 5x5.</i>	45
Tabelle 5: <i>Prozentualer Anteil der überlappenden Voxel im jeweiligen ROI über verschiedene Messtage in Gruppe 5x5.</i>	47
Tabelle 6: <i>SVM-Klassifikations-Trefferbarkeit in % bei (un-)geglätteten Daten in Gruppe 5x5.</i>	48
Tabelle 7: <i>Hyperebenenklassifikations-Trefferbarkeit in % bei (un-)geglätteten Daten.</i>	50
Tabelle 8: <i>Demografische und psychometrische Daten.</i>	58
Tabelle 9: <i>Übersicht über die funktionell definierten ROIs.</i>	60

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

- a.u. – arbitrary units (willkürliche Einheiten)
- AAL – Automated Anatomical Labeling (automatisierte anatomische Etikettierung)
- ADHS – Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung / Gruppe der ADHS-Patienten
- ADHS-SB – ADHS-Selbstbeurteilungsskala
- ALE – Activation Likelihood Estimation
(Aktivierungswahrscheinlichkeitsschätzung)
- ANOVA – analysis of variance (Varianzanalyse)
- aROI – anatomische region-of-interest (Bereich von Interesse)
- ca. – circa
- CBA – cortex-based alignment (Kortex-basierte Angleichung)
- d.h. – das heißt
- DMN – default mode network (Ruhezustandsnetzwerk)
- EDTA – Ethylendiamintetraacetat
- EPI – echo-planar imaging (echo-planare Aufnahmetechnik)
- etc. – et cetera
- f – Kategorie Gesichter („faces“) im Face Localizer
- FFA – Fusiform Face Area (fusiforme Gesichtsregion)
- FG – fusiformer Gyrus
- fMRT – funktionelle Magnetresonanztomografie
- fROI – functional region-of-interest (funktioneller Bereich von Interesse)
- FWE – family-wise error (Familien-Fehlerwahrscheinlichkeit)
- GLM – general linear model (allgemeines lineares Modell)
- GWAS – genomweite Assoziationsstudie
- h – Kategorie Häuser („houses“) im Face Localizer
- HC – healthy controls (Gruppe der gesunden Kontrollprobanden)
- HU – unbiased hitrate (unvoreingenommene Trefferquote)
- Hz – Hertz
- IFG – inferiorer frontaler Gyrus
- IFJ – inferior frontal junction (inferiorer frontaler Übergang)

inkl. – inklusive
IOG – inferiorer okzipitaler Gyrus
l – Kategorie Landschaften („landscapes“) im Face Localizer
LOC – lateral occipital complex (lateraler okzipitaler Komplex)
MNI – Montreal Neurologic Institute (Neurologisches Institut Montreal)
mPFC – mittlerer präfrontaler Kortex
mpFG – mittlerer bis posteriorer fusiformer Gyrus
MPH – Methylphenidat
ms – Millisekunden
MVPA – multi-voxel pattern analysis (Multivoxel-Musteranalyse) / multivariate pattern analysis (Multivariate Musteranalyse)
MWT-B – Mehrfachwortschatztest Version B
NVA – nonlinear volumetric alignment (nonlineare volumetrische Ausrichtung)
o – Kategorie Gegenstände („objects“) im Face Localizer
OFA – Occipital Face Area (okzipitale Gesichteregion)
OFC – orbitofrontaler Kortex
PPA – Parahippocampal Place Area (parahippocampale Ortsregion)
pSTS – posteriorer superiorer temporaler Sulcus
pSTS-AV – pSTS Audiovisuelle Integration
pSTS-FA – pSTS Face Area (pSTS-Gesichtsregion)
ROI – Region-of-Interest (Bereich von Interesse)
s – Sekunde(n)
s. – siehe
SNP – single nucleotide polymorphism (Einzelnukleotidpolymorphismus)
s.o. – siehe oben
sog. – sogenannt
SPM – statistical parametric mapping (statistisch-parametrische Kartografie)
STC – superiorer temporaler Kortex
s.u. – siehe unten
SVM – support vector machine (Stützvektormaschine)
T – Tesla
TE – echo time (Echozeit)

TI – inversion time (Inversionszeit)

TPJ – Temporoparietal Junction (temporoparietaler Übergang)

TR – repetition time (Repetitionszeit)

TVA – Temporal Voice Area (temporale Stimmregion)

u.a. – unter anderem

v.a. – vor allem

vs. – versus

VWFA – Visual Word Form Area (visuelle Wortformregion)

WURS-K – Wender-Utah-Rating-Scale-Kurzform

z.B. – zum Beispiel

1 EINLEITUNG

Diese Dissertationsschrift berichtet über zwei wissenschaftliche Studien, welche einen Beitrag zur fMRT-Forschung auf zwei Ebenen leisten sollen – die erste in der Grundlagenforschung an Gesunden mit einer genaueren Untersuchung zum „Face Localizer“ (wörtlich „Gesichts-Orter“), einem Paradigma zur Eingrenzung gesichtssensitiver Hirnregionen, welches gewöhnlich „nur“ als Hilfsexperiment dient; die zweite in der Grundlagenforschung zur Emotionswahrnehmung und den Auswirkungen eines Risiko-Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP, „single nucleotide polymorphism“) an erwachsenen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) unter Verwendung unter anderem des in der ersten Studie genauer untersuchten „Face Localizers“.

1.1 „Localizer“-Experimente für funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)

Sog. „Functional Localizers“ (wörtlich übersetzt „funktionelle Orter“) sind Paradigmen, welche darauf ausgelegt sind, so spezifisch wie möglich Aktivität in Hirnregionen hervorzurufen, welche mit bestimmten Funktionen in Verbindung gebracht werden. In der Regel geht es dabei um die Wahrnehmung von Gesichtern (z.B. Kanwisher, McDermott and Chun, 1997; McCarthy *et al.*, 1997; Fox, Iaria and Barton, 2009) oder anderen visuell wahrgenommenen Kategorien wie z.B. Körperteilen (z.B. Weiner and Grill-Spector, 2013), Wörtern (z.B. Stevens *et al.*, 2017) oder natürlichen Umgebungen (z.B. Weiner *et al.*, 2018), von menschlichen Stimmen (z.B. Belin *et al.*, 2000; Pernet *et al.*, 2015) oder speziell von verständlicher Sprache (z.B. Stoppelman, Harpaz and Ben-Shachar, 2013; Scott, Gallée and Fedorenko, 2017), sowie um Retinotopie im visuellen Kortex (z.B. Sereno *et al.*, 1995; Tootell *et al.*, 1995). Der Begriff „Functional Localizer“ bezeichnete ursprünglich präoperative fMRT-Untersuchungen, in welchen mit solchen Experimenten der sog. „eloquente Kortex“ eingegrenzt wird, um Gehirnoperationen so zu planen, dass eine Verletzung dieser Areale und damit Verlust der Sprachfähigkeit vermieden wird

(Friston *et al.*, 2006). In der fMRT-Forschung werden „Functional Localizers“ üblicherweise als Hilfsexperimente durchgeführt, um sog. „Regions-of-Interest“ (ROIs, wörtlich übersetzt „Bereiche von Interesse“) zu definieren. In den ROIs wird dann der Effekt eines Hauptexperiments untersucht (Poldrack, 2007; Kanwisher, 2017) oder sie werden als Ausgangsregion z.B. für Konnektivitätsanalysen (Untersuchung, welche Hirnregionen zeitlich koordiniert aktiv werden, z.B. Kleinhans *et al.*, 2008) oder Traktografie (Nachverfolgung von Nervenfaserbündeln, z.B. Holtrop *et al.*, 2014) oder sogar für Training mittels Biofeedback (Pereira *et al.*, 2019) genutzt. Die ersten Anwendungen von „Functional Localizers“ in diesem Sinne wurden in den frühen 1990er Jahren publiziert (nach Stoppelman, Harpaz and Ben-Shachar, 2013; Kanwisher, 2017). ROIs können auf Gruppenebene (z.B. Ethofer *et al.*, 2013) oder für jeden Versuchsteilnehmer individuell (z.B. Fedorenko *et al.*, 2010) definiert werden, und im zweiten Fall der interindividuellen Variabilität der genauen Lokalisation einer funktionell definierten Region besser Rechnung tragen (z.B. Saxe, Brett and Kanwisher, 2006). Mittels „Functional Localizers“ konsistent selektiv aktiviert gefundene Bereiche erhielten oft Eigennamen wie fusiforme Gesichtsregion („Fusiform Face Area“, FFA, Kanwisher, McDermott and Chun, 1997), visuelle Wortformregion („Visual Word Form Area“, VWFA, Cohen *et al.*, 2000) oder parahippocampale Ortsregion („Parahippocampal Place Area“, PPA, Epstein and Kanwisher, 1998).

Der Einsatz von „Functional Localizers“ ist bei den o.g. Gegenständen von fMRT-Forschung weit verbreitet, jedoch nicht unumstritten. In einer Debatte mit Saxe und Kollegen (Saxe, Brett and Kanwisher, 2006) argumentierten Friston und Kollegen (Friston *et al.*, 2006) stattdessen für die Einbettung einer Gesichtswahrnehmungsbedingung in ein faktorielles Design, d.h. direkt in das Hauptexperiment. Dadurch sollte die Prüfung von Interaktionen mit anderen experimentellen Faktoren und Kontextsensitivität der funktionell definierten ROIs (fROIs) ermöglicht werden, sowie mögliche Einflüsse der Reihenfolge von Functional-Localizer- und Hauptexperiment und von Unterschieden in der Aufgabenstellung ausgeschlossen werden. Sie kritisierten außerdem die verbreitete Praxis, die Aktivierung über die Voxel des fROI je

Versuchsteilnehmer zu mitteln, da dies eine zu starke Annahme von Homogenität innerhalb des fROI darstelle. An letzteren Einwand schlossen sich Haxby und Kollegen (Haxby *et al.*, 2001) an und plädierten für eine räumlich über den ventralen temporalen Kortex verstreute, nur über multivariate Verfahren wie Multivoxel-Musteranalyse (multi-voxel pattern analysis, MVPA) adäquat zu untersuchende, Verarbeitung alles Gesehenen, statt des in Begrifflichkeiten wie FFA, VWFA und PPA implizierten Modells eines modular aufgebauten Gehirns. Einig war man sich jedoch über den praktischen Nutzen von operationell definierten und mit (relativ) einheitlicher Methodik bestimmten (z.B. der Kontrast Gesichter > Häuser) fROIs hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen, unabhängig vom – weiter zu erforschenden, insbesondere multimodal, d.h. hinsichtlich Kontextabhängigkeit der Aktivierung, struktureller Konnektivität und Zytoarchitektur – Status der so bestimmten Region. Falls sie sich nicht auch nach anderen Kriterien als valide abgrenzbare Struktur erweise, müsse ihr Konzept aufgegeben werden (Saxe, Brett and Kanwisher, 2006).

1.2 Test-Retest-Reliabilität und interindividuelle Variabilität von durch „Face Localizer“ bestimmten fROIs

Die genaue Umsetzung von Functional Localizers für gesichtsselektive Regionen („Face Localizer“) ist heterogen, sowohl hinsichtlich der Wahl der Aufgabe für die Probanden, der kontrastierten Stimuli (Häuser, Gegenstände, verwürfelte („scrambled“, das Bild wird in kleine Teile zerschnitten und diese zufällig wieder zusammengesetzt, so dass die Farbzusammensetzung genau erhalten bleibt, aber nichts Gegenständliches mehr zu erkennen ist) Gesichter, Landschaften, ... oder Kombinationen) als auch der Definition der ROIs (Kugeln verschiedener Radii um Aktivierungsmaxima, zusammenhängende Voxel (sog „Cluster“) um das Aktivierungsmaximum bei verschiedenen Schwellenwerten, ...) (Kawabata Duncan and Devlin, 2011). Zur Test-Retest-Reliabilität und interindividuellen Variabilität der durch Face Localizer bestimmten fROIs wurden bislang eine Handvoll Studien durchgeführt, deren Ergebnisse im Folgenden kurz zusammengefasst werden:

Im namensgebenden Paper über die FFA berichten Kanwisher und Kollegen (Kanwisher, McDermott and Chun, 1997) über den „eindrucksvollen Beweis“ von Test-Retest-Reliabilität durch den Augenschein der Aktivierungsdarstellungen eines ihrer Versuchsteilnehmer, welcher sich über Monate zahlreiche Male dem Paradigma Gesichter > Gegenstände unterzogen habe, quantifizieren diese Stabilität jedoch nicht. Bzgl. der Variabilität zwischen den Teilnehmern geben sie für jeden einzelnen die Talairach-Koordinaten des am sichersten aktivierten Voxels sowie die Größe des umgebenen Aktivierungsclusters ($p < 0,0001$) an und bezeichneten erstere als „ziemlich konsistent über die Teilnehmer“ ($x = 31 - 50, y = -69 - -39, z = -18 - 0, \text{Volumen } 0,1 - 2,1 \text{ cm}^3$).

Peelen und Downing (Peelen and Downing, 2005) untersuchten die Test-Retest-Reliabilität der FFA und der sog. Occipital Face Area (wörtlich okzipitale Gesichtsregion, OFA) an sechs Probanden, mit einer Kombination aus mehreren Kontrollbedingungen. Die mittlere Distanz zwischen den Aktivierungsmaxima war 1,5 mm bei zwei direkt nacheinander durchgeführten Messungen und 2,9 mm bei 3 Wochen auseinanderliegenden Messungen.

Spiridon und Kollegen (Spiridon, Fischl and Kanwisher, 2006) berechneten nach sog. surface-based alignment (wörtlich oberflächenbasierte Angleichung, Fischl, Sereno and Dale, 1999), welches das Gehirn „aufbläst“ um die Gyri und Sulci des Kortex aufzufalten, die maximale Überlappung von FFA (definiert als Gesichter > Gegenstände), PPA und anderen funktionell definierten Regionen zwischen 14 Probanden. Das „beste“ FFA Voxel war bei 71,5 % (rechts) bzw. 64,3 % (links) der Teilnehmer aktiviert ($p < 0,0001$) – von allen quantitativ berichteten Regionen zeigte die FFA damit die geringste interindividuelle Überlappung (die OFA eine – nur im Text erwähnte – noch geringere) und vergleichsweise scharfe Begrenzungen.

Kung und Kollegen (Kung, Peissig and Tarr, 2007) machten auf die sehr heterogene Weise, die Überlappung von fROIs aus verschiedenen Quellen (verschiedene Paradigmen oder dasselbe Paradigma zu unterschiedlichen Zeitpunkten) zu berechnen, aufmerksam und berechneten auch die Ergebnisse vorheriger Studien mit der aus ihrer Sicht besten Formel:

$$\frac{\frac{\text{Schnittmenge}}{\text{Größe } fROI1} + \frac{\text{Schnittmenge}}{\text{Größe } fROI2}}{2}$$

neu. Sie fanden eine Überlappung von 38 – 72 % der Voxel für die FFA und eine negative Korrelation des Ausmaßes an Überlappung mit der Distanz der Massenschwerpunktkoordinaten.

Fox und Kollegen (Fox, Iaria and Barton, 2009) versuchten erfolgreich an 16 Probanden durch bewegte Stimuli (Gesichter vs. Gegenstände) stärkere Aktivierung der gesichtssensitiven Regionen (s.u. Kapitel 1.3) zu erreichen, um sie auch bei Einzelprobanden und restriktiveren Schwellenwerten lokalisieren zu können. Sie versuchten außerdem die bzgl. Selektivität optimale ROI-Größe zu ermitteln, die sie bei ca. 50 mm³ für FFA, OFA und pSTS fanden. Das „Bewegte“ an den Gesichtsvideos war hierbei wohlgermerkt eine Änderung des emotionalen Ausdrucks (!), z.B. von neutral zu freudig, und ihr dynamisch-emotionaler Functional Localizer brachte im pSTS besonders eindrückliche Vorteile. Im sog. erweiterten Gesichter-Netzwerk (s.u. Kapitel 1.3) verdoppelte er die Anzahl der im Einzelproband nachweisbaren Regionen.

Berman und Kollegen (Berman *et al.*, 2010) befassten sich mittels eines Reviews sowie eines eigenen Experiments an 12 bzw. 48 Probanden speziell mit dem Einfluss von Aufgabe und Kontrollbedingung auf die Aktivierung im fusiformen Gyrus (FG). Zu dieser Zeit war die verbreitetste Variante des Face Localizer Fotos von Gesichtern im Kontrast mit Fotos entweder verschiedener Gegenstände oder einer Gegenstandsklasse (z.B. Häuser), seltener verwürfelten Bildern, wobei der Proband einen sog. „one-back matching task“ ausführen musste, d.h. eine Taste drücken, sobald dasselbe Foto direkt wiederholt wurde. Bzgl. der Methodik zur Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität orientierten sie sich an einer Untersuchung von Functional Localizers für Wörter und Objekte von Duncan und Kollegen (Duncan *et al.*, 2009), welche zur Berechnung der Überlappung die Formel

$$2 \times \frac{\text{Schnittmenge}}{\text{Größe } fROI1 + \text{Größe } fROI2}$$

verwendeten. Die euklidische Distanz zwischen den Aktivierungsmaxima zu verschiedenen Zeitpunkten im selben Proband lag bei durchschnittlich ca.

7 mm, und die Überlappung der Aktivierungscluster bei ca. 60 – 70 % beim niedrigsten Schwellenwert ($t = 1,65$). Sie fanden keine nennenswerten Unterschiede in der Variabilität der Lokalisation des Aktivierungsmaximums durch sämtliche Manipulationen. Jedoch zeigte sich zwischen unterschiedlich „schwierigen“ Aufgaben (passiv zusehen, Vergleich mit Stimulus direkt davor, Vergleich mit vorletztem Stimulus) bessere Überlappung zwischen verschiedenen Durchgängen bei der anspruchsvollsten Aufgabe. Weiterhin wurde im Vergleich von verschiedenen Kontrollbedingungen eine geringere Stärke und Ausdehnung und dafür bessere Überlappung zwischen verschiedenen Durchgängen der durch Gesichter > Häuser als der durch Gesichter > verwürfelte Bilder erhaltenen ROIs gefunden.

Engell und McCarthy (Engell and McCarthy, 2013) untersuchten die durch Gesichter und biologische Bewegung hervorgerufenen Aktivierungsmuster an großen Stichproben von 79 (Kontrast: Gesichter > Häuser) bzw. 124 (Kontrast: Gesichter > Landschaften) Probanden, um hierdurch die zuvor (Pinsk *et al.*, 2009; Weiner and Grill-Spector, 2013) beschriebene Zweiteilung der FFA auch in der Gruppenanalyse nachweisen zu können. Diese fanden sie für Gesichter > Landschaften bestätigt und berichteten über Gesichter > Häuser nicht weiter, in ihren Grafiken ist jedoch nur eine FFA sichtbar. Die insgesamt schwächere und räumlich begrenztere, jedoch „qualitativ ähnliche“ Aktivierung durch Gesichter > Häuser erklären die Autoren durch die geringere Teilnehmerzahl. Ähnlich wie zuvor bei Spiridon und Kollegen (Spiridon, Fischl and Kanwisher, 2006) war auch ihr „bestes“ Voxel bei 70,2 % der Teilnehmer aktiviert ($z > 1,65$, Gesichter > Landschaften). Die Cluster bei mehrfach gemessenen Probanden ($N = 47$, Methodik wie Duncan und Kollegen (Duncan *et al.*, 2009)) überlappten sich innerhalb desselben Probanden im Bereich der FFA im Mittel um ca. 61 % und im Bereich des posterioren superioren temporalen Sulcus (pSTS) um ca. 29 %. Die mittlere euklidische Distanz zwischen den Aktivierungsmaxima war 5 bzw. 12 mm.

Zhen und Kollegen (Zhen *et al.*, 2015) legten auf Basis von 202 Probanden mit dem emotional-dynamischen Face Localizer von Fox und Kollegen (s.o., Fox, Iaria and Barton, 2009) einen probabilistischen Atlas von u.a. FFA, OFA und

pSTS an. Die Standardabweichung der Koordinaten des Aktivierungsmaximums lag bei 3 mm (linke FFA) – 9 mm (linker pSTS), die interindividuelle Überlappung im „besten“ Voxel bei 32 % (linke OFA) – 74 % (rechter pSTS).

Zusammengefasst: Am intensivsten wurde bislang die **rechte FFA** beforscht. Zwischen den Teilnehmern variiert ihr "am sichersten aktiviertes Voxel" zwischen Probanden um 19 mm seitlich, um 30 mm in frontal-occipitaler Richtung und um 18 mm in superior-inferiorer Richtung (Kanwisher, McDermott and Chun, 1997), während die intra-Subjekt-Variabilität über die Zeit bei grob 1/10 davon liegt (Peelen and Downing, 2005; Engell and McCarthy, 2013). Das bei den meisten Teilnehmern aktivierte Voxel deckt bis zu ca. 70 % der Teilnehmer ab (Spiridon, Fischl and Kanwisher, 2006; Kung, Peissig and Tarr, 2007), die Überlappung beim selben Teilnehmer, aber verschiedenen Messzeitpunkten beträgt ca. 60 % der Clusterausdehnung (Engell and McCarthy, 2013). Im **rechten pSTS** hingegen variieren die Aktivierungsmaxima und Cluster innerhalb desselben Probanden grob doppelt so stark, dafür ist die interindividuelle Überlappung besser (Engell and McCarthy, 2013; Zhen *et al.*, 2015). Die **rechte OFA** ist von diesen dreien interindividuell am variabelsten, intraindividuell ähnlich stabil wie die FFA (Peelen and Downing, 2005; Zhen *et al.*, 2015). Bewegt-emotionale Gesichter führen zu stärkerer Aktivierung von FFA, OFA und pSTS, sie sind damit zuverlässiger auch in Einzelprobanden nachweisbar (Fox, Iaria and Barton, 2009).

1.3 Gesichtssensitive Regionen im Gehirn

Das Erkennen von Gesichtern und die korrekte Interpretation von Gesichtsausdrücken sind überaus wichtige Fähigkeiten für das „soziale Tier“ (Aristotle and Jowett, 2000) Mensch. Das Modell einer oder mehrerer auf Gesichtswahrnehmung spezialisierter Hirnregionen wird gestützt durch das Krankheitsbild der sog. Prosopagnosie (Cohen and Tong, 2001). Diese Patienten sind - nach einer lokalen erworbenen Hirnschädigung jedweder Ätiologie oder familiär gehäuft und von Geburt an - spezifisch darin beeinträchtigt, individuelle Gesichter zu erkennen, bei sonst weitgehend intakter

Objekt- und Sprachwahrnehmung und Gedächtnis (Corrow, Dalrymple and Barton, 2016). Erworbene Läsionen betreffen zumeist rechtshemisphärisch den Sitz von FFA und OFA im ventralen okzipital-temporalen Kortex oder den anterioren Temporallappen, oder die Faserverbindungen dieser Regionen (Rossion, 2008; Rapcsak, 2019).

An der Wahrnehmung und Verarbeitung von Gesichtern ist ein größeres Netzwerk beteiligt (z.B. Ishai, 2008). Zu den Kernregionen des Netzwerks (Haxby, Hoffman and Gobbini, 2000) werden die funktionell definierten, als gesichtsselektiv eingestuften, Regionen FFA, OFA und pSTS (manchmal auch eindeutiger als pSTS-FA, pSTS Face Area (pSTS Gesichtsregion), bezeichnet (Bernstein *et al.*, 2018), da nicht der gesamte pSTS involviert ist (siehe auch Schobert *et al.*, 2018)) gerechnet. Gesichtsselektiv meint hierbei, dass sie stärker (aber nicht ausschließlich, z.B. Zachariou, Safiullah and Ungerleider, 2017) durch Gesichter als durch alle anderen Stimulusklassen aktiviert werden (z.B. Saxe, Brett and Kanwisher, 2006; Grill-Spector *et al.*, 2017); ein bestimmter Grad an Selektivität wird daher auch zur räumlichen Grenzziehung herangezogen (z.B. Fox, Iaria and Barton, 2009; Weiner and Grill-Spector, 2013). Dabei wird der OFA, lokalisiert im inferioren okzipitalen Gyrus (IOG), die frühe Wahrnehmung einzelner Komponenten des Gesichts zugeschrieben (Pitcher, Walsh and Duchaine, 2011; Arcurio, Gold and James, 2012). Die FFA hingegen nimmt später das Gesicht holistisch wahr, um z.B. dessen Identität zu bestimmen (Schiltz *et al.*, 2010; McGugin and Gauthier, 2016). Lange als einzelne Region angenommen, mehren sich die Belege für mehrere gesichtssensitive Areale im Verlauf des FG, welche sich auch zytoarchitektonisch unterscheiden und z.B. als FFA-1 / FFA-2, pFFA / aFFA oder pFUS / mFUS bezeichnet werden. Die FFA-2/aFFA/mFUS liegt dabei an der anterioren Spitze des mittleren fusiformen Sulcus in der zytoarchitektonischen Region FG-2 und die FFA-1/pFFA/pFUS ca. 1-1,5 cm weiter posterior Richtung OFA in der zytoarchitektonischen Region FG-4 (Pinsk *et al.*, 2009; Weiner and Grill-Spector, 2013; Grill-Spector *et al.*, 2017; Lorenz *et al.*, 2017; Shao, Weng and He, 2017). Die FFA-1 reagiert früher (Fan *et al.*, 2020), zeigte eine stärkere Gesichtsselektivität als die FFA-2 (Shao, Weng and

He, 2017) (aber im Widerspruch hierzu berichten Pinski und Kollegen (Pinski *et al.*, 2009) dass sie, anders als die FFA-2, auch Körperteile von anderen Stimuluskategorien unterscheiden) und ihr wurde die Kategorisierung von Stimuli als Gesichter zugeschrieben (Shao, Weng and He, 2017). Der pSTS-FA prozessiert dynamische Aspekte des Gesichts, z.B. Mimik und Blickverhalten (Pitcher *et al.*, 2011; Bernstein *et al.*, 2018). Zum erweiterten Netzwerk werden uneinheitlich z.B. Teile des limbischen Systems und des sog. „default mode network“ (DMN, wörtlich Ruhezustandsnetzwerk (z.B. Raichle, 2015)) gezählt. Im limbischen System werden v.a. Amygdala und orbitofrontaler Kortex genannt, welche mit allgemeiner Relevanz und Emotionswahrnehmung in Verbindung gebracht werden (Adolphs, 2002; Fitzgerald *et al.*, 2006)). Das DMN ist beteiligt an Wissen über Personen und der Zuschreibung von Absichten, Emotionen, Wissen etc. (Mitchell, Heatherton and Macrae, 2002; Gobbini and Haxby, 2007; Peelen, Atkinson and Vuilleumier, 2010). Hierzu zählen z.B. Precuneus, medialer präfrontaler Kortex (mPFC), temporoparietaler Übergang (TPJ) und inferiorer frontaler Gyrus (IFG, an der Verarbeitung der individuellen Bedeutung der Gesichter (nach Zhen, Fang and Liu, 2013) oder an genereller Kontrolle (nach Müller, Höhner and Eickhoff, 2018) beteiligt (Ishai, Schmidt and Boesiger, 2005) bzw. inferiorer frontaler Übergang (IFJ, beteiligt v.a. an der Wahrnehmung des Augenausdrucks (Chan and Downing, 2011)). In einer Activation-Likelihood-Estimation-Metaanalyse (ALE, wörtlich Aktivierungswahrscheinlichkeitsschätzung, hierbei werden die Gruppenebene-Aktivierungmaxima aus verschiedenen ähnlichen Studien auf überzufällige räumliche Häufung getestet) fanden sich hiervon Amygdala und IFG aufgaben- und kontrollbedingungsunabhängig aktiviert (Müller, Höhner and Eickhoff, 2018). Allgemein zeigen sich die gesichtsverarbeitungsassoziierten Aktivierungen in sämtlichen Regionen ausgeprägter und manchmal ausschließlich in der rechten Hemisphäre (z.B. Ishai, Schmidt and Boesiger, 2005; Müller, Höhner and Eickhoff, 2018).

1.4 MVPA, Support Vector Machines und „fMRI fingerprinting“

MVPA, erstmals 2001 eingesetzt von Haxby und Kollegen (Haxby *et al.*, 2001; Haxby, 2012), ist eine mittlerweile verbreitet eingesetzte Methode, fMRT auszuwerten. Statt – klassisch – aktivierte Areale zu suchen und jeweils für sich zu betrachten, erkennt die MVPA mittels Algorithmen Muster in komplexen Datensätzen (für eine sehr anschauliche Darstellung der Methode allgemein siehe Mur, Bandettini and Kriegeskorte, 2009). Der simpelste Ansatz, diese Musterklassifikation zu bewerkstelligen, ist, die verschiedenen Voxel als je eine Dimension im hochdimensionalen Raum zu betrachten, bzw. als hochdimensionalen Vektor. Jedes Messergebnis der Ausgangsdaten kann dann dort als Datenpunkt / Trainingsvektor eingeordnet werden – in jede Dimension bspw. der mittels klassischem General Linear Model (GLM, allgemeines lineares Modell) berechnete Beta-Wert jeweils eines einzelnen Voxels – und zwischen die Datenpunkte zweier verschiedener Bedingungen wird eine Ebene gezogen („Hyperebene“, da im hochdimensionalen Raum). Je nachdem, auf welcher Seite dieser Ebene dann neue, zu klassifizierende Datenpunkte zu liegen kommen, werden sie der einen oder der anderen Bedingung zugeordnet. Es gibt verschiedene mathematische Verfahren, diese zu ziehen; ich werde mich im Folgenden auf sog. Support Vector Machines (SVM, wörtlich Stützvektormaschine) konzentrieren (erstmalig auf fMRI angewandt 2003 von Cox und Savoy (Cox and Savoy, 2003); Haxby und Kollegen berechnete 2001 noch Musterkorrelationen (Haxby, 2012)). Die SVM maximiert den Abstand zu den der Ebene nächstgelegenen Datenpunkten, den Stützvektoren; die weiter entfernten sind irrelevant. Maximaler Abstand sorgt dabei für bessere Generalisierbarkeit auf neue Daten. Da reale Messdaten in der Regel nicht linear trennbar sind, überführt der „Kernel-Trick“ die Daten in einen noch höherdimensionalen Raum, um sie dort linear trennbar zu machen und dann als „Hyperfläche“ (da nun gebogen) zurück. Außerdem werden sog. Schlupfvariablen eingeführt, welche erlauben, im Training einzelne Datenpunkte falsch zu identifizieren, um Überanpassung und damit schlechte Generalisierbarkeit zu vermeiden (Mur, Bandettini and Kriegeskorte, 2009; Mahmoudi *et al.*, 2012). Zugleich quantifiziert die Schlupfvariable die Verletzung

jedoch und geht in den zu minimierenden Term ein, „bestraft“ also die Fehlklassifikation.

MVPA war initial darauf ausgerichtet, Unterschiede der feinkörnigen Hirnaktivität auf verschiedene Stimulusklassen zu finden, insbesondere auch außerhalb der gemäß dem modularen Modell auf diese Stimulusklasse spezialisierten Regionen. Ab ca. 2005 gab es verschiedene Ansätze, auch Handlungsabsichten (aus einer eng begrenzten Anzahl von Möglichkeiten (Haynes *et al.*, 2007)), Aufmerksamkeitsfokus (Kamitani and Tong, 2005), gesehene Bilder (mit Detailreichtum weit jenseits der abgebildeten Stimulusklasse (Kay *et al.*, 2008)) und ähnliches mit MVPA auszulesen. Zu erwähnen bleibt, dass die individuellen Unterschiede für so selbstverständlich und groß genommen wurden, dass die SVMs jeweils für jeden einzelnen Probanden separat trainiert wurden; es gab jedoch auch einen Ansatz für ein Anpassungsverfahren über Probanden („Hyperalignment“ (Haxby *et al.*, 2011)). „fMRI fingerprinting“ (wörtlich fMRT-Fingerabdruckerzeugung) versucht umgekehrt, Unterschiede zwischen verschiedenen Probanden zu finden und sie aus ihren funktionellen Daten eindeutig identifizieren zu können. Die Literatur hierzu beschränkt sich seit der ersten Vorstellung dieses Ansatzes durch Finn und Kollegen (Finn *et al.*, 2015) weiterhin auf die Anwendung auf funktionelle Konnektivität (z.B. Waller *et al.*, 2017; Amico and Goñi, 2018; Byrge and Kennedy, 2018; Yoo *et al.*, 2019). Tobyne und Kollegen (Tobyne *et al.*, 2018) schließlich schlugen die Brücke zurück: Sie benutzen erfolgreich das sog. „individuelle Konnektom“, um hieraus die interindividuell sehr variablen räumlichen Abgrenzungen von auf auditorische und auf visuelle Aufmerksamkeit spezialisierten Teilen des lateralen frontalen Kortex vorherzusagen.

1.5 Wahrnehmung emotionaler Mimik und emotionaler Sprachmelodie (Prosodie) in der fMRT

Werden Menschen in der fMRT mit Gesichtern mit emotionaler statt neutraler Mimik konfrontiert, erhöht dies allgemein die Aktivierung in sämtlichen gesichtsverarbeitenden Regionen (z.B. Ishai, Schmidt and Boesiger, 2005; Fox,

laria and Barton, 2009) (für eine nach verschiedenen Emotionen differenzierte Metaanalyse siehe Fusar-Poli *et al.*, 2009). Dies geschieht - zumindest für Furcht und die FFA - unabhängig davon, ob ihnen bewusste Aufmerksamkeit geschenkt wird oder nicht (Vuilleumier *et al.*, 2001), erfordert jedoch eine intakte Amygdala (Vuilleumier *et al.*, 2004). In expliziten Paradigmen, d.h. wenn von den Probanden verlangt wird, die gezeigte Emotion zu erkennen, zeigen auch pSTS, OFC und andere Regionen gesteigerte Aktivität, solange die Amygdala intakt ist (Vuilleumier and Pourtois, 2007).

Im Vergleich zur umfangreicheren Literatur zur Gesichtswahrnehmung rückte die Verarbeitung von Stimmen erst später in den Fokus. Die Erkenntnisse über Gesichtswahrnehmung wurden als Modell auch für die Stimmwahrnehmung herangezogen (Schirmer, 2018), was soweit ging, die Stimme als „akustisches Gesicht“ (Belin *et al.*, 2011) zu bezeichnen, da gleichermaßen umfangreiche Informationen über den Sprecher daraus gezogen werden können. Analog zur Prosopagnosie wurde nach Läsionen des rechten temporalen Kortex die Unfähigkeit beobachtet, bekannte Stimmen als bekannt zu erkennen, was „Phonagnosie“ genannt wurde (Van Lancker and Canter, 1982; Perrodin *et al.*, 2015).

Emotionale Prosodie verursacht - wie emotionale Mimik - ebenfalls Aktivierung in der Amygdala (diese reagiert allgemein auf emotional relevante auditorische Stimuli, v.a. wenn es sich um kurze und einfache Klänge handelt), viel stärkere aber im auditorischen Kortex (dieser reagiert v.a. stärker auf komplexere Stimuli) und allgemein im Verlauf des superioren temporalen Kortex (Gyrus und Sulcus) (STC). Dabei wird dem STC einerseits die für Stimmen im Gegensatz zu Gesichtsausdrücken immer notwendige Integration über die Zeit zugeschrieben (Frühholz, Trost and Kotz, 2016), andererseits identifizierten Belin und Kollegen dort stimmselektive sog. „Temporal Voice Areas“ (temporale Stimmregionen, TVAs, Belin *et al.*, 2000). Dabei ist die genaue Lage der TVAs interindividuell variabel, weswegen sie analog zur FFA im Regelfall mittels eines „Voice Localizers“ (wörtlich „Stimmen-Orters“) eingegrenzt werden, welcher menschliche Stimmen mit Tierstimmen, Umgebungsgeräuschen und / oder in akustischen Parametern angeglichenen künstlichen Audiosequenzen

kontrastiert (Pernet *et al.*, 2015). Ethofer und Kollegen (Ethofer *et al.*, 2012) fassten Teile des auditorischen Kortex und der posterolateral angrenzenden Voice Area auf dem mittleren Teil des superioren temporalen Gyrus zur sog. „Emotional Voice Area“ zusammen, definiert durch stärkere Aktivität auf emotionale als auf emotionale neutrale Stimmen (siehe auch Grisendi *et al.*, 2019). Dabei steigt die Aktivierung mit zunehmender emotionaler Intensität (Ethofer *et al.*, 2006) und mittels MVPA innerhalb der TVA war es möglich, verschiedene Muster je nach wahrgenommener Emotion zu unterscheiden (Ethofer, Van De Ville, *et al.*, 2009). Hat das Gehörte einen sozialen Kontext, was bei menschlichen Stimmen regelmäßig der Fall ist, wird außerdem der inferiore frontale Kortex verstärkt aktiviert, um es in seine soziale und affektive Bedeutung für das Individuum einzuordnen und adaptive Handlungen vorzubereiten; außerdem wird die Insel aktiviert, welche das Gehörte als relevant erkennen und in ein subjektives Gefühl umwandeln soll (für einen Review zu den beteiligten Regionen siehe z.B. Frühholz, Trost and Kotz, 2016) (für eine ALE-Metaanalyse siehe z.B. Witteman, Van Heuven and Schiller, 2012). Für Prosodie, anders als für andere emotionale Klänge (z.B. Musik) ist eine starke Lateralisierung nach rechts beschrieben (z.B. Seydell-Greenwald *et al.*, 2020). Im Gegenzug ist die semantische Verarbeitung des Gesagten nach links lateralisiert (Seydell-Greenwald *et al.*, 2020).

Die audiovisuelle Integration von Gesichtern und Stimmen geschieht durch Vernetzung der Gesichts- und Stimmnetzwerke untereinander (Belin *et al.*, 2011), in einer Region im pSTS anterior zu pSTS-FA und posterior zur TVA (Kreifelts *et al.*, 2010; Ethofer *et al.*, 2013; Grisendi *et al.*, 2019) sowie im Thalamus (Kreifelts *et al.*, 2007) (für eine aktuelle Metaanalyse siehe Gao, Weber and Shinkareva, 2019). Auch in der audiovisuellen Integration werden eine starke Lateralisierung nach rechts und verstärkte Aktivierung durch emotionale Stimuli beschrieben (Davies-Thompson *et al.*, 2019). Kongruente audiovisuelle Präsentation von Emotionsausdrücken erleichtert deren Erkennung gegenüber der unimodalen Präsentation (z.B. Kreifelts *et al.*, 2007; Bisch *et al.*, 2016).

1.6 Wahrnehmung von emotionaler Mimik und Prosodie bei Menschen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung wird als eine notwendig in der Kindheit beginnende (DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen, 5. Ausgabe), American Psychiatric Association 2013): vor dem 12. Lebensjahr, ICD-10 (International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision), Weltgesundheitsorganisation 1990: vor dem 6. Lebensjahr) multifaktoriell bedingte Störung der Entwicklung des Nervensystems aufgefasst, welche durch Unaufmerksamkeit, motorische Hyperaktivität und innerliche Unruhe gekennzeichnet ist (siehe DSM-5 und ICD-10, eine Darstellung der Diagnosekriterien findet sich auch in Posner, Polanczyk and Sonuga-Barke, 2020). Auch Impuls- und emotionale Kontrolle sind beeinträchtigt (Christiansen *et al.*, 2019), was zu Störungen der sozialen Integration (Nijmeijer *et al.*, 2008) und schließlich psychiatrischen Folgeerkrankungen wie Depression oder Substanzmissbrauch führt. ADHS wird in DSM-5 und ICD-10 in jeweils 3 Subtypen geführt: Im DSM-5 gibt es den vorwiegend unaufmerksamen Subtyp, den vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Subtyp und den gemischten Subtyp; im ICD-10 die einfache Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (entsprechend etwa dem gemischten Subtyp), die hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (entsprechend dem gemischten Subtyp mit zusätzlicher Sozialverhaltensstörung) und die Aufmerksamkeitsstörungen ohne Hyperaktivität (entsprechend etwa dem vorwiegend unaufmerksamen Subtyp). Ich werde mich in dieser Arbeit an die Diagnosekriterien und Einteilung der Subtypen des DSM-5 halten, welche auch in der internationalen Literatur am gebräuchlichsten sind. ADHS wurde mit einer Prävalenz von ca. 5 % zunächst nur bei Kindern beschrieben, mittlerweile gilt jedoch eine Persistenz ins Erwachsenenalter mit teils gewandelter klinischer Präsentation in ca. der Hälfte

der Fälle als gesichert (Faraone *et al.*, 2015; Asherson *et al.*, 2016; Posner, Polanczyk and Sonuga-Barke, 2020).

Defizite der Emotionserkennung aus Mimik (zusammengefasst in Collin *et al.*, 2013; Borhani and Nejati, 2018; Maire *et al.*, 2019) und Sprachmelodie (Cadesky, Mota and Schachar, 2000; Corbett and Glidden, 2000; Chronaki *et al.*, 2015) wurden bei Kindern und später auch Erwachsenen (Rapport *et al.*, 2002; Grabemann *et al.*, 2013; Bisch *et al.*, 2016; Kis *et al.*, 2017; Schönenberg *et al.*, 2019) mit ADHS nachgewiesen, wobei Erwachsene weniger schwer beeinträchtigt sind (Bora and Pantelis, 2016). Die Beeinträchtigung der Emotionserkennung korreliert erwartungsgemäß mit dem Kernsymptom der Unaufmerksamkeit, wenn dieses mit klassischer neuropsychologischer Testung quantifiziert wird (Sinzig, Morsch and Lehmkuhl, 2008; Bisch *et al.*, 2016). Jedoch erklärt es die Defizite nicht vollständig (Bisch *et al.*, 2016), was für eine eigenständige Beeinträchtigung der sozialen Kognition bei Menschen mit ADHS spricht.

Mittels funktioneller Bildgebung fand man bei pädiatrischen ADHS-Patienten eine Hyperaktivierung der Amygdala in expliziter Emotionsbeurteilung (von eigentlich neutralen Gesichtern, Brotman *et al.*, 2010) und impliziter Wahrnehmung (durch unterschwellige Darbietung) von emotionalen Gesichtsausdrücken (Posner *et al.*, 2011). Im rechten STC hingegen fand man Hypoaktivierung und, möglicherweise kompensatorisch (da die Patienten hier in der Emotionserkennung nicht beeinträchtigt waren), im supramarginalen Gyrus verstärkte Aktivierung bei ärgerlicher Prosodie (Köchel *et al.*, 2015); Hypoaktivierung rechts (Ichikawa *et al.*, 2014) und links (Passarotti, Sweeney and Pavuluri, 2010) temporal bei ärgerlicher Mimik war bereits unabhängig gefunden worden. Hypoaktivierung diverser Hirnregionen, u.a. Insel, okzipitalem und fusiformen Gyrus und veränderte Aktivierung verschiedener frontaler Regionen bei emotionaler Mimik allgemein (Passarotti, Sweeney and Pavuluri, 2010; Malisza *et al.*, 2011 nach Lindholm *et al.*, 2019) sind ebenfalls beschrieben.

1.7 Das Gen DIRAS2

ADHS zeigt eine starke Erbllichkeit von ca. 80 % (Faraone and Larsson, 2019) und es wurden mehrere Risikogene gefunden (z.B. Franke *et al.*, 2012; Bonvicini, Faraone and Scassellati, 2016; Palladino *et al.*, 2019). Eines hiervon ist das GTP-bindende Distinct-Subgroup-of-the-Ras-Family-Member-2-Gen (DIRAS2), welches eine Rolle in der Neurogenese spielen soll und sich auf Chromosom 9q22.2 befindet. Diese Region wurde in zwei Linkage-Analysen zu ADHS im Kindesalter (Asherson *et al.*, 2008; Romanos *et al.*, 2008) und in einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) von ADHS im Erwachsenenalter gefunden (Lesch *et al.*, 2008; Reif *et al.*, 2011). Darüber hinaus wurde eine Assoziation von DIRAS2 mit der Leistung im Boston Naming Test in einer GWAS zur Hirnalterung gefunden (Seshadri *et al.*, 2007). Der Einzelnukleotidpolymorphismus rs1412005 in der Promoterregion von DIRAS2 ist der einzige Polymorphismus in diesem Chromosomenbereich, dessen Genprodukt im Gehirn stark exprimiert wird (Reif *et al.*, 2011; Grünewald *et al.*, 2018). In einer Folgestudie wurde das Minorallel des Einzelnukleotidpolymorphismus (single nucleotide polymorphism, SNP) rs1412005, in welchem ein G durch T ersetzt ist, als Risikoallel für ADHS im Erwachsenenalter identifiziert (Reif *et al.*, 2011). Abgesehen von ADHS erhöht es auch das Risiko für die bipolar affektive Störung und Persönlichkeitsstörungen des Clusters B. In der Studie von Reif und Kollegen wurde darüber hinaus eine Assoziation von DIRAS2 mit einem Persönlichkeitsprofil von reduzierter Gewissenhaftigkeit und Extraversion und erhöhter Schadensvermeidung gefunden, welches zuvor auch bei ADHS-Patienten festgestellt wurde (Jacob *et al.*, 2007).

Das Gen DIRAS2 kodiert für die kleine Ras GTPase Di-Ras2, welche bei Mäusen Autophagie induziert und reguliert (Sutton *et al.*, 2018). Ursprünglich extrapolierte man von anderen Mitgliedern der Proteinfamilie, dass es durch Autophagie-vermittelten Zelltod als Tumorsuppressorgen fungiert (Sutton *et al.*, 2018) und allgemein an der Regulierung von Zellvermehrung, -wachstum und -differenzierung beteiligt ist (Wennerberg, Rossman and Der, 2005). Kürzlich wurde dies bestätigt und verfeinert, indem gezeigt wurde, dass der Knock-down

(wörtlich „niederschlagen“, künstliche Senkung der Genexpression) von DIRAS2 in Hippocampuszellen der Maus andere an der Hirnentwicklung beteiligte Gene beeinflusst, von denen einige auch mit ADHS – besonders UBQLN1 – und mit glutamatergen Signalwegen assoziiert sind (Grünewald *et al.*, 2019). DIRAS2 wird fast ausschließlich im Gehirn exprimiert, besonders in Hippocampus, Isokortex und Zerebellum. Die Expression steigt mit fortschreitender Hirnentwicklung an (Grünewald *et al.*, 2018). In Ko-Expressions-Studien wurde die Expression von DIRAS2 in glutamatergen, catecholaminergen und dopaminergen Neuronen nachgewiesen (Grünewald *et al.*, 2018). Das Minorallel (T statt G) von rs1412005, dem Risikoallel entsprechend, führt zu signifikant höherer Genexpression gemessen mit Luziferaseaktivität, also mutmaßlich mehr Di-Ras2 in der Zelle, und reduzierter No-Go-Anteriorisierung (physiologische Aktivierung des Frontallappens zur Inhibition einer vorbereiteten motorischen Antwort, d.h. kognitiver Kontrolle (Fallgatter and Strik, 1999)) bei pädiatrischen ADHS-Patienten, nicht jedoch gesunden Kontrollprobanden (Grünewald *et al.*, 2016). Bemerkenswerterweise war die Testleistung der jungen Patienten jedoch nicht beeinträchtigt; dasselbe Muster hatte sich bereits früher bei überwiegend remittierten Erwachsenen mit ADHS in der Vorgeschichte gezeigt (Fallgatter *et al.*, 2005).

2 FRAGESTELLUNGEN DIESER ARBEIT

2.1 Experiment 1: Untersuchung der Validität des an unserem Labor genutzten „Face Localizers“ und von Eigenschaften der hiermit eingegrenzten gesichtssensitiven Regionen inkl. der Möglichkeit von „fMRI fingerprinting“

Die Ergebnisse von Experiment 1 wurden im April 2019 unter dem Titel „Properties of face localizer activations and their application in functional magnetic resonance (fMRI) fingerprinting“ bereits in PLOS ONE veröffentlicht (Schwarz *et al.*, 2019). Die folgende Formulierung der Fragestellungen von Experiment 1 in diesem Unterkapitel ist aus meiner Veröffentlichung sinngemäß übersetzt:

„Der „Face Localizer“ wurde an zwei Gruppen von Gesunden untersucht: 80 Probanden wurden je einmal (im Zuge anderer Studien (Ethofer *et al.*, 2013; Kreifelts *et al.*, 2013; Brück *et al.*, 2014; Hoffmann *et al.*, 2016)) damit gescannt („Gruppe 80x1“) und 5 Probanden je fünfmal an verschiedenen Tagen („Gruppe 5x5“). Die damit erhobenen fMRT-Daten wurden in vier Hinsichten untersucht:

1. Der Haupteffekt von Gesichtern wurde berechnet, um Aktivierung und Deaktivierung durch die Stimuli differenzieren zu können. Gesichtssensitive Regionen des „erweiterten Gesichternetzwerks“, welche auch dem Ruhezustandsnetzwerk angehören, würden voraussichtlich anders als die sensorisch ausgerichteten des „Kernnetzwerks“ keine stärkere Aktivierung, sondern schwächere Deaktivierung gegenüber anderen Stimuli und Basisline zeigen. Hiermit sollte es insbesondere gelingen, den verstärkt aktivierten pSTS-FA gegenüber der nach dieser Hypothese schwächer deaktivierten TPJ abzugrenzen.
2. Es wurden die Unterschiede je nach verwendeten Kontrollstimuli insbesondere für die in der neueren Literatur unterschiedenen FFA-1 und FFA-2 verglichen und deren genaue Lokalisation relativ zu zytoarchitektonisch definierten Arealen geprüft.

3. Es wurde die zeitliche Stabilität von Aktivierungsmaxima nicht nur in FFA und OFA, welche sich in der Literatur bereits als recht stabil erwiesen hatten, sondern auch in den anderen Regionen wie pSTS-FA/TPJ und Amygdala geprüft.
4. Schließlich wurde auch ein „fingerprinting“-Ansatz auf die Daten angewandt, d.h. untersucht, ob die Aktivierungsmuster innerhalb einzelner gesichtsselektiver Regionen oder das Aktivierungsmuster über die Regionen hinweg hinreichend individuell charakteristisch und über die Zeit hinreichend stabil ist, dass der einzelne Proband damit identifiziert werden kann.“ (Schwarz *et al.*, 2019)

2.2 Experiment 2: Wahrnehmung emotionaler Mimik und emotionaler Prosodie sowie Auswirkungen des Risikoallels von DIRAS2 bei Erwachsenen mit ADHS in der fMRT

Es wurde der Einfluss des ADHS-Risikoallels von rs1412005 in DIRAS2 auf die Verarbeitung von Emotionen in Mimik, Sprachmelodie oder Mimik und Sprachmelodie kombiniert bei erwachsenen ADHS-Patienten und psychiatrisch-neurologisch gesunden Vergleichsprobanden untersucht. Auf Verhaltensebene war das verwendete Stimulusmaterial bereits von Bisch und Kollegen bei erwachsenen ADHS-Patienten und Gesunden angewandt worden (Bisch *et al.*, 2016). In einem fROI-Ansatz wurden klassische Functional-Localizer-Experimente (der in Experiment 1 genauer untersuchte Face Localizer und ein von Belin und Kollegen (Belin *et al.*, 2000) adaptierter und ebenfalls in unserer Arbeitsgruppe seit Jahren regelmäßig eingesetzter Voice Localizer) zur Eingrenzung von gesichtsselektiven Regionen in rechtem FG, rechtem pSTS und bilateraler Amygdala und von stimmselektiven Regionen im bilateralen superioren temporalen Gyrus genutzt. Außerdem wurden die an der audiovisuellen Integration von Mimik und Prosodie beteiligten Areale im rechten pSTS und bilateralen Thalamus über den Integrationseffekt im Hauptexperiment selbst definiert. Auf Basis der Literatur wurden die folgenden Hypothesen getestet:

1. Bimodal präsentierte Emotionen sind leichter zu erkennen als unimodal (auditiv oder visuell) präsentierte, d.h. sowohl Patienten als auch Kontrollprobanden werden in der bimodalen Bedingung höhere Trefferquoten haben.
2. Die Patienten werden jedoch geringere Trefferquoten in der Emotionserkennung haben als die Gesunden.
3. Alle fROIs werden mit stärkerer Aktivierung auf emotionale als auf emotional neutrale Stimuli reagieren.
4. Die Amygdala wird in Reaktion auf emotionale Stimuli bei den Patienten stärker aktiviert werden und der pSTS möglicherweise schwächer als bei den Kontrollprobanden.
5. Risikoallelträger von rs1412005 werden in der Emotionserkennung beeinträchtigt sein, da das Allel für ADHS anfällig macht.
6. Risikoallelträger von rs1412005 werden veränderte Aktivierung in emotionsverarbeitenden und -integrierenden Hirnregionen haben, da ihr Genotyp für ADHS prädisponiert und DIRAS2 in den untersuchten Regionen (außer Thalamus) besonders stark exprimiert wird.

3 METHODEN UND ERGEBNISSE VON EXPERIMENT 1

3.1 Methoden

Die Darstellung der Methoden von Experiment 1 ist weitgehend wörtlich aus meiner Veröffentlichung (Schwarz *et al.*, 2019) übersetzt:

3.1.1 Versuchsteilnehmer

„Es wurden die Daten von insgesamt 85 gesunden Freiwilligen ausgewertet. Alle waren Rechtshänder laut dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) und hatten ein – wo nötig mithilfe einer MRT-tauglichen Brille oder Kontaktlinsen erreichtes – normales Sehvermögen. Von ihnen nahmen 80 (37 Frauen, mittleres Alter (Standardabweichung) 27,3 (7,9) Jahre) einmalig an einem MRT-Experiment mit dem Face Localizer teil; diese Gruppe wird im Folgenden „Gruppe 80x1“ genannt. Die anderen 5 Teilnehmer (3 Frauen, 22-28 Jahre alt, im Mittel 25,6 Jahre) wurden je fünfmal an fünf unterschiedlichen Tagen im Abstand von 1-32 Tagen (im Mittel 7,5 Tagen) mit demselben Face Localizer untersucht; diese Gruppe wird im Folgenden „Gruppe 5x5“ genannt. Die Studie entsprach den Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki) und das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Projekt-Nummern 588/2012BO2 (Gruppe 5x5), 27/2005V, 96/2008BO2, 390/2012BO2, 195/2008BO2 (Gruppe 80x1)). Alle Teilnehmer erklärten vorab schriftlich ihre Einwilligung in die Studienteilnahme.

3.1.2 Stimuli und Versuchsaufbau

Der hier benutzte Face Localizer ist von früheren Studien zur Gesichts- und Szenerieverarbeitung (Kanwisher, McDermott and Chun, 1997; Epstein and Kanwisher, 1998) adaptiert. Er enthält die vier Kategorien

- menschliche Gesichter (genannt „f“ für „faces“) mit 20 Schwarzweißfotos von den Teilnehmern unbekanntem Studenten und Studentinnen (je 10), frontal aufgenommen mit neutraler bis freundlicher Mimik und um die Haare und Hals herum ausgeschnitten auf weißem Hintergrund

- Häuser (genannt „h“ für „houses“) mit 20 Schwarzweißfotos von zwei- bis dreistöckigen Wohngebäuden, frontal aufgenommen und ausgeschnitten auf weißem Hintergrund
- Gegenstände (genannt „o“ für „objects“) mit 20 Schwarzweißfotos und -zeichnungen verschiedener Gegenstände wie Löffel, Stuhl, Regenschirm etc., ausgeschnitten auf weißem Hintergrund
- Landschaften (genannt „l“ für „landscapes“) mit 20 Schwarzweißfotos von Landschaften wie Felder, Hügel, Wasserfälle etc...

Die Bilder wurden in einem Sehwinkel von $10,3^\circ \times 10,3^\circ$ gezeigt, jeweils für 300 ms gefolgt von 500 ms Fixationskreuz im Block von 20 aufeinanderfolgenden Bildern einer Kategorie in vollrandomisierter Reihenfolge (jeder Block dauerte dementsprechend 16 s). In jedem Block wurde in der ersten und zweiten Hälfte jeweils einmalig ein Bild direkt wiederholt. Der Teilnehmer hatte die Aufgabe, bei jeder direkten Wiederholung mit der rechten Hand eine Taste zu drücken - ein sog. „one-back-matching-task“ (wörtlich „eins-rückwärts-Vergleich-Aufgabe“), welcher dazu dient, die Aufmerksamkeit der Teilnehmer auf die Stimuli zu erhalten und zu prüfen. Acht Blocks je Kategorie (d.h. insgesamt 32) wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge gezeigt sowie insgesamt 27 s lang bloß das Fixationskreuz, der Localizer dauerte also insgesamt ca. 10 Minuten.

3.1.3 Aufnahmeparameter

Die Teilnehmer wurden in einem 3 Tesla TRIO Tim Magnetresonanztomografen (Hersteller Siemens, Erlangen, Deutschland) mit 20-Kanal-Kopfspule untersucht. Die funktionellen Serien deckten in echo-planarer Aufnahmetechnik (EPI, Echo-Planar Imaging) den gesamten zerebralen Kortex ab (30 Schichten in absteigender Reihenfolge, 4 mm Dicke und 1 mm Spalt, TR (Repetitionszeit) 1,7 s, TE (Echozeit) 30 ms, Voxelgröße $3 \times 3 \times 4$ mm, Pulswinkel 90°), während des Localizers wurden 336 Aufnahmen gemacht. Um Feldverzerrungen korrigieren zu können, wurde eine sog. „Fieldmap“ (wörtlich „Feldkarte“) (TR 400 ms, TEs 5,19 ms / 7,65 ms, Schichtdicke 3 mm, Pulswinkel 60°) vor jeder funktionellen Serie aufgenommen. Außerdem wurde ein hochauflösendes anatomisches Bild in T1-Wichtung aufgenommen („magnetization prepared

rapid acquisition gradient echo“ (MPRAGE), Bildfeld 256*256 mm, Voxelgröße 1*1*1 mm, TR 2,2 s, TE 2,92 s, TI (Inversionszeit) 900 ms, Pulswinkel 9°), um eine präzise Normalisierung der funktionellen Aufnahmen zu ermöglichen.

3.1.4 Auswertung der Verhaltensdaten

Die behavioralen Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung des Mittelwerts berichtet. Es wurde als Treffer gewertet, wenn der Proband 300 - 1500 ms nach dem Beginn des direkt wiederholten Bildes die Taste drückte. Reaktionszeiten und Trefferquoten der Gruppe 80x1 wurden mit einer einfaktoriellen ANOVA (Analysis of Variance, Varianzanalyse) auf einen Inner-Subjekt-Effekt der Kategorie (f / h / o / l) getestet. Reaktionszeiten und Trefferquoten der Gruppe 5x5 wurden mit einer zweifaktoriellen ANOVA auf Inner-Subjekt-Effekte von Kategorie und Messtag sowie deren Interaktion getestet. Die Ergebnisse wurden Greenhouse-Geisser-korrigiert, um Nicht-Sphärizität Rechnung zu tragen (Geisser and Greenhouse, 1958).

3.1.5 Auswertung der fMRT-Daten

Hierzu wurde „Statistical parametric mapping“ (SPM, wörtlich „Statistisch-parametrische Kartografie“) Software genutzt (SPM8, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, Großbritannien), welche nach einer Vorverarbeitung der funktionellen Aufnahmen die Übereinstimmung des zeitlichen Aktivierungsverlaufs der einzelnen Voxel mit dem modellierten Aktivierungsverlauf testet. Die ersten 5 Bilder jedes Durchgangs, vor Erreichen des T1-Gleichgewichts, wurden verworfen. Das sog. „Preprocessing“ (wörtlich „Vorverarbeitung“) der EPI-Bilder wurde entsprechend dem Standardvorgehen in (nicht nur) unserer Arbeitsgruppe durchgeführt. Es wurde für Unterschiede der Aufnahmezeit der einzelnen Schichten mit der mittleren Schicht als Referenz korrigiert; auf Basis der Fieldmap wurden statische Verzerrungen korrigiert und die zeitlich aufeinanderfolgenden Bilder aneinander räumlich ausgerichtet (sog. „Realignment“) und sog. „Unwarping“ (Andersson *et al.*, 2001) der einzelnen Bilder durchgeführt, um Bewegung und bewegungsbedingte Verzerrungen zu korrigieren. Die funktionellen Aufnahmen wurden mit dem hochauflösenden anatomischen Bild des jeweiligen Probanden koregistriert und in den Montreal Neurological Institute (MNI, Neurologisches

Institut Montreal)-Raum normalisiert, d.h. Landmarken im Gehirn werden an das Referenzgehirn angepasst. Letzteres dient dazu, die funktionellen Bilder verschiedener Probanden anatomisch möglichst deckungsgleich übereinanderlegen zu können und ist Voraussetzung für z.B. eine Random-Effects-Gruppenanalyse. Dabei wurden die Daten für eine Voxelgröße von 3*3*3 mm interpoliert und dann mit einem isotropen Gauß-Filter von 8 mm Halbwertsbreite räumlich geglättet.

Die nachfolgende statistische Analyse basierte auf dem Allgemeinen Linearen Modell (GLM, General Linear Model). Es wurden vier Regressoren entsprechend den vier Stimuluskategorien definiert, indem eine Boxcar-Funktion mit Blockbeginnen als Beginnen und Blocklängen als Längen mit der Funktion der hämodynamischen Antwort gefaltet wurde. Die artefaktbehafteten niedrigen Frequenzen wurden mit einem Hochpassfilter mit einer Grenzfrequenz von 1/128 Hz ausgeblendet. Der Fehlerterm wurde als ein autoregressiver Prozess erster Ordnung (Autoregressionskoeffizient = 0,2) plus weißes Rauschen modelliert, um serielle Autokorrelationen in den Daten zu berücksichtigen. Für die einzelnen Probanden wurden jeweils die Kontraste $f > h$, $f > o$, $f > l$ und der Haupteffekt von f berechnet. In der Gruppe 80x1 wurde aus diesen Bildern eine Random-Effects (wörtlich „zufällige-Effekte“)-Analyse auf Gruppenebene berechnet und sowohl auf Einzelteilnehmer als auch auf Gruppenebene eine sog. „Conjunction“ (wörtlich „Vereinigung“) der Kontraste $f > h$, $f > o$ und $f > l$ gemäß der Conjunction-null-Hypothese (Nichols *et al.*, 2005) als voxelweises Minimum der drei Kontraste berechnet. Auf die Einzelkontraste und die Conjunction wurde auf Gruppenebene der Schwellenwert von $p < 0.05$ FWE (Family-wise Error („Familien-Fehlerwahrscheinlichkeit“) voxelweise korrigiert) angewandt. Der Haupteffekt von f wurde herangezogen, um zu unterscheiden, ob den in den Kontrasten „gesichtsselektiven“ Bereichen vermehrte Aktivierung oder aber schwächere Deaktivierung auf f versus die Kontrollbedingungen zugrunde lag.

Darüber hinaus wurden anatomische ROIs (aROIs) mithilfe des Automated Anatomical Labeling (AAL, „automatisierte anatomische Etikettierung“) Atlas (Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2002) definiert, einer in SPM integrierten Karte, welche

die verschiedenen Hirnteile eines Standardgehirns mittels einer Zahlenkombination kodiert und damit einzelne Voxel automatisch anatomisch zuordnet. Es wurden jeweils bilateral der mittlere und posteriore fusiforme Gyrus (mpFG) posterior zu $y = -35$ für die FFA (was Sicherheitsabstand zum z.B. von Kanwisher und Kollegen (Kanwisher, McDermott and Chun, 1997) genannten Bereich von $y = -39$ - -69 für die FFA lässt), der IOG für die OFA, der superiore und mittlere temporale sowie angulare Gyrus posterior zu $y = -29$ (entsprechend dem Heschlschen Gyrus, um primär auditorische Areale auszuschließen) für pSTS/TPJ und Amygdala für die Amygdala eingegrenzt. Mithilfe einer weiteren in SPM integrierten Software zur anatomischen Zuordnung von Voxeln, die eine Wahrscheinlichkeitsverteilungskarte der Zytoarchitektur enthält, der Anatomy Toolbox (wörtlich „Anatomie-Werkzeugkiste“) (Eickhoff *et al.*, 2005), wurden außerdem FG-2 und FG-4 bei einer zytoarchitektonischen Mindestwahrscheinlichkeit von 40 % eingegrenzt. Innerhalb der FG-2- und FG-4-ROIs wurden die sog. „Beta-Werte“ (Maß der Übereinstimmung des Aktivierungszeitverlaufs des Voxels mit dem durch den Regressor modellierten Verlauf, willkürliche Einheit) gemittelt und geprüft, ob bei den Einzelprobanden jeweils ein Aktivierungsmaximum in den aROIs nachweisbar war ($p < 0,001$, unkorrigiert) bzw. ob die Zahl der aktivierten Voxel die Zufallswahrscheinlichkeit überstieg (einseitiger T-Test bei einer Stichprobe).

3.1.6 Reproduzierbarkeit innerhalb der einzelnen Probanden

Innerhalb der mittels AAL-Atlas anatomisch definierten ROIs wurde in den Einzelprobanden-Conjunctions in der 80x1-Gruppe die Zahl der Aktivierungsmaxima gezählt, definiert als $T > 1,65$ (entsprechend $p < 0,05$, unkorrigiert) und höherer T-Wert als jedes der umgebenden 26 Voxel (entsprechend einem Würfel von $3 \times 3 \times 3$ Voxeln und auch wenn diese teilweise außerhalb des ROI lagen, um zu vermeiden, dass der Anschnitt eines Nachbarclusters mit Aktivierungsmaximum außerhalb des ROI als Aktivierungsmaximum gezählt wird).

In der 5x5-Gruppe wurden die Aktivierungsmaxima in gleicher Weise bestimmt und die Reproduzierbarkeit dieser Aktivierungsmaxima auf zwei Arten getestet: Erstens wurde der erste Durchgang des jeweiligen Probanden als Referenz

genommen und geprüft, ob die dort gefundenen Aktivierungsmaxima in mindestens drei der vier anderen Durchgänge desselben Probanden an derselben oder einer direkt angrenzenden MNI-Koordinate auftauchten. Zweitens wurde der in MATLAB implementierte Minimalstreuungs-Agglomeratives-Clustern Algorithmus, sog. „Ward’s Clustering“ (Thirion *et al.*, 2014) genutzt, um die Aktivierungsmaxima der verschiedenen Durchgänge räumlich zu gruppieren, d.h. mit den MNI-Koordinaten als Features. Es wurde geprüft, ob Aktivierungsmaxima in mindestens vier der fünf Durchgänge innerhalb eines Clusters von 20 mm² innerer Varianz nach Ward’s Clustering (was einer Kugel von 4 – 5 mm Durchmesser um das geometrische Mittel der Koordinaten entspricht) zu finden waren. Dieser zweite Ansatz hat den Vorteil, in der Definition des Mittelpunkts nicht allein vom ersten Durchgang abhängig zu sein.

Darüber hinaus wurde die Reproduzierbarkeit der gesamten Aktivierungscluster geprüft, d.h. der Anteil der reproduzierbar aktivierten Voxel im anatomischen ROI bei $p < 0,001$, $p < 0,01$ und $p < 0,05$, unkorrigiert. Überlappung war wie bei Engell und Kollegen (Engell and McCarthy, 2013) definiert als

$$R_{ij} = 2 * V_{ij} / (V_i + V_j)$$

mit R_{ij} = Anteil der überlappenden Voxel, V_{ij} = an beiden Messtagen aktivierte Voxel, V_i = an Messtag I aktivierte Voxel, V_j = an Messtag J aktivierte Voxel. Die fünf Messtage je Proband wurden in allen 10 möglichen Zweierkombinationen verglichen und die jeweils erhaltenen Überlappungsanteile je Proband und dann über die 5 Probanden der Gruppe 5x5 gemittelt. Der angegebene Standardfehler des Mittelwerts entspricht der Variabilität über alle Probanden der Gruppe 5x5, die in der entsprechenden ROI wenigstens ein aktiviertes Voxel in wenigstens einem ihrer Durchgänge hatten; andernfalls wurde der Teilnehmer für diese Berechnung ausgeschlossen.

3.1.7 Klassifikation mithilfe von Support Vector Machines

Mit der Software „libsvm“, Version 3.22, (Chang and Lin, 2011) (erhältlich unter <https://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm>, letzter Zugriff 28.08.2020 9:35 Uhr) für Matlab (The MathWorks Inc, Natick, Massachusetts, R2016a) erstellte SVMs wurden darauf trainiert, auf Basis der Aktivierungen in FFA, OFA und pSTS/TPJ

in beiden Hemisphären einzelne Teilnehmer zu identifizieren. Als Features wurden verwendet: Erstens die T-Werte Voxel-für-Voxel mit / ohne räumliches Glätten innerhalb der aROIs in den Kontrasten $f > h$ / $f > o$ / $f > l$ / $f > h$ und $f > o$ und $f > l$ / der Conjunction; zweitens die maximalen T-Werte und / oder die Koordinaten des Voxels mit dem höchsten T-Wert je aROI über alle Regionen hinweg. Um unverhältnismäßigen Einfluss einzelner Features mit großen Wertebereichen zu verhindern, wurden die Feature-Werte standardisiert, d.h. ihr Mittelwert abgezogen und durch die Standardabweichung geteilt. Die SVMs wurden mit einem im Englischen „leave-one-out nested cross-validation“ (wörtlich lass-einen-aus geschachtelte Kreuzvalidierung) genannten, auf frei verfügbarer Software (https://sites.google.com/site/kittipat/libsvm_matlab, letzter Zugriff 28.08.2020 9:35 Uhr) basierenden Algorithmus bestimmt, der in jedem Durchgang („cross-validation“) zwei Datensätze beiseite legt - einen zur Optimierung der Hyperparameter („nested“) und einen zu klassifizierenden („leave-one-out“) - und mit den übrigen Daten trainiert wird. Der zu klassifizierende Durchgang wird beim Training also nirgends benutzt, um jegliche Verfälschungen der Treffsicherheit zu vermeiden. Mittels paarweisen Vergleichen und dem in libsvm implementierten Abstimmungsmechanismus wurde die Klassifikation zwischen multiplen Klassen – den fünf Probanden – umgesetzt, die Zufallswahrscheinlichkeit war dementsprechend 20 %. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mit der in Matlab implementierten binominalen inversen Verteilungsfunktion (Combrisson and Jerbi, 2015) berechnet. Die Trefferquote lag dementsprechend signifikant ($p < 0,05$) über der Zufallswahrscheinlichkeit, wenn sie mindestens 32 % betrug.

3.1.8 Klassifikation mithilfe von Hyperebenen („fMRI fingerprinting“)

Zusätzlich wurde geprüft, ob die Klassifizierung auch auf Basis von nur einem Durchgang je Teilnehmer als „Training“ möglich war. Hierzu wurde die Hyperebene zwischen die Feature-Vektoren eines Durchgangs eines der 5x5-Probanden und eines der 80x1-Probanden gezogen; die übrigen vier Durchgänge des 5x5-Probanden wurden dann klassifiziert. Dies bedeutete insgesamt 2000 Kombinationen und 8000 Klassifikationen. Hierbei ist, da es ja nur zwei „Trainings“-punkte gibt, keine Wichtung möglich, sondern die

Hyperebene befindet sich schlicht genau in der Mitte zwischen den beiden durch die Featurewerte gegebenen Koordinaten. Die Hyperebene wurde in Hessescher Normalform definiert mit dem geometrischen Mittelpunkt zwischen den Koordinaten als Punkt und dem sie verbindenden Vektor als Normalenvektor, und es wurde geprüft, ob die Koordinate des Testdurchgangs auf derselben Seite der Ebene zu liegen kam wie der Trainingsdurchgang desselben Probanden. Die Zufallswahrscheinlichkeit war also 50 %, und die Trefferquote signifikant ($p < 0,05$) über der Zufallswahrscheinlichkeit, wenn sie mindestens 68 % erreichte.“ (Schwarz *et al.*, 2019)

3.2 Ergebnisse

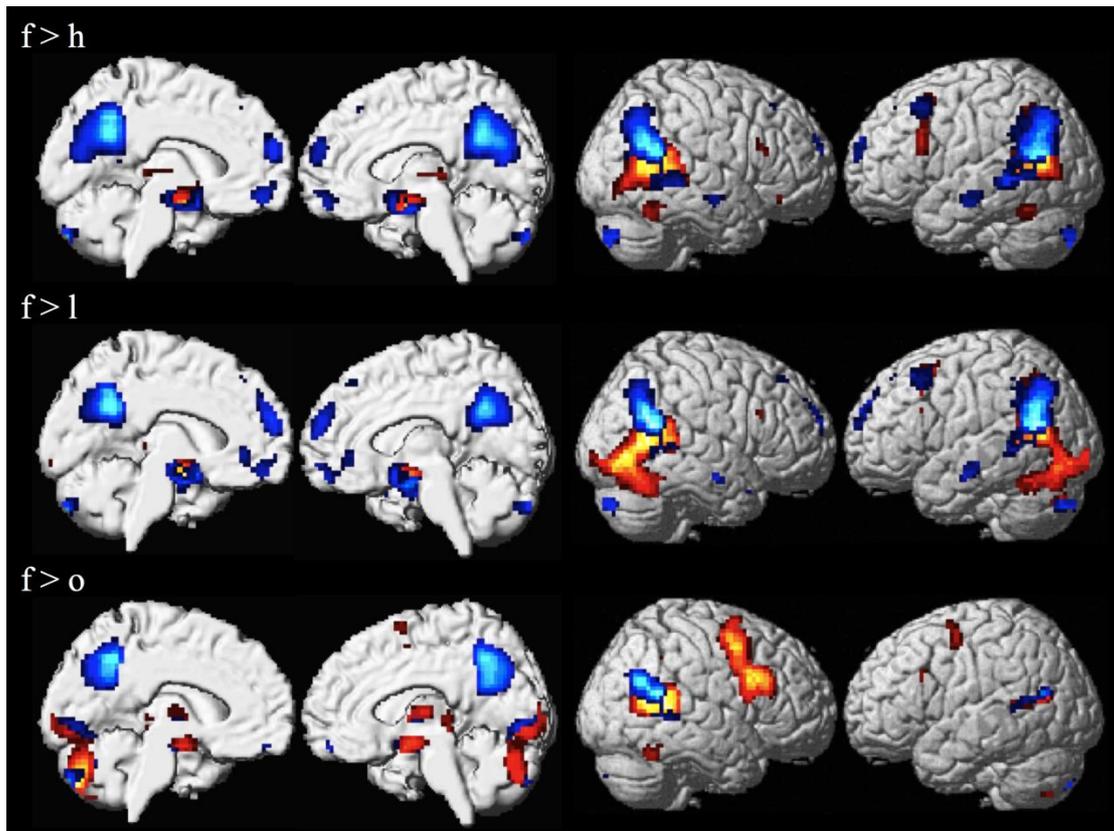
Die Darstellung der Ergebnisse von Experiment 1 inklusive Tabellen 1-7 und Grafiken 1-4 ist weitgehend wörtlich aus meiner Veröffentlichung (Schwarz *et al.*, 2019) übersetzt:

3.2.1 Verhaltensdaten

„Die Probanden der Gruppe 80x1 antworteten auf $88,3 \pm 1,1$ % (f: $90,0 \pm 1,2$ %, h: $87,8 \pm 1,4$ %, o: $87,2 \pm 1,4$ %, l: $88,1 \pm 1,5$ %) der One-back-Aufgaben erfolgreich mit Tastendruck im vordefinierten Zeitfenster von 300-1500 ms mit einer Reaktionszeit von $543,4 \pm 7,6$ ms. Die univariate ANOVA fand keinen signifikanten Effekt der Kategorie, weder auf die Reaktionszeiten ($F(3,224) = 1,70$, $p = 0.17$) noch auf die Trefferquoten ($F(2,183) = 2,66$, $p = 0.07$). In der Gruppe 5x5 ergab die ANOVA ebenfalls keinen signifikanten Effekt der Kategorie ($F(1,5) = 0,48$, $p = 0,55$ bzw. $F(1,4) = 1,87$, $p = 0,24$), Zahl der Durchgänge ($F(2,8) = 1,89$, $p = 0,21$ bzw. $F(2,7) = 0,78$, $p = 0,48$) oder ihrer Interaktion ($F(2,8) = 0,78$, $p = 0,49$ bzw. $F(2,7) = 0,82$, $p = 0,46$) auf die Reaktionszeiten bzw. Trefferquoten. Dies spricht für vergleichbare Schwierigkeit der One-Back-Aufgabe über die Kategorien und Wiederholungen hinweg, was eine wichtige Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der funktionellen Ergebnisse darstellt.

3.2.2 fMRT-Gruppenanalyse

Die Aktivierungskarten für die einzelnen Kontraste $f > h$, $f > o$ und $f > l$ sind in Grafik 1 abgebildet.



Grafik 1: Aktivierungskarten der verschiedenen Kontraste der Gruppe 80x1 (Gruppenanalyse).

fMRT-Aktivierungskarten der Kontraste $f > h$, $f > l$ und $f > o$, bei Schwellenwert $p < 0.05$ FWE auf Voxel Ebene, auf laterale und mediale Oberfläche der Standard-Gehirnschablone von SPM projiziert. Areale mit gesteigerter Aktivierung bzw. abgeschwächter Deaktivierung durch Gesichter sind in rot-gelb bzw. blau-hellblau dargestellt (Grafik abgewandelt von Schwarz et al., 2019).

Die Aktivierungen sind grundsätzlich ähnlich, es sind jedoch zwei wichtige Unterschiede zu sehen: 1. Gesichter mit Häusern und Landschaften zu kontrastieren ergibt beidseitige FFA-Aktivierung, mit Gegenständen jedoch nur rechtsseitige. 2. Im Kontrast Gesichter vs. Landschaften sind die Aktivierungen sehr ausgedehnt und FFA, OFA und pST/TPJ verschmelzen miteinander.

Die Ergebnisse der Conjunction und der Einbeziehung des Haupteffekts von f sind in Tabelle 1 und Grafik 2 dargestellt. In rechtem FG, bilateraler Amygdala und bilateral dem inferioren Teil des pSTS/TPJ war eine verstärkte Aktivierung

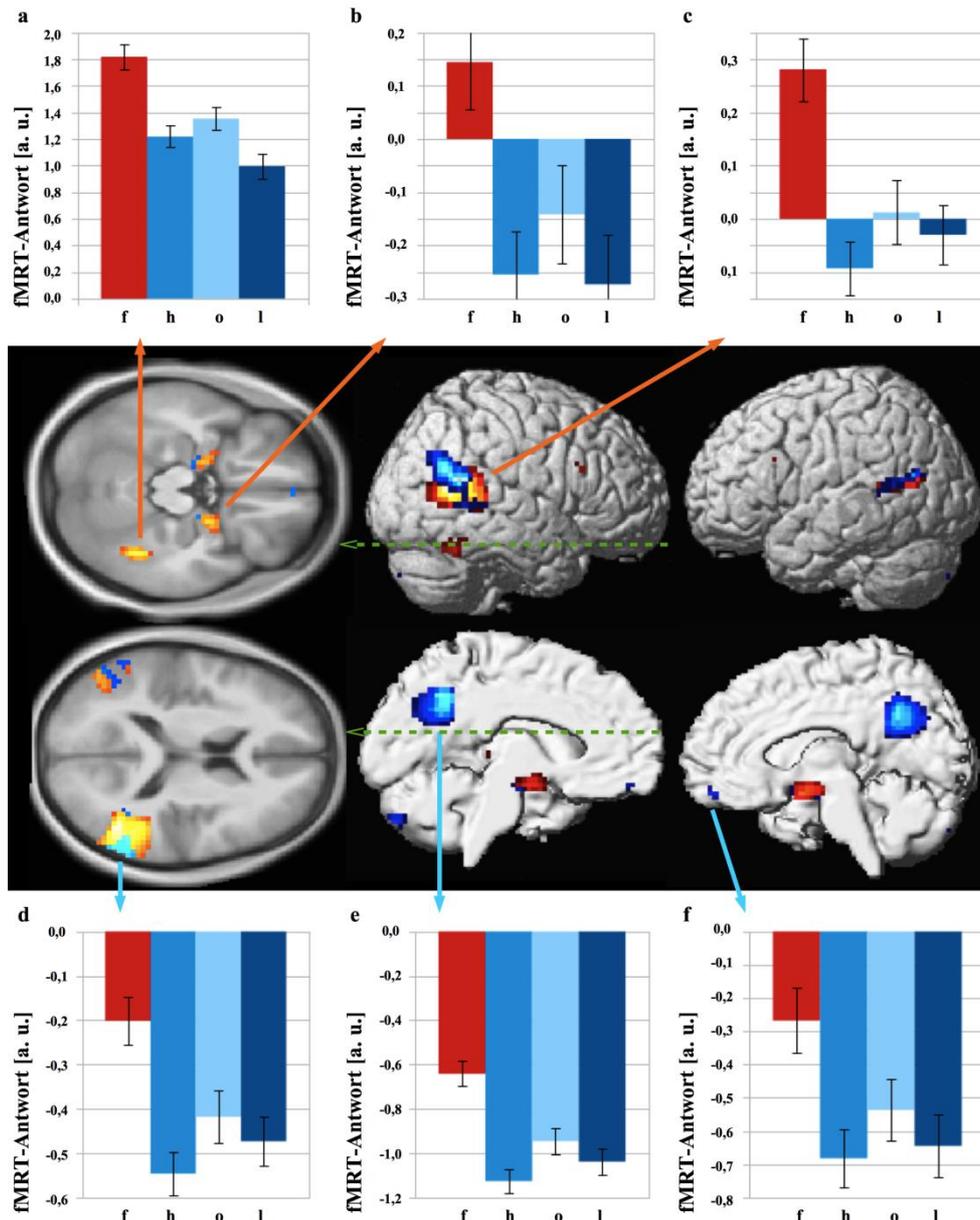
auf Gesichter (siehe rot-gelbe Cluster und Diagramme a - c in Grafik 2), in jeweils bilateralem Precuneus, mPFC (Gyrus rectus) und dem superioren Teil des pSTS/TPJ war eine schwächere Deaktivierung auf Gesichter vs. die Kontrollkategorien (siehe blau-hellblaue Cluster und Diagramme d - f in Grafik 2) zu beobachten. Bilaterale OFA und linke FFA waren in der Conjunction nicht über dem konservativen Schwellenwert nachweisbar.

Tabelle 1: *Regionen > 10 Voxel (im Interesse der Übersichtlichkeit), welche in Gruppe 80x1 signifikant stärkere Aktivierung bzw. signifikant schwächere Deaktivierung auf Gesichter relativ zu allen anderen Kategorien zeigen (Conjunction $f > h \cap f > o \cap f > l$).*

	MNI-Koordinaten	maximaler Z-Wert	Clustergröße*
stärkere Aktivierung			
rechter MTG / STG / angularer Gyrus	45 -57 18	> 8,00	412
rechter FG / inferiorer temporaler Gyrus	42 -48 -21	> 8,00	51
rechte Amygdala / Hippocampus	21 -3 -15	7,58	68
linke Amygdala / Hippocampus	-18 -6 -15	6,68	47
linker MTG	-51 -69 15	5,68	25
linker MTG / STG	-60 -51 12	4,95	18
schwächere Deaktivierung			
rechter angularer Gyrus / MTG / STG	45 -60 24	> 8,00	217
rechter und linker Precuneus / linkes posteriores Cingulum	3 -60 39	> 8,00	336
linker MTG	-51 -69 18	5,53	24
rechter und linker Gyrus Rectus	6 54 -15	5,41	12
linkes Cerebellum	-18 -81 -39	5,12	24
linker MTG / STG	-60 -54 12	5,05	14

*p < 0.05, auf Voxel Ebene korrigiert. 1 Voxel = 27 mm³

(Tabelle übersetzt von Schwarz et al., 2019)

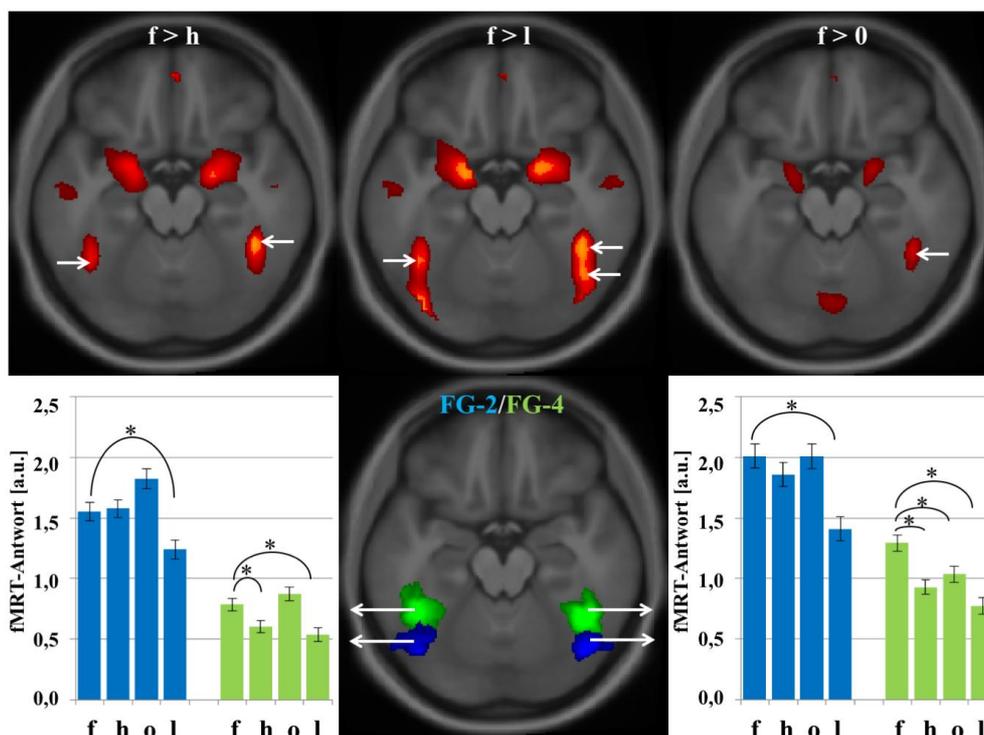


Grafik 2: Conjunction $f > h \cap f > l \cap f > o$ der Gruppenanalysen der Gruppe 80x1 und je Teilnehmer gemittelte Beta-Werte je Bedingung und Region.

Das Ergebnis der Conjunction-Analyse $f > h \cap f > l \cap f > o$, bei Schwellenwert $p < 0,5$ FWE auf Voxel Ebene, projiziert auf die Standard-Gehirnschablone von SPM in lateraler und medialer Ansicht sowie transversale Schichten ($z = -18$ oben, $z = 12$ unten). Regionen mit stärkerer Aktivierung bzw. schwächerer Deaktivierung durch Gesichter als durch die Vergleichsbedingungen sind in rot-gelb bzw. blau-hellblau dargestellt. Die gemittelten Beta-Werte (\pm Standardfehler des Mittelwerts, a.u. = arbitrary units (willkürliche Einheiten)) innerhalb der fROIs rechter mpFG (a), rechte Amygdala (b) und inferiorer Teil des rechten pSTS/TPJ (c) mit gesteigerter Aktivierung sind in der obersten Reihe dargestellt, sowie jene vom superioren

Teil des rechten pSTS/TPJ (d), Precuneus / posteriorem Cingulum (e) und mPFC (f) mit schwächerer Deaktivierung in der untersten Reihe (Grafik übersetzt von Schwarz et al., 2019).

Die Aktivierungen der zytoarchitektonisch definierten ROIs FG-2 und FG-4 sind in Grafik 3 dargestellt.



Grafik 3: FFA-1 / FG-2 und FFA-2 / FG-4 in den verschiedenen Kontrasten und Bedingungen bei Gruppe 80x1.

Aktivierungskarten der Kontraste $f > h$, $f > l$ und $f > o$ auf eine transversale Schicht ($z = -18$) des gemittelten normalisierten anatomischen Bildes der Studienteilnehmer projiziert (obere Reihe). Die Aktivierungsmaxima sind mit weißen Pfeilen markiert. Die zytoarchitektonisch definierten ROIs FG-2 (blau) und FG-4 (grün) sind unten in der Mitte dargestellt mit den gemittelten (\pm Standardfehler des Mittelwerts, a.u. = arbitrary units (willkürliche Einheiten)) Beta-Werten im linken (unten links) und rechten (unten rechts) FG-2 (blaue Balken) und FG-4 (grüne Balken). Signifikant ($p < 0,001$) geringere Aktivierung auf Häuser, Gegenstände oder Landschaften gegenüber Gesichtern ist mit Stern markiert (Grafik übersetzt von Schwarz et al., 2019).

Im rechten FG wurden im Kontrast $f > l$ ein anteriores Aktivierungsmaximum im Bereich von FG-4 ($x = 42$, $y = -45$, $z = -21$) und ein posteriores Aktivierungsmaximum im Bereich von FG-2 ($x = 42$, $y = -60$, $z = -18$) gefunden,

jedoch für $f > h$ ($x = 42, y = -45, z = -21$) und $f > o$ ($x = 42, y = -48, z = -21$) nur jeweils eines im Bereich von FG-4. Im linken FG wurde für $f > h$ und $f > l$, nicht aber $f > o$, ebenfalls ein Aktivierungsmaximum etwas posteriorer, noch im Bereich von FG-4 (beide bei $x = -42, y = -54, z = -21$), gefunden. Mitteln der Beta-Werte über die gesamten zytoarchitektonisch definierten ROIs zeigte nur im rechten FG-4 signifikant stärkere Aktivierung auf Gesichter als auf sämtliche andere Kategorien. Im linken FG-4 war die Aktivierung auf Gesichter signifikant stärker als auf Häuser und Landschaften (beide $p < 0,001, T(79) > 5,5$), nicht aber als auf Gegenstände. Im bilateralen FG-2 war die Aktivierung auf Gesichter lediglich signifikant stärker als auf Landschaften (beide $p < 0,001, T(79) > 6,7$), nicht jedoch als auf Häuser und Gegenstände. Die Aktivierungskarten ($p < 0,001$, unkorrigiert, voxelweise) der einzelnen Teilnehmer zeigten in FG-2 und FG-4 beider Hemisphären in allen Kontrasten ($f > h, f > o$ und $f > l$) jedoch signifikant ($p < 0,05$) mehr aktivierte Voxel als durch Zufall zu erwarten (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 2: *Durchschnittliche Größe (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts) der Aktivierungscluster ($p < 0,001$, unkorrigiert) der Einzelprobanden der Gruppe 80x1 in rechtem und linkem FG-2 und FG-4 in den verschiedenen Kontrasten in mm^3 .*

	f > h	f > o	f > l
rechter FG-2	48,6 \pm 10,8 mm^3	37,8 \pm 11,6 mm^3	52,9 \pm 13,5 mm^3
linker FG-2	48,3 \pm 9,7 mm^3	44,8 \pm 9,2 mm^3	62,6 \pm 13,5 mm^3
rechter FG-4	34,6 \pm 8,9 mm^3	38,1 \pm 10,3 mm^3	59,4 \pm 14,6 mm^3
linker FG-4	35,1 \pm 9,2 mm^3	28,6 \pm 8,1 mm^3	48,3 \pm 13,2 mm^3

(Tabelle übersetzt von Schwarz et al., 2019)

3.2.3 Individuelle Aktivierungsmaxima

Die Anzahl der in den aROIs gefundenen Aktivierungsmaxima der einzelnen Teilnehmer der Gruppe 8x1 ist in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Anzahl Aktivierungsmaxima der einzelnen Teilnehmer der Gruppe 80x1.

Region	% der Teilnehmer welche diese Anzahl Aktivierungsmaxima haben:				
	0	1	2	3	4/+
rechter mpFG	20,00	53,75	22,5	3,75	0
linker mpFG	23,75	52,5	22,5	1,25	0
rechter IOG	43,75	42,5	12,5	1,25	0
linker IOG	68,75	28,75	2,5	0	0
rechter pSTS	1,25	10	12,5	15	61,25
linker pSTS	11,25	16,25	27,5	16,25	28,75
rechte Amygdala	72,5	27,5	0	0	0
linke Amygdala	76,25	22,5	1,25	0	0

(Tabelle übersetzt von Schwarz et al., 2019)

Die Anzahl an Aktivierungsmaxima ist über Teilnehmer und Regionen sehr variabel. So hatten die allermeisten Teilnehmer wenigstens ein Aktivierungsmaximum bilateral im mpFG, also eine bilaterale FFA, und eines im rechten IOG, also eine rechte OFA. Die Mehrheit der Probanden hatte jedoch kein Aktivierungsmaximum im linken IOG oder bilateral in der Amygdala. In rechtem pSTS/TPJ lagen in der Regel mindestens vier Aktivierungsmaxima; dabei hatte gut die Hälfte der Teilnehmer (52,5 %) mindestens ein durch stärkere Aktivierung und ein durch schwächere Deaktivierung durch Gesichter versus die anderen Stimuluskategorien bedingtes Aktivierungsmaximum (nach Einbeziehung des individuellen Haupteffekts von f). Im linken pSTS/TPJ zeigte sich die Anzahl der Aktivierungsmaxima sehr variabel und die Aktivierung insgesamt schwächer als rechtsseitig.

3.2.4 Reproduzierbarkeit der individuellen Aktivierungsmaxima und -cluster innerhalb desselben Probanden

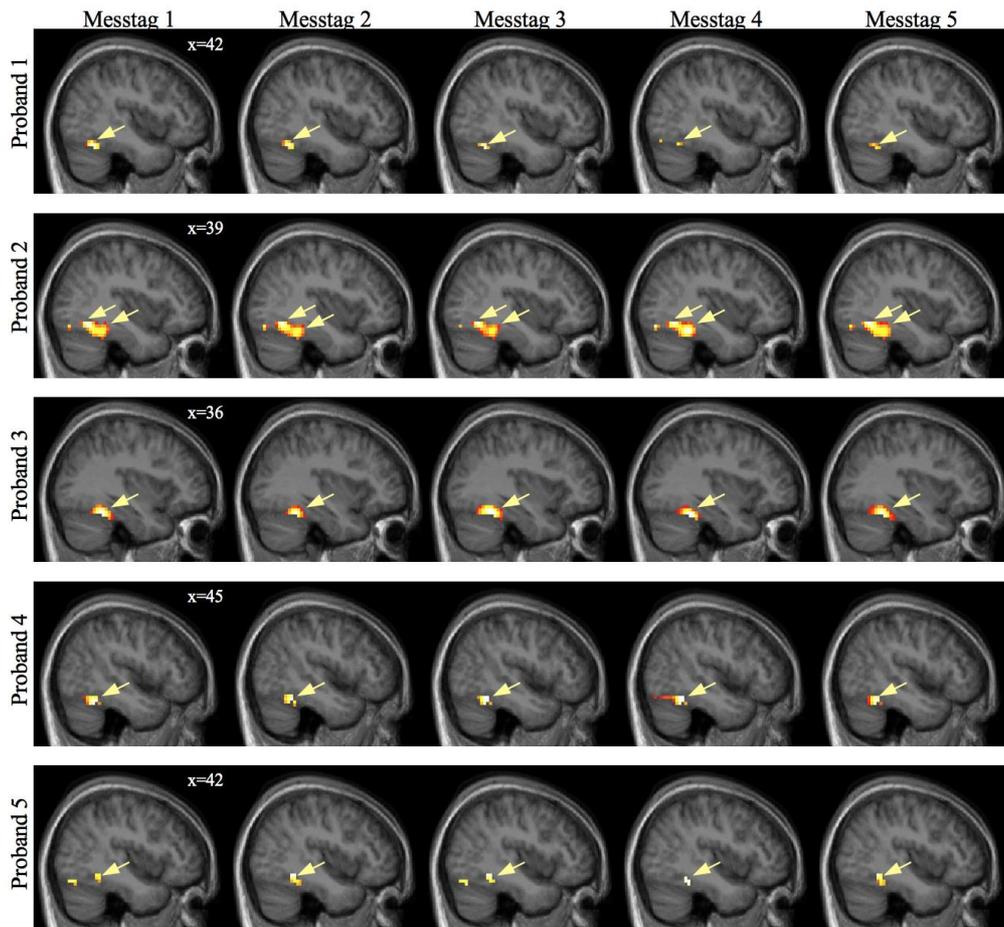
Die Reproduzierbarkeit von Aktivierungsmaxima über die Zeit, d.h. die verschiedenen Messtage, in Gruppe 5x5 ist in Tabelle 4 zusammengefasst;

Grafik 4 zeigt darüber hinaus die rechte FFA über alle Probanden und Messtage hinweg.

Tabelle 4: Reproduzierbarkeit der Aktivierungsmaxima in Gruppe 5x5.

Region	Anzahl Probanden mit reproduzierbarem Aktivierungsmaximum / Anzahl Probanden mit Aktivierungsmaximum	Anzahl Aktivierungsmaxima am ersten Messtag: Mittelwert (Spanne)	Anzahl reproduzierbarer Aktivierungsmaxima: Mittelwert (Spanne)	Anzahl Aktivierungsmaxima nach Clusteranalyse: Mittelwert (Spanne)
rechter mpFG	5 / 5	1,2 (1–2)	1,2 (1–2)	1,2 (1–2)
linker mpFG	3 / 4	1,4 (0–2)	0,6 (0–2)	0,8 (0–1)
rechter IOG	3 / 4	1,0 (0–2)	0,6 (0–1)	1,2 (1–2)
linker IOG	1 / 1	0,2 (0–1)	0,2 (0–1)	0,2 (0–1)
rechter pSTS	1 / 5	4,0 (2–6)	1,0 (0–3)	3,2 (2–4)
linker pSTS	0 / 2	0,8 (0–3)	0,0 (0–0)	0,2 (0–1)
rechte Amygdala	0 / 2	0,4 (0–1)	0,0 (0–0)	0,4 (0–1)
linke Amygdala	0 / 1	0,2 (0–1)	0,0 (0–0)	0,0 (0–0)

(Tabelle übersetzt von Schwarz et al., 2019)



Grafik 4: Rechte FFA(s) über sämtliche Teilnehmer und Messtage der Gruppe 5x5.

In jeder Zeile ist die individuelle Conjunction $f > h \cap f > o \cap f > s$, maskiert mit dem aROI „rechter mpFG“, der Messtage 1 bis 5 in einem exemplarischen sagittalen Schnitt gezeigt. Die konsistenten Aktivierungsmaxima sind mit gelben Pfeilen markiert (Grafik übersetzt von Schwarz et al., 2019).

Bei zwei Probanden wurden stabile Aktivierungsmaxima direkt an der Grenze von posteriorem FG und anteriorem IOG gefunden. In diesen Fällen wurden alle Aktivierungsmaxima der OFA zugeordnet, da an der Mehrheit der Messtage das Aktivierungsmaximum im IOG lag. Die beste Reproduzierbarkeit fand sich in der rechten FFA, wo das Aktivierungsmaximum des ersten Messtages sich grundsätzlich auch in den folgenden fand und sich die Zahl der am ersten Messtag gefunden Aktivierungsmaxima mit der Zahl der Cluster in der Clusteranalyse deckte. Die rechte OFA war einigermaßen reproduzierbar und

die agglomerative Clusteranalyse fand bei jedem Probanden ein reproduzierbares Aktivierungsmaximum, just dieses fand sich bei einem Probanden jedoch nicht am ersten Messtag. Die Reproduzierbarkeit der linken FFA war deutlich schlechter, dort hielt sich nur ca. die Hälfte der Aktivierungsmaxima des ersten Messtages über die weiteren oder ließ sich in der Clusteranalyse zusammenfassen. Wie auch bei Gruppe 80x1 gab es in pSTS/TPJ durchschnittlich 4 Aktivierungsmaxima am ersten Messtag bzw. 3,2 stabile Aktivierungsmaxima in der Clusteranalyse. Von den Aktivierungsmaxima des ersten Messtages war jedoch durchschnittlich nur eines reproduzierbar, und dieses war nicht unbedingt das mit dem höchsten T-Wert am ersten Messtag. Im linken pSTS/TPJ, der linken OFA und bilateralen Amygdala waren nur bei einer Minderheit der Teilnehmer Aktivierungsmaxima nachweisbar und / oder diese Aktivierungsmaxima waren nicht reproduzierbar.

Die Untersuchung auf reproduzierbar aktivierte Voxel ist in Tabelle 5 zusammengefasst, sie erbrachte ähnliche Ergebnisse wie die der Aktivierungsmaxima.

Tabelle 5: *Prozentualer Anteil der überlappenden Voxel im jeweiligen ROI über verschiedene Messtage in Gruppe 5x5.*

Die Werte sind in % ± Standardfehler des Mittelwerts angegeben mit der Anzahl eingeschlossener Probanden in Klammern.

Region / Schwellenwert	p<0,001 (unkorrigiert)	p<0,01 (unkorrigiert)	p<0,05 (unkorrigiert)
rechter mpFG	47,9 ± 14,6 (5)	58,0 ± 11,2 (5)	68,8 ± 7,3 (5)
linker mpFG	25,4 ± 9,9 (4)	37,7 ± 9,1 (4)	38,9 ± 11,5 (5)
rechter IOG	34,9 ± 17,0 (5)	46,5 ± 15,6 (5)	58,6 ± 11,4 (5)
linker IOG	34,1 ± 0,0 (1)	29,1 ± 19,6 (2)	42,9 ± 19,1 (2)
rechter pSTS	20,5 ± 8,5 (5)	29,5 ± 8,15 (5)	32,8 ± 7,4 (5)
linker pSTS	0,1 ± 0,1 (3)	4,2 ± 4,0 (4)	8,0 ± 4,1 (5)
rechter Amygdala	0,0 ± 0,0 (1)	2,4 ± 2,4 (4)	8,1 ± 1,8 (4)
linke Amygdala	0,0 ± 0,0 (0)	0,0 ± 0,0 (3)	0,9 ± 0,2 (3)

(Tabelle übersetzt von Schwarz et al., 2019)

Bei allen untersuchten Schwellenwerten gab es bei der rechten FFA die meisten konsistent aktivierten Voxel, gefolgt von der rechten OFA.

3.2.5 Klassifikation von Aktivierungsmustern

Die Treffsicherheit der SVMs in der Identifikation einzelner Teilnehmer auf Basis ihres Aktivierungsmusters innerhalb der einzelnen ROIs oder des größeren Musters über die verschiedenen Regionen des gesichtsverarbeitenden Netzwerks hinweg ist in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: SVM-Klassifikations-Treffsicherheit in % bei (un-)geglätteten Daten in Gruppe 5x5.

MVPA	Conjunction	$f \wedge h$	$f \wedge o$	$f \wedge l$	Kombination
rechter mpFG	100 (100)	100 (100)	100 (100)	100 (100)	100 (100)
linker mpFG	100 (100)	100 (100)	100 (100)	100 (100)	100 (100)
rechter IOG	100 (100)	96 (100)	100 (100)	100 (100)	100 (100)
linker IOG	100 (100)	96 (100)	100 (100)	100 (100)	100 (100)
rechter pSTS	96 (96)	92 (92)	80 (92)	92 (96)	92 (92)
linker pSTS	84 (96)	84 (84)	64 (76)	72 (84)	92 (96)
rechte Amygdala	28 (40)	32 (24)	24 (16)	24 (44)	44 (40)
linke Amygdala	36 (28)	24 (16)	28 (20)	32 (20)	32 (16)
Regionen kombiniert					
Aktivierungsmaximum-T-Werte	80	76	84	64	88
Aktivierungsmaximum-kordinaten	84	100	96	84	100
Aktivierungsmaximum-T-Werte und Aktivierungsmaximumkordinaten	92	96	100	92	100

(Tabelle übersetzt von Schwarz et al., 2019)

Voxelweise MVPA von bilateralem mpFG und IOG erreichte 100 % Treffsicherheit (bereits über 32 % wäre signifikant besser als Ratewahrscheinlichkeit gewesen), abgesehen vom bilateralen IOG im Kontrast $f > h$ und mit räumlich geglätteten Daten, wo die Treffsicherheit mit 95 % etwas geringer war. Im pSTS/TPJ war die Treffsicherheit mit 64 - 96 % geringer, aber immer noch beachtlich. Die Amygdalae hingegen eigneten sich für die MVPA nicht, hier wurden Trefferquoten von lediglich 16 - 44 % erzielt. Grundsätzlich war die Treffsicherheit bei räumlich nicht geglätteten Daten höher (außer in der Amygdala).

Die verfügbaren Informationen auf die Koordinaten der Aktivierungsmaxima und/oder deren T-Wert zu begrenzen, ermöglichte immer noch Treffsicherheiten von 64 - 100 %, siehe auch die letzten drei Zeilen von Tabelle 6. Sie war umso besser, je mehr Features (mehrere Kontraste und/oder sowohl Koordinaten als auch T-Werte) zur Verfügung standen.

3.2.6 Klassifikation mit Hyperebenen

Schließlich wurde getestet, ob eine Klassifikation mit sogar nur einem „Trainings“-Durchgang möglich ist – bei einer Treffsicherheit von 68 % oder mehr läge sie signifikant über der Ratewahrscheinlichkeit. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Hyperebenenklassifikations-Trefferquote in % bei (un-)geglätteten Daten.

MVPA	Conjunction	f^h	f^o	f^l	Kombination
rechter mpFG	92 (99)	91 (98)	93 (98)	93 (99)	95 (99)
linker mpFG	90 (99)	91 (98)	85 (98)	91 (98)	92 (99)
rechter IOG	92 (97)	90 (97)	92 (96)	94 (99)	95 (98)
linker IOG	90 (96)	90 (94)	89 (96)	95 (96)	96 (98)
rechter pSTS	73 (79)	74 (88)	67 (72)	70 (77)	73 (79)
linker pSTS	73 (77)	68 (73)	64 (66)	64 (67)	70 (71)
rechte Amygdala	52 (48)	48 (44)	47 (46)	51 (45)	49 (45)
linke Amygdala	49 (48)	42 (44)	53 (49)	51 (45)	47 (45)
Regionen kombiniert					
Aktivierungsmaximum-T-Werte	83	76	81	78	80
Aktivierungsmaximum-kordinaten	81	81	89	82	86
Aktivierungsmaximum-T-Werte und Aktivierungsmaximum-kordinaten	87	83	91	86	89

(Tabelle übersetzt von Schwarz et al., 2019)

Obwohl nicht ganz so zuverlässig wie das Trainieren von SVMs über mehrere Durchgänge, gelang die Klassifikation dennoch bemerkenswert gut (91 - 99 %) bei voxelweiser MVPA von mpFG und IOG. Im pSTS/TPJ gelang sie nur mittelmäßig (64 - 88 %), in den Amygdalae nicht (hier blieb sie mit 42 - 53 % unterhalb der Ratewahrscheinlichkeit). In allen Regionen, außer den Amygdalae, stieg auch hier die Trefferquote bei räumlich ungeglätteten Daten. Bei groben Informationen über sämtliche ROIs (maximale T-Werte und / oder deren Koordinaten) gelangen Trefferquoten von 76 - 91 %.“ (Schwarz et al., 2019)

4 METHODEN UND ERGEBNISSE VON EXPERIMENT 2

4.1 Methoden

4.1.1 Versuchsteilnehmer

44 erwachsene Patienten mit ADHS vom kombinierten Subtyp (10 Frauen, mittleres Alter \pm Standardabweichung 30.0 \pm 7.0 Jahre) und 38 gesunde Kontrollprobanden (18 Frauen, 28.7 \pm 6.6 Jahre alt) wurden in die Studie eingeschlossen. Im Weiteren werden die Patienten mit „ADHS“ abgekürzt, die gesunden Kontrollprobanden mit „HC“ für „healthy controls“. Initial wurde das Experiment noch an 6 Patienten mit ADHS vom unaufmerksamen oder hyperaktiv-impulsiven Subtyp und 12 weiteren gesunden Teilnehmern durchgeführt, diese wurden letztendlich jedoch nicht in die Analyse eingeschlossen da

- die Beschränkung auf den kombinierten Subtyp klarere Ergebnisse versprach
- von den weiteren Gesunden 11 formal über dem Schwellenwert für aktuelle ADHS-Symptome in einem anderen Fragebogen (ADHS-SB, s.u.) lagen, ebenfalls in der Absicht durch konservative Einschlusskriterien klarere Ergebnisse zu erhalten
- der übrige weitere Gesunde einen nötigen Fragebogen (BDI, s.u.) nicht ausgefüllt hatte.

Diese strengeren Kriterien führten leider zu einem nicht ausgeglichenen Geschlechterverhältnis, weswegen sowohl die Verhaltens- als auch die funktionellen Daten in einem gesonderten Kapitel (Kapitel 4.2.5. *Einfluss des Geschlechts*) noch einmal unter Einbeziehung von Geschlecht als Zwischensubjektfaktor in den ANOVAs ausgewertet wurden. Von den eingeschlossenen Patienten waren bei 7 (16 %) schon in der Kindheit ADHS oder eine verwandte Störung wie „minimale zerebrale Dysfunktion“ oder „hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ diagnostiziert worden; 24 (55 %) wurden erstmals im Erwachsenenalter diagnostiziert (bei den übrigen 13 (29 %) Patienten ist der genaue Zeitpunkt der ersten Diagnosestellung nicht bekannt). Alle Teilnehmer sprachen Deutsch als Muttersprache, waren Rechtshänder gemäß dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971)

und hatten ein (nötigenfalls mithilfe MRT-tauglicher Brille oder Kontaktlinsen erreichtes) normales Sehvermögen. Der Bildungsgrad wurde in Jahren in Ausbildung (inkl. Schule, Studium) gemessen, wobei wiederholte Schuljahre bzw. Zeiten jenseits der Regelstudien- oder -ausbildungszeit nicht gezählt wurden. Methylphenidat (welches 13 Patienten einnahmen, MPH), Atomoxetin (welches 2 Patienten einnahmen) und Dexamphetamin (welches 1 Patient einnahm) wurde mindestens 5 Halbwertszeiten vor der Versuchsdurchführung abgesetzt (MPH unretardiert: 15 h, MPH retardiert 60 h, Atomoxetin 20 h – um hier eine Verfälschung durch Absetzeffekte wie bei den chemisch ähnlichen Selektiven Serotoninaufnahmehemmern zu vermeiden, wurde jedoch nach Absetzen 2 Wochen bis zur Versuchsdurchführung gewartet –, Dexamphetamin 50 h), um sicher zu stellen, dass sich keine wirksame Substanz mehr im Körper befand. Keiner der Teilnehmer nahm andere psychotrope Medikamente. Die Patienten wurden über die Spezialambulanz der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen rekrutiert. Die Diagnose der ADHS wurde mittels klinischen Interviews durch ausgebildete Psychiaterinnen oder Psychologinnen, welche die im DSM-V benannten Diagnosekriterien für den kombinierten Subtyp bei Erwachsenen prüften, ergänzt durch den Selbstbeurteilungsfragebogen „ADHS-Selbstbeurteilungsskala“ (ADHS-SB, Rösler *et al.*, 2005), eine nach Möglichkeit bereits während der Kindheit dokumentierte Fremdanamnese zur Symptomatik in der Kindheit (z.B. narrative Berichte aus Schulzeugnissen, falls nicht verfügbar Befragung der Eltern im Nachhinein) ergänzt durch den Selbstbeurteilungsfragebogen „Wender-Utah-Rating-Scale-Kurzform“ (WURS-K, Retz-Junginger *et al.*, 2002), gestellt. Die gesunden Kontrollprobanden wurden nur eingeschlossen, wenn zu keinem Zeitpunkt in ihrem Leben die Diagnose einer ADHS jedweden Subtyps gestellt worden war oder Verdacht darauf bestanden hatte (nach Eigenanamnese), und wenn sie gegenwärtig in der Selbstbeurteilung mittels Fragebogen unter dem Schwellenwert für jeglichen ADHS-Subtyp blieben.

Alle Teilnehmer füllten zur Messung der verbalen Intelligenz den „Mehrfachwortschatztest“ Version B (MWT-B, Lehrl, 1977) aus. Eine Depression (Major Depressive Episode, wörtlich „Bedeutende Depressive

Episode“, nach DSM) oder andere aktuelle schwerwiegende psychiatrische Störung inkl. illegaler Drogenkonsum wurde mittels der deutschen Version des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID-I, Wittchen *et al.*, 1997) ausgeschlossen, ein Asperger-Autismus mittels eigener deutscher Übersetzung des „Adult Asperger Assessment“ (wörtlich „Asperger-Beurteilung Erwachsene“, Baron-Cohen *et al.*, 2005). Depressive Symptome wurden mittels Beck's Depressions-Inventar II (BDI-II, Beck, Steer and Brown, 1996) quantifiziert. Die Studie entsprach ebenfalls den Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki) und das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Projekt-Nummer 696/2013BO1). Alle Teilnehmer erklärten vorab schriftlich ihre Einwilligung in die Studienteilnahme.

4.1.2 Genetische Analyse

Die genomische DNA der Teilnehmer wurde aus mit Ethylendiamintetraacetat (EDTA) antikoaguliertem venösem Blut mittels dem „QIAamp DNA Blood Maxi-Kit“ (Qiagen, Hilden, Deutschland) extrahiert. DIRAS2 rs1412005 wurde auf einem „StepOne System“ mit „TaqMan® SNP Genotyping Assay C__3069317_10“ (Thermo Fisher Scientific, Waltham, U.S.A.) genotypisiert. Die Fehlerfreiheit wurde geprüft, indem 20 % der Proben zweimal analysiert wurden. Die Reproduzierbarkeit lag dabei bei 100 %.

4.1.3 Stimuli und Versuchsaufbau

Alle Teilnehmer wurden mit drei fMRT-Paradigmen untersucht: dem in Experiment 1 genauer untersuchten Face Localizer, einem Voice Localizer (Belin *et al.*, 2000) und einer Emotionserkennungsaufgabe aus Mimik, Prosodie oder der Kombination aus beiden, welche zuvor bereits in einem Verhaltensexperiment untersucht worden war (Bisch *et al.*, 2016).

Der Face Localizer wurde bereits unter Kapitel 3.1.2 genauer beschrieben und wird daher hier nicht erneut genauer ausgeführt.

Der Voice Localizer war ebenfalls im Block-Design gestaltet und bestand aus 16 Blöcken mit menschlichen Stimmen (hv für „human voices“) z.B. Sprache oder Gelächter, 8 Blöcken mit Tierstimmen (as für „animal sounds“) z.B. Wiehern oder Bellen, 8 Blöcken mit Umweltgeräuschen (es für „environmental

sounds“) z.B. Türklingel, Automotor, und 16 Blöcken Stille. Die Blöcke waren jeweils 8 s lang, getrennt durch 2,5 s lange Pausen. Dabei wurde kontinuierlich ein Fixationskreuz gezeigt und die Probanden wurden angewiesen, dieses anzusehen und dabei den verschiedenen Geräuschen passiv zuzuhören.

Die Stimuli für das Emotionerkennungsexperiment wurden mit professionellen Schauspielern (2 Männer, 2 Frauen) aufgenommen. Sie trugen schwarze Kopftücher vor schwarzem Hintergrund, so dass nur die Gesichter selbst sichtbar waren. Sie sprachen 12 verschiedene einzelne deutsche Worte in neutralem, ärgerlichem, angeekeltem, fröhlichem oder verführerischem Tonfall und Mimik (Tonfall und Mimik kongruent). Dies wich bewusst von der üblichen Beschränkung auf Basisemotionen (Ekman 1970) ab, da diese durch Freude als einzige positive Emotion die Erkennung von Freude potentiell einfacher machen, was die behavioralen, aber auch die fMRT-Ergebnisse verfälschen könnte. Die Stimuli wurden auf Basis einer vorangegangenen Verhaltensstudie an Gesunden (beschrieben in Bisch *et al.*, 2016) (dort findet sich ebenfalls eine detaillierte Beschreibung der Stimuli) so ausgewählt, dass Geschlecht und semantische Valenz ausbalanciert waren und dass die einzelnen Emotionen in der audiovisuellen Präsentation gleichermaßen gut und zu mindestens 80 % erkannt wurden; die mittleren Trefferquoten in der Verhaltensstudie von Bisch und Kollegen waren: neutral = 93.4 %, fröhlich = 95.1 %, verführerisch = 94.1 %, ärgerlich = 95.1 %, angeekelt = 95.2 %. Im fMRT-Experiment wurden die Stimuli als 60 Farbvideos mit Bild und Ton (av für audiovisuell), 60 stumme Farbvideos d.h. nur Bild (v für visuell) und 60 reine Tonspuren ohne Bild (a für auditiv) in einem „Event-related“ (wörtlich ereignisbezogenem) Design vorgeführt, d.h. einzeln in zufälliger Reihenfolge. Die Teilnehmer wurden angewiesen die im Video ausgedrückte Emotion auf einer kreisförmig angeordneten 5-Punkte-Skala mit den Beschriftungen „Neutral“, „Freude“, „Erotik“, „Ärger“ und „Ekel“ einzuordnen. Dabei war „Neutral“ immer oben, die beiden positiv konnotierten Emotionen „Freude“ und „Erotik“ auf einer und die beiden negative konnotierten Emotionen „Ärger“ und „Ekel“ auf der anderen Seite. Um Lateralisierungseffekte hierdurch zu vermeiden, wurde die Skala für jeden zweiten Teilnehmer gespiegelt. Ein weißer Punkt wurde zufällig bei einer

der 5 Kategorien platziert und die Teilnehmer hatten 6 s Zeit, diesen Punkt im Uhrzeigersinn durch Drücken einer Taste zu der emotionalen Kategorie zu bewegen, welche der gesehenen ihrer Einschätzung nach am besten entsprach. Dieses Design lässt keine Auswertung von Reaktionszeiten zu, vermeidet aber Verzerrungen durch die räumliche Anordnung der Antwortmöglichkeiten. Die Reihenfolge der Stimuli war randomisiert, ihr Beginn war im Mittel alle 10,5 s und in TR/4 "gejittered" (d.h. das zeitliche Verhältnis zur Aufnahme des nächsten EPI-Bildes absichtlich variiert) und dazwischen wurde ein Fixationskreuz gezeigt.

Die Stimuluspräsentation und Registrierung der Antworten wurde mit der Software „Presentation“ (Neurobehavioral Systems, Berkeley, USA, www.neurobs.com) umgesetzt. Am Kopfende des MRT wurde ein Bildschirm platziert, den die Teilnehmer über einen Spiegel, welcher vor ihren Augen an der Kopfspule befestigt war, sehen konnten. Die Teilnehmer trugen MRT-taugliche Kopfhörer, über welche die akustischen Stimuli vorgespielt wurden. Die Antworten der Probanden (Tastendrucke) wurden mit einem fiberoptischen System (Celeritas Fiber Optic Button Response System, Psychology Software Tools, Sharpsburg, USA) zurück an den Computer übertragen.

4.1.4 Aufnahmeparameter

Die Teilnehmer wurden in einem 3 Tesla MRT (Siemens PRISMA, Erlangen, Germany) mit 20-Kanal-Kopfspule untersucht. Es wurde je Teilnehmer ein hochauflösendes anatomisches T1-gewichtetes MPRAGE Bild (TR = 2,3 s, TE = 4,16 ms, TI = 0,9 s, Pulswinkel 9°, Voxelgröße = 1*1*1 mm), eine Fieldmap zur Verzerrungskorrektur (TR = 0,4 s, TE(1) = 5,19 ms, TE(2) = 7,65 ms, flip angle = 60°, Voxelgröße = 3*3*3 mm) und funktionelle "multiband"(d.h. mehrere Schichten werden gleichzeitig angeregt und aufgenommen)-EPI-Sequenzen, welche den gesamten zerebralen Kortex abdeckten (72 transversale Schichten verschränkt aufgenommen, TR = 1,5 s, TE = 34 ms, Pulswinkel = 70°, Voxelgröße = 2*2*2 mm, Multiband-Beschleunigungsfaktor = 3) aufgenommen. Die Sequenzen waren 405 Bilder lang für den Face Localizer, 273 Bilder für den Voice Localizer und 3 Durchgänge mit je 441 Bildern für die Emotionserkennungsaufgabe.

4.1.5 Auswertung der Verhaltensdaten

Die Treffsicherheit bei der Emotionserkennung wurde als "unbiased hitrate" (HU, wörtlich „unvoreingenommene Trefferquote“, Wagner, 1993) ausgewertet. Die HU wird berechnet, indem man die rohe Trefferquote mit ihrem positiven prädiktiven Wert multipliziert. Dadurch gehen sowohl Sensitivität als auch Spezifität der Antworten in das Ergebnis ein. Die HUs wurden dann, nach Arkussinustransformation gemäß der Empfehlung von Wagner (Wagner, 1993), mit einer Messwiederholungs-ANOVA mit Modalität (av, v, a) und Emotion (emotional (= über Freude, Erotik, Ärger und Ekel gemittelt), neutral) als Innersubjektfaktoren und Gruppe (ADHD, HC) und Genotyp von DIRAS2 (Risiko- versus Nicht-Risiko-Allel von rs1412005) als Zwischensubjektfaktoren analysiert. Da die Patienten signifikant höhere Punktzahlen im BDI-II erzielten und depressive Symptome Emotionserkennung unabhängig von oder zusätzlich zu ADHS beeinträchtigen können (Schlipf *et al.*, 2013) und die Beurteilung emotionaler Gesichter bei Kindern mit ADHS beeinflussten (Williams *et al.*, 2008), wurde die BDI-II-Punktzahl als Kovariate in die ANOVA miteinbezogen. Die p-Werte wurden für Effekte von Nicht-Sphärizität korrigiert (Geisser and Greenhouse, 1958).

4.1.6 Auswertung der fMRT-Daten

Die funktionellen MRT-Daten wurden wie in Experiment 1 mit frei verfügbarer SPM-Software (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, Großbritannien, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12, letzter Zugriff 28.08.2020 9:35 Uhr) ausgewertet. Es wurde wieder zunächst ein Preprocessing mit Realignment und Unwarping (s. Kapitel 3.1.5), Koregistrierung mit dem hochauflösenden anatomischen Bild, Normalisierung auf den MNI-Standardraum mit resampledter Voxelgröße von 2*2*2 mm basierend auf dem in SPM12 implementierten Vereinheitlichten Segmentierungsalgorithmus (Ashburner and Friston, 2005) und räumlichem Glätten mit einem Gauss-Filter von isotrop 5 mm Halbwertsbreite durchgeführt. Die statistische Analyse aller drei fMRT-Paradigmen basierte wieder auf dem GLM, ein Hochpassfilter mit einer Schwellenfrequenz von 1/128 Hz filterte die artefaktbehafteten niedrigen Frequenzen aus und der Fehlerterm der GLMs

wurde als ein autoregressiver Prozess erster Ordnung (Autoregressionskoeffizient = 0,2) plus weißes Rauschen modelliert um serielle Autokorrelationen in den Daten zu berücksichtigen. Das GLM für den Face Localizer enthielt vier als Boxcarfunktionen modellierte Regressoren für die vier Stimuluskategorien f, h, o und l mit Blockbeginnen als Beginnen und Blocklängen als Längen. Das GLM für den Voice Localizer enthielt entsprechend drei als Boxcarfunktionen modellierte Regressoren für die Bedingungen hv, as und es mit Blockbeginnen als Beginnen und Blocklängen als Längen. Das GLM für das Emotionserkennungsexperiment enthielt 15 Regressoren (fünf emotionale Kategorien mal drei Modalitäten (av, v, a)), welche als Boxcar-Funktionen von 2 s Dauer modelliert wurden. Alle Regressoren wurden mit der Funktion der hämodynamischen Antwort gefaltet. Die Kontrastbilder der Einzelprobanden (erste Ebene) wurden dann Random-Effects-Analysen auf Gruppenebene (zweiter Ebene) zugeführt. Die anatomische Zuordnung der Aktivierungscluster wurde erneut nach dem AAL Atlas (Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2002) vorgenommen, erneut Conjunctions nach der Conjunction-Null-Hypothese (Nichols *et al.*, 2005) berechnet, und der Schwellenwert $p < 0,05$ FWE angewandt, um gesichtsselektive Areale ($f > h \cap f > o \cap f > l$), stimmselektive Areale ($hv > as \cap hv > es$) und audiovisuelle Integrationsareale ($av > v \cap av > a$) einzugrenzen. Auf Basis bisheriger Forschung inkl. Experiment 1 waren hierbei unter anderem die fROIs rechte FFA, rechter pSTS-FA und bilaterale Amygdala durch den Face Localizer (z.B. Haxby, Hoffman and Gobbini, 2000; Schwarz *et al.*, 2019), bilaterale TVAs durch den Voice Localizer (Belin *et al.*, 2000) und im Hauptexperiment der rechte pSTS (im Folgenden zur Abgrenzung von pSTS-FA pSTS-AV genannt) und bilaterale Thalamus als stärker während audiovisueller Integration als auf unimodale Stimuli (Kreifelts *et al.*, 2007) aktiviert zu finden erwartet.

Je auf Gruppenebene definierten fROI wurde je einzelner Teilnehmer analog zu den HUs die Aktivierung (Beta-Werte) über alle enthaltenen Voxel gemittelt und dann in Messwiederholungs-ANOVAs mit Modalität (av, v, a) und Emotion (emotional (= über Freude, Erotik, Ärger und Ekel gemittelt), neutral) als

Innersubjektfaktoren und Gruppe (ADHD, HC) und Genotyp von DIRAS2 (Risiko- versus Nicht-Risiko-Allel von rs1412005) als Zwischensubjektfaktoren und BDI-II-Punktzahl als Kovariate weiter analysiert. Die p-Werte wurden für Effekte von Nicht-Sphärizität korrigiert (Geisser and Greenhouse, 1958).

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Demografie und Psychometrie

Die demografischen und psychometrischen Eigenschaften der Teilnehmergruppen sind in Tabelle 8 als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Tabelle 8: Demografische und psychometrische Daten.

	ADHS	HC	p zweiseitig
Alter in Jahren	30,02 \pm 6,97	28,68 \pm 6,62	0,38
Bildung in Jahren	15,93 \pm 3,05	16,80 \pm 2,57	0,17
Verbaler IQ nach MWT-B	101,28 \pm 10,68	107,76 \pm 11,73	0,012
WURS-K (ADHS in Kindheit)	43,16 \pm 13,13	10,13 \pm 9,78	< 0,001
ADHS-SB (ADHS aktuell)	31,84 \pm 7,97	4,87 \pm 3,99	< 0,001
BDI-II (depressive Symptome)	7,70 \pm 7,03	2,18 \pm 2,52	< 0,001

alle Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung

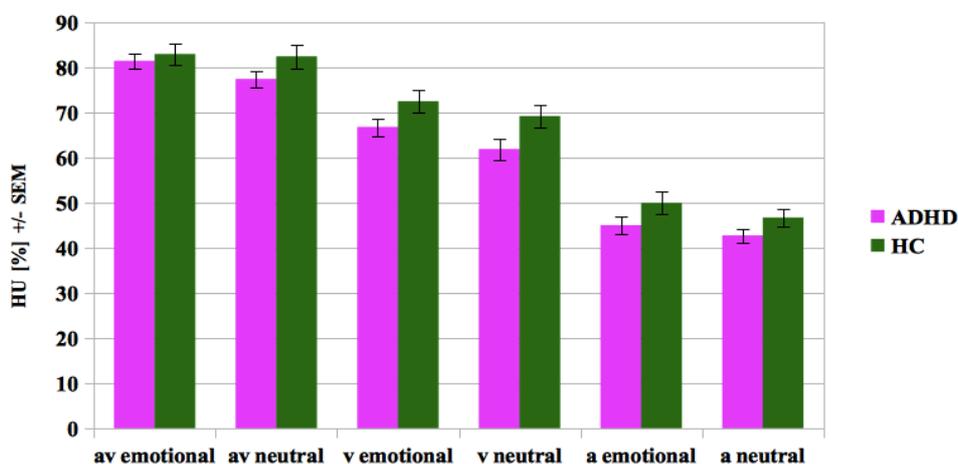
Patienten und Kontrollprobanden unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter ($T[80] = 0,89$) und Bildungsjahren ($T[78] = -1,39$). Die verbale Intelligenz der Patienten war trotz dessen signifikant ($p < 0,05$) geringer ($T[79] = -2,59$). Wie zu erwarten gaben die Patienten signifikant mehr ($p < 0,001$) Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität sowohl in der Kindheit (WURS-K $T[80] = 13,02$) als auch aktuell (ADHS-SB $T[80] = 19,76$) an. Außerdem gaben sie signifikant ($p < 0,001$) stärkere depressive Symptome an ($T[80] = 4,85$).

4.2.2 Genetische Analyse

Die Genotyp-Häufigkeiten wichen signifikant vom Hardy–Weinberg Gleichgewicht ab ($p = 0,043$, International HapMap 3 Consortium, 2010). Diese Abweichung war auf die Patienten zurückzuführen; für die Kontrollprobanden allein wichen die Genotyp-Häufigkeiten nicht ab ($p = 0,30$). 19 Patienten (43,2 %) und 11 Kontrollprobanden (28,9 %) waren heterozygot G/T bzgl. DIRAS2 rs1412005, die übrigen Teilnehmer homozygot G/G.

4.2.3 Verhaltensdaten

Die mittleren HUs nach emotionaler Kategorie, sensorischer Modalität sind in Grafik 5 für ADHS (violette Balken) und HC (grüne Balken) dargestellt.



Grafik 5: Mittlere Unbiased Hitrates nach Diagnose, sensorischer Modalität und emotionalem vs. neutralem Ausdruck \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM, Standard Error of the Mean), $N=44$ (ADHD = Patienten), $N=38$ (HC = Gesunde) (Anzahl Messwerte = Anzahl Teilnehmer).

Die Messwiederholungs-2x3x2x2-ANOVA mit Emotion (emotional vs. neutral) und Modalität (av, v, a) als Inner-, Gruppe (ADHS, HC) und Genotyp von DIRAS2 (Risiko- versus Nicht-Risiko-Allel von rs1412005) als Zwischensubjektfaktoren und BDI-II-Punktzahl als Kovariate zeigte signifikante Haupteffekte von Modalität ($F[2,152] = 136,8$, $p < 0,001$), was durch höhere Unbiased Hitrates bei der bimodalen als bei den unimodalen Bedingungen bedingt war (alle $T[81] > 8,3$, alle $p < 0,001$), und Gruppe ($F[1,76] = 5,7$, $p = 0,019$), durch höhere Unbiased Hitrates der HC als der ADHS-Patienten ($T[80]$

= 2,1, $p = 0,036$). Es gab jedoch keinen Haupteffekt des Genotyps ($F[1,76] = 0,0$, $p = 0,925$) oder von Emotion ($F[1,76] = 2,1$, $p = 0,155$). Signifikante Interaktionen zwischen den Faktoren gab es ebenfalls nicht (alle $F < 2,8$, alle $p > 0,072$).

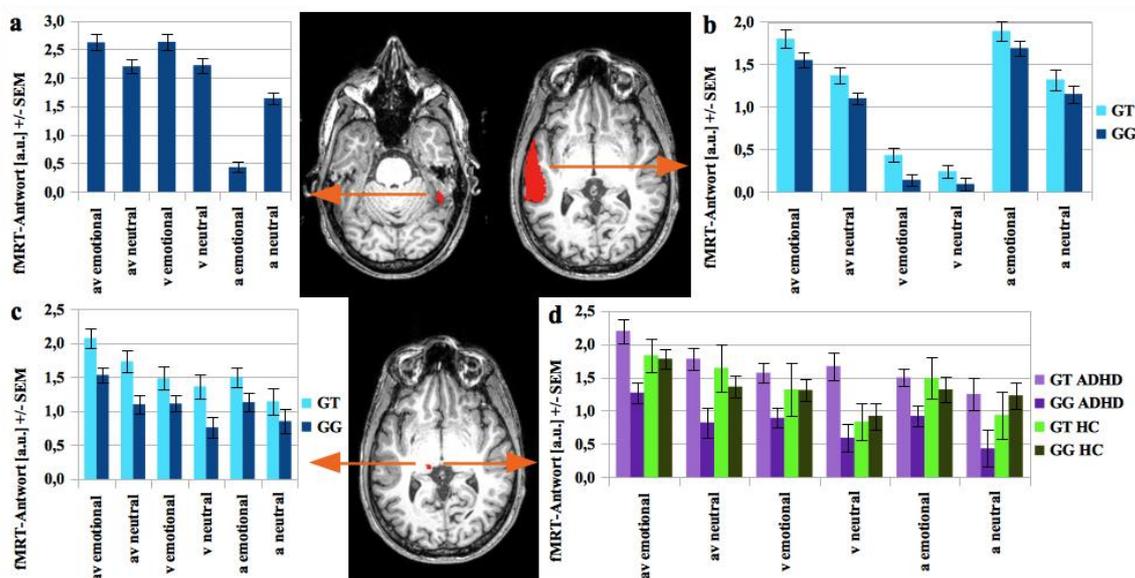
4.2.4 fMRT-Daten

Wie erwartet lieferte der Face Localizer ($f > h \cap f > o \cap f > l$) gesichtsselektive Regionen im rechten FG (rFFA), rechtem pSTS (rpSTS-FA) und bilateraler Amygdala, der Voice Localizer ($hv > as \cap hv > es$) stimmselektive Regionen in bilateralem STC (rTVA, lTVA) und die Conjunction für audiovisuelle Integration ($av > v \cap av > a$) Aktivierungscluster im rechten pSTS (rpSTS-AV) und bilateralem Thalamus (siehe Tabelle 9 und Grafik 6).

Tabelle 9: Übersicht über die funktionell definierten ROIs.

Modalität	Name der ROI	Anzahl Voxel ¹	Aktivierungsmaximum in ... und sich außerdem erstreckend in ...
gesichtsselektiv	rechte FFA	46	rechter FG, -
	rechter pSTS-FA	753	rechter mittlerer temporaler Gyrus (MTG), rechter superiorer temporaler Gyrus (STG), rechter angularer Gyrus (AG)
	rechte Amygdala	89	rechter Hippokampus, rechte Amygdala
stimmselektiv	linke Amygdala	53	linker Hippokampus, linke Amygdala
	rechte TVA	1852	rechter STG, rechter MTG, rechter Temporalpol
audiovisuelle Integration	linke TVA	1620	linker STG, linker MTG, linker Temporalpol
	rechter pSTS-AV	351	rechter MTG, rechter STG
	rechter Thalamus	35	rechter Thalamus, rechter lingualer Gyrus
	linker Thalamus	11	linker Thalamus, linker lingualer Gyrus

¹1 Voxel = 8 mm³



Grafik 6: Beta-Werte nach sensorischer Modalität, Emotionalität, Genotyp und Diagnose.

Mittlere Beta-Werte \pm Standardfehler des Mittelwerts nach ...

- 1. Reihe links (a): ... sensorischer Modalität und emotionalem vs. neutralem Ausdruck in der rechten FFA, N=82 (Anzahl Messwerte = Anzahl Teilnehmer)
- 1. Reihe rechts (b) und 2. Reihe links (c): ... sensorischer Modalität, emotionalem vs. neutralem Ausdruck und DIRAS2-rs1412005-Genotyp in der linken TVA (b) und im linken Thalamus (c), N=30 (GT), N=52 (GG)
- 2. Reihe rechts (d): ... sensorischer Modalität, emotionalem vs. neutralem Ausdruck, Genotyp und Diagnose (ADHD = Patienten, HC = Gesunde) im linken Thalamus, N=19 (GT ADHD), N=25 (GG ADHD), N=11 (GT HC), N=27 (GG HC).

In den Axialschnitten sind die mit der Gruppenanalyse definierten Masken für die rechte FFA (oben links), die linke TVA (oben rechts) und den linken Thalamus (unten) in rot eingezeichnet.

Alle gesichtsselektiven Regionen zeigten einen signifikanten Effekt der Modalität (rFFA: $F[2,154] = 118,4$, rpSTS: $F[2,154] = 22,3$, rechte Amygdala: $F[2,154] = 22,0$, linke Amygdala: $F[2,154] = 24,5$, alle $p < 0,001$). Dies war bei der rFFA zurückzuführen auf signifikant stärkere Aktivierung durch av und v als auf a Stimuli (av > a: $T[81] = 17,37$ für emotionale und = 15,01 für neutrale Stimuli; v > a: $T[81] = 17,53$ für emotionale und = 13,52 für neutrale Stimuli; alle für verbundene Stichproben, alle $p < 0,001$ (zweiseitig)) - ohne signifikanten

Unterschied zwischen av und v Stimuli ($av > v$: $T[81] = -0,22$ für emotionale und $= -0,14$ für neutrale Stimuli, alle für verbundene Stichproben, alle $p > 0,80$ (zweiseitig)). Bei der rpSTS-FA und bilateraler Amygdala unterschied sich die Aktivierung zwischen allen drei Modalitäten signifikant. Sie war am stärksten auf audiovisuelle und am schwächsten auf rein auditive Stimuli (rpSTS-FA: alle $T[81] > 2,88$ (verbundene Stichproben), alle $p < 0,006$ (zweiseitig); rechte Amygdala: alle $T[81] > 2,32$ (verbundene Stichproben), alle $p < 0,024$ (zweiseitig); linke Amygdala: alle $T[82] > 2,36$ (verbundene Stichproben), alle $p < 0,022$ (zweiseitig)).

Ein signifikanter Haupteffekt der Modalität (alle $p < 0,001$) fand sich ebenso in rechter ($F[2,154] = 206,3$) und linker TVA ($F[2,154] = 229,3$). Dieser war durch stärkere Aktivierung durch av und a Stimuli als durch reine v Stimuli und keinen signifikanten Unterschied zwischen der Aktivierung auf av und auf a Stimuli bedingt ($av > v$ und $a > v$: alle $T[81] > 13,62$ (verbundene Stichproben), alle $p < 0,001$ (zweiseitig); $av > a$: $T[81] = -0,26$ bis $1,71$ (verbundene Stichproben), alle $p > 0,09$ (zweiseitig) außer Bedingung „emotional“ in der linken TVA: $T[81] = -3,06$, $p = 0,003$ (zweiseitig)).

Auch die audiovisueller Integration zugeordneten Regionen zeigten einen starken Haupteffekt von Modalität (alle $p < 0,001$; rpSTS: $F[2,154] = 30,3$, rechter Thalamus: $F[2,154] = 15,8$, und linker Thalamus: $F[2,154] = 13,0$). Da diese Regionen jedoch über modalitätsspezifische Kontraste als die Voxel definiert waren, welche sogar nach Korrektur für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn hierfür signifikant blieben, ist dies trivial und hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

Alle untersuchten ROIs, außer der rpSTS-FA ($F[1,77] = 1,3$, $p = 0,255$), zeigten einen signifikanten Haupteffekt von Emotion (alle $F[1,77] > 6,1$, alle $p < 0,018$) mit signifikant stärkerer Aktivierung durch emotionale als durch neutrale Stimuli (alle $T[81] > 2,12$ (verbundene Stichproben), alle $p < 0,05$ (zweiseitig)), außer den rechtshemisphärischen gesichtsselektiven ROIs in Modalität a und dem rechten Thalamus in Modalität a (alle $T[81] < 1,54$ (verbundene Stichproben), alle $p > 0,128$ (zweiseitig)). Die Innersubjektfaktoren Modalität und Emotion zeigten darüber hinaus eine signifikante Interaktion in der rFFA, wo emotionale

Stimuli die Aktivierung bei Modalitäten av und v viel stärker steigerten als bei Modalität a ($F[2,154] = 4,9$, $p = 0,009$). Eine ähnliche Interaktion zwischen Modalität und Emotion war auch in der rechten ($F[2,154] = 7,4$, $p = 0,001$) und linken TVA ($F[2,154] = 9,3$, $p < 0,001$) und rpSTS-AV ($F[2,154] = 3,3$, $p = 0,039$) zu beobachten, wo emotionale Stimuli die Aktivierung in Modalitäten av und a viel stärker steigerten als in Modalität v.

Was die Zwischensubjektfaktoren anbelangt, so war in keiner der ROIs ein signifikanter Haupteffekt der Diagnose zu finden (alle $F[1,77] < 3,2$, alle $p > 0,05$). Es gab jedoch einen knapp nicht mehr signifikanten Haupteffekt des Genotyps in der linken TVA ($F[1,77] = 3,9$, $p = 0,051$, $T[80] = 2,0$ $p = 0,047$ (zweiseitig)) und einen signifikanten Haupteffekt des Genotyps im linken Thalamus ($F[1,77] = 5,4$, $p = 0,023$, $T[80] = 2,6$ $p = 0,011$ (zweiseitig)), wo die heterozygoten (G/T) Teilnehmer, d.h. jene mit einem Risikoallel, stärkere Aktivierung zeigten als die homozygoten G/G (ohne Risikoallel). Darüber hinaus fanden sich signifikante Interaktionen von Diagnose und Genotyp, indem Risikoallelträger nur bzw. vor allem dann stärkere Aktivierung zeigten, wenn sie auch von ADHS betroffen waren, in den TVAs und Thalami beider Hemisphären (alle $F[1,77] > 4,4$, alle $p < 0,037$).

Die einzige Interaktion zwischen Inner- und Zwischensubjektfaktoren, welche Signifikanz erreichte, war die Interaktion zwischen Modalität und Genotyp im rechten Thalamus ($F[2,154] = 3,3$, $p = 0,041$), wo Risikoallelträger stärkere Aktivierung in Modalität av und v zeigten, jedoch nicht in Modalität s.

4.2.5 Einfluss des Geschlechts

Das Geschlecht, wenn als Zwischensubjektfaktor zusätzlich in die ANOVA eingeschlossen, hatte signifikanten Einfluss auf die Trefferquoten im Emotionserkennungsexperiment ($F[1,72] = 5,0$, $p = 0,021$), sowie eine signifikante Interaktion ($F[1,72] = 5,0$, $p = 0,029$) mit der Diagnose: Während Patientinnen, Patienten und gesunde Männer ähnlich abschnitten, lagen die Trefferquoten der gesunden Frauen höher (Vergleich gesunder Frauen mit gesunden Männern: $T[36] = 3,3$, $p = 0,002$; Vergleich weiblicher HC mit weiblichen ADHS-Patienten: $T[26] = 3,3$, $p = 0,003$; Vergleich männlicher HC mit männlichen ADHS-Patienten: kein signifikanter Unterschied ($T[52] = 0,4$, $p =$

0,661); Vergleich männlicher und weiblicher ADHS-Patienten: kein signifikanter Unterschied ($T[42] = 0,9$, $p = 0,361$)).

Geschlecht als Zwischensubjektfaktor einzuschließen, änderte die Signifikanzniveaus in rechter Amygdala, rechter pSTS-FA und linker TVA. In der rechten Amygdala tauchte nun ein signifikanter Effekt des Genotyps auf ($F[1,73] = 4,1$, $p = 0,047$) - das Risikoallel war mit schwächerer Aktivierung verbunden - mit einer knapp nicht signifikanten Interaktion mit Geschlecht - der o.g. Effekt war nur bei Frauen zu sehen ($T[26] = 2,3$, $p = 0,032$). In der rechten pSTS-FA wurde nun eine signifikante Interaktion von Diagnose und Genotyp ($F[1,73] = 4,4$, $p = 0,040$) sichtbar - das Risikoallel war bei den Patienten mit tendenziell stärkerer, bei den Gesunden mit tendenziell schwächerer Aktivierung verbunden.

In der rechten TVA gab es einen signifikanten ($F[1,73] = 4,3$, $p = 0,041$), in der linken TVA einen knapp nicht signifikanten ($F[1,73] = 3,3$, $p = 0,072$) Effekt von Geschlecht mit tendenziell stärkeren Aktivierungen bei den Männern ($T[80] = 2,0$, $p = 0,044$ bzw. $T[80] = 1,7$, $p = 0,101$). Links entfernte sich mit Geschlecht als Zwischensubjektfaktor der Genotyp-Effekt weiter von der Signifikanz ($F[1,73] = 3,2$, $p = 0,076$) und die Interaktion mit der Diagnose war knapp nicht mehr signifikant ($F[1,73] = 3,9$, $p = 0,052$). Rechts sowie in allen anderen ROIs änderten sich die Signifikanzniveaus nicht.

5 DISKUSSION

In zwei separaten Studien wurden zunächst die durch ein weitverbreitetes Face Localizer Paradigma eingrenzbaeren gesichtsselektiven Areale im Gehirn genauer untersucht (Experiment 1), und dieses Paradigma dann in seiner Standardanwendung zur fROI-Definition genutzt, in diesem Fall für die Erforschung von Emotionswahrnehmung aus Mimik und Tonfall bei Erwachsenen mit ADHS unter Berücksichtigung eines ADHS-Risiko-SNP im Gen DIRAS2 (Experiment 2).

5.1 Experiment 1

Die Diskussion der Ergebnisse von Experiment 1 folgt den in Kapitel 2 formulierten Hypothesen und Fragestellungen. Aus meinem Artikel (Schwarz *et al.*, 2019) sinngemäß übernommene Passagen sind mit Anführungszeichen und Quelle gekennzeichnet.

5.1.1 Schwächere Deaktivierung statt stärkerer Aktivierung von Regionen des erweiterten Gesichternetzwerks, welche zugleich dem Ruhezustandsnetzwerk zugerechnet werden

Die Conjunction $f > h \cap f > o \cap f > l$ der Gruppenanalysen von 80 Teilnehmern zeigte auf Gesichter verstärkte Aktivierung / schwächere Deaktivierung in Regionen des Kernnetzwerks – eine rechte FFA, bilateraler pSTS/TPJ, wohlgemerkt *keine* OFA – und des erweiterten Netzwerks - bilaterale Amygdala und angrenzender Hippocampus, Precuneus/posteriores Cingulum, außerdem ein kleines Cluster im Kleinhirn und ein sehr kleines im mPFC. In der Tat wurden dabei FFA, der inferior-anteriore Teil des pSTS/TPJ und Amygdala gegenüber der Basislinie verstärkt aktiviert und der posterior-superiore Teil von pSTS/TPJ, Precuneus/posteriores Cingulum und mPFC weniger deaktiviert. Diese räumliche Anordnung entspricht der anatomischen von pSTS (inferior-anterior) und TPJ (posterior-superior) und der funktionellen Literatur, in der Aktivierungsmaximumkoordinaten vom mit „Theory-of-Mind“ (der Zuschreibung mentaler Zustände wie Absichten, Wissen über die Welt etc.) (Saxe and Kanwisher, 2003; Young and Saxe, 2009) assoziiertem pSTS im weitesten

Sinne tendenziell posterior und deutlich superior von denen vom mit Gesichtsverarbeitung assoziierten pSTS (z.B. Zhen *et al.*, 2015) beschrieben werden. Da in dieser Studie nur die Face Localizer Daten zur Verfügung standen, konnte nicht überprüft werden, „ob die Lokalisation der individuellen „Deaktivierungsmaxima“ der individuellen Lokalisation der stärksten Aktivität bei moralischem Urteilen oder Theory-of-Mind entsprechen. Es wäre interessant, dies in weiteren Studien, die die entsprechenden Paradigmen beim selben Probanden kombinieren, zu prüfen.“ (Schwarz *et al.*, 2019) Auf Basis dieser Studie ist die Einbeziehung des Haupteffekts von f potentiell geeignet, pSTS-FA und TPJ zu differenzieren, wo dies gewünscht und für die Fragestellung relevant ist.

Ob überhaupt Aktivierung oder Deaktivierung gegenüber der Basislinie, unabhängig vom verwandten Kontrast wie z.B. Gesichter > Häuser, vorlag, wurde in der Literatur zur Gesichtsverarbeitung teils nicht beachtet (z.B. Fox, Iaria and Barton, 2009); „teils wurden z.B. mittels der Conjunction $f > o \cap f > \text{Fixation}$ alle auf Gesichter lediglich schwächer deaktivierten Voxel ausgeschlossen (Wang *et al.*, 2016). Möglicherweise wird durch letztere Methode jedoch relevante gesichterassoziierte Hirnaktivität in pSTS/TPJ ignoriert (Schwarz *et al.*, 2019) (wenn auch nicht gesichterspezifische, zumindest in der vergleichsweise groben Auflösung von 3*3*3-mm-Voxeln, was die Existenz kleiner gesichter-spezifischer Neuronenpopulationen nicht ausschließt), welche in der Gruppenanalyse selbst bei diesem simplen Paradigma ohne jegliche Anforderungen an moralisches Urteil oder Intentionzuschreibung grob ein Drittel (rechts) bis die Hälfte (links) des Gesamtclusters ausmacht. Muukkonen und Kollegen (Muukkonen *et al.*, 2020) nutzten umgekehrt in ihrer Studie zur Gesichtsverarbeitung sogar die TPJ als anatomisch definierte ROI statt einem funktionell eingegrenzten pSTS, welchen sie im Einklang mit dem oben Gesagten tendenziell weiter anterior verorteten, und zählten die TPJ als Teil von pSTS-FA.

„Die schwächere Deaktivierung von Teilen des Ruhezustandsnetzwerks durch Gesichter kann nicht durch bloße geringere Aufgabenschwierigkeit erklären werden, da die Reaktionszeiten und Trefferquoten vergleichbar waren.“

(Schwarz *et al.*, 2019) Möglicherweise laufen dort automatisierte Prozesse ab, z.B. eben die Zuschreibung mentaler Zustände oder Beurteilung, ob das abgebildete Gesicht bekannt oder sympathisch ist, was durch die anderen Stimuluskategorien nicht plausiblerweise ausgelöst wird.

Die Einbeziehung des Haupteffekts von f war auch bei der Amygdala interessant: Sie zeigte, dass die Amygdala selbst stärker aktiviert, jedoch von einem Saum schwächerer Deaktivierung in den angrenzenden Strukturen umgeben ist. Möglicherweise ist dies jedoch lediglich ein Effekt dessen, dass die Deaktivierung durch die anderen Stimuluskategorien tendenziell stärker war als die Aktivierung durch Gesichter, noch weiter verwischt durch die räumliche Glättung.

5.1.2 Einfluss der Kontrollstimuli

Man findet in der Gruppenanalyse in den Kontrasten $f > h$ und $f > l$ bilaterale „FFAs“, im Kontrast zu Gegenständen jedoch nur eine rechtsseitige, wie bereits Rossion und Kollegen (Rossion, Hanseeuw and Dricot, 2012) zuvor eine bilaterale „FFA“ für Gesichter $>$ verwürfelte Gesichter und eine bloß rechtsseitige für Gesichter $>$ Autos gefunden hatten. „Anders als letztere Studie, aber im Einklang mit zahlreichen anderen (z.B. Kanwisher, McDermott and Chun, 1997), wurden in der Gegenstände-Kategorie des hier berichteten Experiments diverse Gegenstände ganz verschiedener Form, möglicher Anwendung etc. gezeigt. Dies sollte einerseits bessere Generalisierbarkeit bedeuten, könnte jedoch auch die Hirnaktivität beeinflussen und erklären, warum im Kontrast zu Häusern (verschiedene Exemplare derselben „Sorte“ Objekte) eine linke FFA gefunden wurde. Dies wäre genauer zu überprüfen, indem in einer zukünftigen Studie Gesichter mit verschiedenen Gegenstandssorten jeweils separat verglichen würde (z.B. Gesichter $>$ Löffel, Gesichter $>$ Autos, Gesichter $>$ Stühle).“ (Schwarz *et al.*, 2019) Dieses „Verschwinden“ der linken FFA im Kontrast zu Gegenständen gilt jedoch nicht zwingend auch auf Einzelteilnehmer-Ebene: in der Conjunction in Gruppe 5x5 gab es bei, je nach Definition, bis zu 4 der 5 Probanden auch im linken mpFG reproduzierbare Aktivierungsmaxima.

Ebenfalls auf Gruppenebene stark durch die Wahl der Kontrollbedingung beeinflusst war gesichter-assoziierte Aktivierung im IOG. Diese war im Kontrast zu Landschaften ausgedehnt vorhanden, verschwand jedoch beinahe im Kontrast zu Häusern und vollständig im Kontrast zu Gegenständen. „Dies entspricht den Ergebnissen von Engell und McCarthy (Engell and McCarthy, 2013) (siehe deren Grafik 1), welche ebenfalls $f > h$ und $f > l$ an einer großen Gruppe Teilnehmer untersuchten. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass es mit dem Kontrast $f > l$ nur schwer möglich ist, die OFA vom angrenzenden gegenstände-selektiven lateralen okzipitalen Komplex (lateral occipital complex, LOC) (Malach *et al.*, 1995) abzugrenzen – ähnlich wie bereits von Rossion und Kollegen (Rossion, Hanseeuw and Dricot, 2012) festgestellt, welche verwürfelte Gesichter als ungeeignet als alleinige Kontrollbedingung einstuften, da dies den LOC als gesichtsselektiv einordne. Landschaften sind den verwürfelten Gesichtern oder verwürfelten Gegenständen insofern ähnlich, dass sie anders als die in diesem Experiment gezeigten Gesichter, Gegenstände und Häuser keine klare Begrenzung haben.“ (Schwarz *et al.*, 2019) Auf Einzelteilnehmer-Ebene jedoch fand, im Widerspruch zu den Ergebnissen auf Gruppenebene, trotz Conjunction zumindest die Clusteranalyse bei jedem der 5x5-Probanden (mindestens) ein reproduzierbares Aktivierungsmaximum im rechten IOG. Im linken hingegen sind reproduzierbare Aktivierungen auf Gesichter in der Conjunction eine Rarität (gab es nur bei einem der fünf Probanden). Zur Definition der rechten OFA scheinen individuelle fROIs also überlegen zu sein. Die Validität einer Näherung auf Gruppenebene durch Beschränkung auf $f > l$ ist ohne die Möglichkeit einer klaren Abgrenzung zum LOC, z.B. durch Ausschluss der in der Conjunction $o > h \cap o > f \cap o > l$ aktivierten Voxel, nicht gegeben. Die Relevanz einer linken „OFA“ ist auf Basis dieser Ergebnisse allein sehr fragwürdig (eine Lateralisierung der OFA ist vorbeschrieben, z.B. Pitcher, Walsh and Duchaine, 2011), bzw. wo explizites Interesse an ihrer Erforschung besteht, ist der hier untersuchte Localizer nicht geeignet und möglicherweise ein dynamisch-emotionaler (Fox, Iaria and Barton, 2009) überlegen. fROIs in Amygdala und pSTS/TPJ wurden bilateral unabhängig von der Kontrollbedingung gefunden.

„Im (rechten > linken) lateralen superioren präfrontalen Kortex wurde ein Cluster bei $f > o$, nicht aber bei $f > h$ und $f > l$ gefunden. Hier (rechts) hatten zuvor bereits Wang und Kollegen (Wang *et al.*, 2016) bei $f > o \cap f > \text{Fixation}$ eines dynamischen Face Localizers Aktivierung berichtet. Die funktionelle Bedeutung dieser Aktivierung ist unbekannt. Da sie jedoch nur im Kontrast zu Gegenständen auftaucht, ist sie nicht gesichtsspezifisch,“ (Schwarz *et al.*, 2019) sondern hat möglicherweise eine Rolle in der Binnendifferenzierung innerhalb einer Kategorie sehr ähnlicher Stimuli.

5.1.3 „Gesichtsselektivität“ von FFA-1 und FFA-2 und ihre Lage in zytoarchitektonisch definierten Arealen

Die Wahl der Kontrollbedingung ist weiterhin sehr entscheidend für die Eingrenzung einer FFA-1 und einer FFA-2. Die Ergebnisse von Experiment 1 widersprechen der zuvor behaupteten (Shao, Weng and He, 2017) stärkeren Gesichtsselektivität der FFA-1: Es konnte auf Gruppenebene jeweils bilateral ein posteriores Aktivierungsmaximum in der zytoarchitektonisch definierten Region FG-2 und ein anteriores in FG-4 nachgewiesen werden, jedoch nur in $f > l$. „Der über FG-2 gemittelte Aktivierungsunterschied war ebenfalls nur für $f > l$ signifikant. Es zeigten zwar auf Einzelteilnehmer-Ebene alle Kontraste dort signifikant mehr aktivierte Voxel als durch Zufall zu erwarten; dies könnte dafür sprechen, dass nur ein kleiner Teil des bilateralen FG-2 eine diesen Namen verdienende, d.h. gesichtsselektive, FFA-1 ist und diese nur ohne Mitteln und Gruppenanalyse auffindbar ist.“ (Schwarz *et al.*, 2019) FFA-1 und FG-2 sind in der Literatur auch nicht als deckungsgleich beschrieben (Grill-Spector *et al.*, 2017). Jedoch fanden sich auch auf Einzelteilnehmer-Ebene nur bei jeweils einem der 5x5 Probanden konsistent zwei rechte oder zwei linke (hier jedoch nicht in der Clusteranalyse) FFAs. Da nur eine sehr kleine Stichprobe untersucht wurde, ist die Verallgemeinerbarkeit dieser Ergebnisse eingeschränkt, stützt das Konzept mehrheitlich vorhandener mehrerer zeitlich stabiler FFAs jedoch nicht. Der Status der linken FFA-2 ist darüber hinaus auf Basis von Gruppenanalyse und Mitteln der Beta-Werte ebenfalls fragwürdig, da sie im Kontrast zu Gegenständen verschwindet und auch die über den linken FG-4 gemittelte Aktivierung auf Gesichter nicht stärker ist als die auf

Gegenstände. Jedoch konnte die Clusteranalyse trotz Conjunction bei 4 der 5 5x5-Probanden ein zeitlich stabiles Aktivierungsmaximum im linken mpFG finden (s. oben), so dass neben zur Definition der rechten OFA auch zur Definition der linken FFA, wo explizit vonnöten, auf Basis der Ergebnisse von Experiment 1 die individuelle fROI-Definition überlegen ist.

5.1.4 Stabilität der Aktivierungsmaxima in den bislang weniger intensiv beforschten Regionen des Gesichter-Netzwerks: pSTS-FA/TPJ und Amygdala

Prinzipiell fand die Clusteranalyse im Mittel gute drei reproduzierbare Aktivierungsmaxima je Proband im rechten pSTS/TPJ. Jedoch waren in dem hier berichteten Experiment zwei davon just nicht am ersten Messtag nachweisbar, stattdessen andere nicht-reproduzierbare, und auch der dritte nicht z.B. am allerhöchsten T-Wert zu erkennen. Um individuelle stabile Aktivierungsmaxima in dieser Region zu definieren, bräuchte man daher mehrere Durchgänge des Face Localizers. Auch ist die Funktion dieser verschiedenen Aktivierungsmaxima bislang unklar. Der Face Localizer stellt keine Anforderung an Theory-of-Mind oder dynamische Aspekte wie Mimik, möglicherweise lösen die gezeigten Gesichter eine solche Verarbeitung aber auch als Fotos automatisch aus (siehe z.B. Gobbini 2007). Im linken pSTS und Amygdala bilateral ist der Versuch, stabile individuelle Aktivierungsmaxima (linker pSTS) oder überhaupt jegliche Aktivierung (bilaterale Amygdala) mittels des hier untersuchten Face Localizers zu definieren, nicht erfolgversprechend; auf Gruppenebene jedoch ist die fROI-Definition gut möglich. Wohl erzielt man, wenn man individuelle Aktivierungsmaxima benötigt, bessere Ergebnisse mit einem dynamisch-emotionalen Face Localizer speziell in diesen Regionen, wie durch Fox und Kollegen (Fox, Iaria and Barton, 2009) auch berichtet.

5.1.5 Intra-individuelle Überlappung der Aktivierungscluster über die Zeit

Die hier ermittelte Überlappung der individuellen Aktivierungscluster über die Zeit als alternative Messung der intraindividuellen Stabilität liegt beim niedrigsten Schwellenwert (welcher auch dem niedrigsten bei Engell und McCarthy (2013) entspricht) für rechte FFA und rechten pSTS in einem ähnlichen Bereich wie bei Engell und McCarthy (Engell and McCarthy, 2013),

die ebenfalls diese Regionen untersuchten. Bei höheren Schwellenwerten sinkt der Überlappungsanteil, im Einklang mit den Ergebnissen von Berman und Kollegen (nur rechte FFA, Berman *et al.*, 2010) und tendenziell auch Engell und McCarthy (Engell and McCarthy, 2013) für die rechte FFA. In letzterer Veröffentlichung stieg der Überlappungsanteil im rechten pSTS bei steigenden Schwellenwerte jedoch. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass bei Engell und McCarthy bei höheren Schwellenwerten nur ein kleiner Bruchteil der Teilnehmer noch berücksichtigt wurde (im hier berichteten Experiment jedoch noch alle) und dies möglicherweise auf Teilnehmer mit besonders starker und ggf. auch konsistenterer Aktivierung selektierte.

5.1.6 fMRI-fingerprinting

„In der Tat war es möglich, die Teilnehmer teilweise hundertprozentig (mit SVMs) treffsicher auf Basis ihrer Aktivierungsmuster in bzw. über ihre(n) gesichtsselektiven Regionen zu identifizieren, und selbst dann noch mit deutlich die Ratewahrscheinlichkeit übersteigenden Trefferquoten, wenn nur ein Durchgang als Muster zur Verfügung stand (in der Klassifizierung mittels Hyperebenen). Diese letztere Identifizierung gelang am besten anhand der Aktivierungsmuster von mpFG (entsprechend dem Bereich, in welchem die individuelle(n) FFA(s) zu finden wären) und IOG (in welchem die individuelle OFA zu finden wäre) mit 85 – 99 % Trefferquote. Eine mögliche Erklärung der niedrigeren Treffsicherheit in pSTS/TPJ (64 – 88 %) – wie auch der Instabilität der Aktivierungsmaxima dort (s. Kapitel 5.1.4) – könnte sein, dass hier, zumindest in der TPJ, selbstreferenzielle Verarbeitung der Stimuli stattfindet (z.B. Gedanken und Einstellungen zu den gesehenen Gesichtern), und diese über die Zeit, also die Durchgänge, nicht unbedingt stabil ist. In den drei genannten Hirnregionen stieg die Treffsicherheit, wenn räumlich ungeglättete Daten benutzt wurden, in der Tat sorgte hier also die Glättung für einen Verlust von Information anstatt für Reduzierung von Rauschen. Sie war unabhängig von der Kontrollbedingung, also nicht einem charakteristischen Aktivierungsmuster einer bestimmten Vergleichskategorie statt dem auf Gesichter zuzuschreiben.

In der Amygdala, räumlich geglättet oder nicht, blieben die Trefferquoten im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit. Das Aktivierungsmuster hier ist also nicht individuell charakteristisch“ (Schwarz *et al.*, 2019) – möglicherweise sind hier aber 3 mm-Voxel auch zu grob für diese kleine Struktur mit ihren Subnuclei.

„Identifizierung mit deutlich über der Ratewahrscheinlichkeit liegenden Trefferquoten war sogar auf Basis sehr spärlicher Informationen - Aktivierungsmaximum-Koordinaten und maximaler T-Werte - möglich, was zeigt, dass auch die relative Aktivierungsstärke der Regionen zueinander individuell charakteristisch ist.“ (Schwarz *et al.*, 2019)

5.1.7 Zusammenfassung

Die rechte FFA bestätigte sich in Experiment 1 als am zuverlässigsten und stabilsten mit dem hier verwendeten Block-Design-Paradigma mit statischen Stimuli, One-Back-Aufgabe und Auswertung als Conjunction zu lokalisierende fROI, ob auf individueller oder Gruppenebene und mit sehr guter Eignung für einen fingerprinting-Ansatz. Nur auf individueller Ebene mit diesem Localizer relativ zuverlässig zu lokalisieren sind linke FFA und rechte OFA. Für fMRI-fingerprinting sind auch sie gut geeignet. Insgesamt fragwürdig ist der Status von linker OFA und dem Konzept von FFA-1 und FFA-2 als tatsächlich gesichtsselektiv, da diese in der Conjunction weder auf Gruppenebene noch - von einer Minderheit der Teilnehmer abgesehen - auf individueller Ebene zuverlässig nachweisbar sind. Umgekehrt ist dieser Localizer zur Identifizierung des funktionell relevanten Anteils der Amygdala aufgrund insgesamt sehr kleiner Beta-Werte und möglicherweise auch aufgrund der Unschärfe, dass die Aktivierungsmaxima möglicherweise nicht selten neben der nach AAL anatomisch definierten Amygdala zu liegen kommen (s. Experiment 2), nur auf Gruppenebene geeignet, und auch der Versuch eines fingerprintings scheitert. In der pSTS-Region kann man mittels Einbeziehung des Haupteffekts von f pSTS-FA und TPJ funktionell differenzieren. In Anbetracht dessen, dass Aktivierungsmaxima bei den einzelnen Teilnehmern konsistent in beiden Teilen gefunden werden, scheinen jedoch beide in der Gesichtsverarbeitung relevant zu sein. Insgesamt ist die Aktivierung dieser Regionen jedoch deutlich weniger stabil als jene von FFA und OFA, sowohl hinsichtlich der Überlappung von

Aktivierungsclustern über die Zeit als auch hinsichtlich der Aktivierungsmaximalkoordinaten. Die vermutete selbstreferenzielle Verarbeitung von Gesichtern in dieser Region scheint also nicht nur inhaltlich, sondern auch hinsichtlich der involvierten genauen räumlichen Anteile zu variieren, mit jedoch einem Anteil an über die Zeit konstanter Aktivierung besonders in der rechten Hemisphäre - wie am mittels Clusteranalyse gefundenem Anteil an stabilen Aktivierungsmaxima und der Eignung für fMRI-fingerprinting zu sehen. Um diesen Anteil auszusondern, sind jedoch mehrere Durchgänge des Localizers vonnöten.

5.1.8 Limitationen

„Diese Studie wurde bewusst mit der Standardmethodik von fMRI-Datenerhebung und -analyse durchgeführt, um Aussagen über Face Localizer treffen zu können, wie sie im Regelfall angewendet werden. Damit gehen jedoch Einschränkungen der Aussagekraft aufgrund der relativ großen Voxelgröße, der Anwendung räumlicher Glättung und Normalisierung der individuellen Gehirne in einen Standardraum einher. Hinsichtlich der räumlichen Auflösung zeigten frühere Studien zu Face Localizern, dass die Lokalisation von Aktivierungsmaxima sowohl bei relativ kleinen (1,5 – 2 mm Kantenlänge) als auch relativ großen (3 – 4 mm Kantenlänge) Voxeln stabil war (Weiner and Grill-Spector, 2012, 2013). Dieselben Studien zeigten jedoch auch, dass räumliche Glättung FFA-1 und FFA-2 in Einzelprobanden zu einem einzelnen Cluster miteinander „verschmieren“ kann.“ (Schwarz *et al.*, 2019) Dies hätte die hier berichtete Analyse jedoch nur dann übersehen, wenn dieses Verschmieren auch ein zweites Aktivierungsmaximum vollständig einebnen würde. „Unsere bilateralen FFA-Cluster hatten selbst auf Gruppenebene im Kontrast $f > 1$ zwei Aktivierungsmaxima, FFA-1 und FFA-2 entsprechend, unabhängig davon, ob geglättet worden war oder nicht. Dass der FG-2 bzw. die FFA-1 Gesichtern nur gegenüber Landschaften, nicht aber Häusern und Gegenständen den Vorzug gab, ist also nicht plausiblerweise ein Effekt der Glättung.

Hinsichtlich der Normalisierung existieren Ansätze wie z.B. „Curvature driven cortex based alignment (CBA)“ (Frost and Goebel, 2012), bei welchem auch der Verlauf der einzelnen Gyri und Sulci angeglichen wird, und die zu besserer

interindividueller Übereinstimmung der anatomischen Strukturen führt als die hier verwendete Nonlineare Volumetrische Ausrichtung („nonlinear volumetric alignment“, NVA) (Rosenke *et al.*, 2018). Die funktionell definierten Areale überlappen nach einer solchen Normalisierung jedoch nur in manchen Fällen, wie z.B. dem frontalen Augenfeld, besser; die FFA z.B. zeigte weiterhin große interindividuelle Variabilität entlang des fusiformen Gyrus (Frost and Goebel, 2012). Eine neuere Studie (Rosenke *et al.*, 2018) differenzierte dies nach zytoarchitektonischen Arealen und zeigte, dass CBA NVA in einigen Arealen des visuellen Systems überlegen ist, unter anderem FG-4, in welchem sich die FFA-2 befindet, nicht jedoch FG-2 mit der FFA-1. Eine andere Normalisierungstechnik zu verwenden hätte daher wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Gesichtsspezifität der FFA-1 gehabt.

Auch die hier angewandte Aufnahmetechnik eines zehnminütigen Block-Design Localizers mit statischen Stimuli bei einer Feldstärke von 3 T ist die aktuell verbreitetste, jedoch nicht unbedingt beste. Ansätze, die statistische Power und damit möglicherweise auch Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, sind z.B. der Einsatz dynamischer Stimuli (Fox, Iaria and Barton, 2009), höhere Feldstärke (Van Der Zwaag *et al.*, 2012), kürzere TRs (Sahib *et al.*, 2016), oder längere Aufnahmedauer (Kawabata Duncan and Devlin, 2011).

Eine weitere Einschränkung der hier berichteten ist, dass die Untersuchung der Reproduzierbarkeit individueller Aktivierungsmaxima nur an einer kleinen Teilnehmerzahl durchgeführt wurde. Die hiermit gefundene ausgezeichnete Reliabilität der rechten FFA und ordentliche der rechten OFA sind im Einklang mit der Literatur (Peelen and Downing, 2005; Berman *et al.*, 2010; Engell and McCarthy, 2013; McGugin and Gauthier, 2016). Auch aus dieser kleinen Stichprobe ist hingegen die negative Schlussfolgerung zulässig, dass es keine vergleichbar klaren und stabilen Aktivierungsmaxima in den bislang weniger beforschten Regionen des Gesichter-Netzwerks pSTS/TPJ und Amygdala gibt,“ (Schwarz *et al.*, 2019) und z.B. die Definition von fROIs als Kugel um eines dieser Aktivierungsmaxima auf Basis der hier berichteten Daten (außer bei Mehrfachmessung im Falle des pSTS) keinen Sinn macht.

5.2 Experiment 2

In früheren Studien wurden bereits Einschränkungen der Emotionserkennung aus Mimik und Tonfall bei sowohl pädiatrischen als auch erwachsenen ADHS-Patienten gezeigt. Einer der für ADHS, eine wesentlich genetisch bedingte Erkrankung, prädisponierenden genetischen Polymorphismen ist das Minorallel von rs1412005, welches in der bislang einzigen Bildgebungsstudie (EEG) zu DIRAS2 und ADHS mit einer verringerten No-Go-Anteriorisierung verbunden war. In der hier berichteten Studie wurde ein „Genetic Imaging“(Genetische Bildgebung)-Ansatz verfolgt, um die Verarbeitung mimischen und prosodischen Ausdrucks und den Einfluss dieses Polymorphismus in der fMRT zu untersuchen. Die Diskussion der Ergebnisse folgt den in Kapitel 2 formulierten Hypothesen.

5.2.1 Verhaltensdaten

Die Versuchsteilnehmer erkannten in der Tat bimodal dargebotene Emotionen besser, wie in der vorangegangenen Verhaltensstudie von Bisch und Kollegen, was **Hypothese 1 bestätigt**. Die Patientengruppe schnitt allgemein schlechter ab, was **Hypothese 2 bestätigt**. Gegenüber der Verhaltensstudie waren die Erkennungsraten im MRT jedoch allgemein schlechter. Eine systematische Untersuchung des Einflusses der Situation im MRT auf Antwortverhalten und Leistungsfähigkeit ist nicht bekannt, ein negativer Einfluss ist jedoch plausibel: Das MRT ist eine künstliche und stressinduzierende Umgebung, in welcher die untersuchte Person gezwungen ist, längere Zeit von Dunkelheit und Lärm umgeben still zu liegen. Auch ist trotz schalldämpfender Spezialkopfhörer wahrscheinlich, dass speziell die auditorischen Stimuli in Teilen ihres Frequenzspektrums vom Scannerlärm übertönt werden und dadurch prosodische Information verloren geht. Dieses Problem versuchte man z.B. mit der Entwicklung von „Sparse Sampling“ (wörtlich „seltene Probennahme“, hierbei werden zwischen den einzelnen MRT-Aufnahmen längere Abstände gelassen, um in den Pausen z.B. die Stimuli ohne zusätzliche Geräusche durch den MRT präsentieren zu können) anzugehen (Anwendung bei event-related Designs: Belin *et al.*, 1999) (Review: Perrachione and Ghosh, 2013).

5.2.2 fMRT-Daten

Emotionale Stimuli lösten in fast allen ROIs stärkere Aktivität aus als emotional neutrale, was **Hypothese 3 bestätigt** und, was diese Regionen angeht, im Einklang mit der Literatur zur Wahrnehmung emotionaler Gesichter, Stimmen und ihrer Kombination ist (z.B. Ishai, Schmidt and Boesiger, 2005; Ethofer *et al.*, 2006; Vuilleumier and Pourtois, 2007; Ethofer, Kreifelts, *et al.*, 2009; Jacob *et al.*, 2012) (Review in Sabatinelli *et al.*, 2011). Die einzige Ausnahme hiervon war die rechte pSTS-FA, was im Widerspruch zur Literatur steht und schwer erklärlich ist, insbesondere da pSTS-AV und pSTS-FA teilweise überlappen und ersterer den erwarteten Effekt zeigt. Die zuvor berichtete Hyperaktivierung der Amygdala bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS konnte hier nicht repliziert werden, was **Hypothese 4 widerlegt**. Überhaupt war kein Haupteffekt der Diagnose (ADHS oder gesund) auf die Hirnaktivität in irgendeiner der ROIs festzustellen. Möglicherweise ist dies durch Unterschiede in Stimulusmaterial und Aufgabenstellung bedingt. Posner und Kollegen (Posner *et al.*, 2011) nutzten ein implizites Paradigma, in welchem sie ängstliche Gesichter unterschwellig (zu kurz um bewusst wahrgenommen zu werden) in einer Merkaufgabe präsentierten: Die Teilnehmer sollten sich die danach mit neutralem Gesichtsausdruck überschwellig gezeigten Gesichter merken und hinterher außerhalb des MRT wiedererkennen. Sie fanden Hyperaktivierung der rechten Amygdala in einem voxelweisen Gruppenvergleich über das gesamte Gehirn. Brotman und Kollegen (Brotman *et al.*, 2010) wiederum zeigten tatsächlich gar keine emotionalen Gesichtsausdrücke, sondern zeigten neutrale, und ließen die Teilnehmer die (tatsächlich gar nicht vorhandene) Ängstlichkeit, Feindseligkeit und - als Kontrollbedingung - Nasenbreite beurteilen. Bei Beurteilung des emotionalen Ausdrucks der neutralen Gesichter, relativ zu der ihrer anatomischen Eigenschaften, wurde eine verstärkte Aktivierung der a priori als anatomische ROI definierten linken Amygdala gefunden.

5.2.3 Genetische Einflüsse

Der Genotyp von rs1412005 hatte keinen Einfluss auf die Erkennungsraten, auch nicht in gesonderter Betrachtung nur der Patienten oder nur der

Kontrollprobanden, was **Hypothese 5 widerlegt**. Dieser fehlende Effekt ist im Einklang mit Grünewald und Kollegen (Grünewald *et al.*, 2016). Diese fanden jedoch auch keinen Effekt der Diagnose auf die Erkennungsraten und mussten daher nicht das Fehlen einer Genotyp-bedingten Einschränkung trotz vorhandener Diagnose-bedingter Einschränkung und Genotyp-bedingter veränderter Hirnaktivität erklären. Mit Bezug auf Fallgatter und Kollegen (Fallgatter *et al.*, 2005) schlossen sie, dass die „Analyse der Hirnfunktion während neuropsychologischer Aufgaben subtile Defizite der Antwortkontrolle widerspiegeln könnten, selbst ohne dass diese behaviorale Auswirkungen haben“ (Grünewald *et al.*, 2016).

Obwohl DIRAS2 laut Grünewald und Kollegen (Grünewald *et al.*, 2018) in der Amygdala der Maus (die menschliche wurde in ihrer Studie nicht untersucht) stark exprimiert wird, konnte kein Effekt des rs1412005-Genotyps in dieser ROI beobachtet werden. Grünewald und Kollegen fanden diese starke Expression zwar nur im basolateralen Nukleus der Amygdala, die hier verwandte ROI aber umfasste nach der „SPM anatomy toolbox“ (Eickhoff *et al.*, 2005) tatsächlich zwar Teile auch anderer Kerne, vorwiegend jedoch des basolateralen Nukleus. Bei Patienten war das Risikoallel mit gesteigerter Aktivität der bilateralen TVAs und bilateralen Thalami verbunden, nicht jedoch mit veränderter Aktivität von Amygdala, FFA, pSTS-FA oder pSTS-AV. In linker TVA (knapp nicht signifikant) und linkem Thalamus (signifikant) war dieser Effekt auch bei Gesunden zu beobachten, was **Hypothese 6 hinsichtlich des Kortex bestätigt und hinsichtlich der Amygdala widerlegt** und den Thalamus als eine weitere durch DIRAS2 beeinflusste Region ins Spiel bringt. Bei in-situ Hybridisierung des parafaszikulären thalamischen Nukleus der Maus war nur ein sehr schwaches Signal von DIRAS2 gefunden worden (Grünewald *et al.*, 2018), der menschliche Thalamus wurde darauf bislang nicht untersucht. Im Gegensatz zur gesteigerten Aktivierung bei Trägern des Risikoallels war zuvor eine Hypoaktivierung des rechten Thalamus bei Inhibitions- (einer motorischen Antwort) und Aufmerksamkeitsaufgaben bei ADHS-Patienten gefunden worden, welche mit steigendem Alter immer deutlicher wurde (Überblick in Rubia, 2018). Bailey und Joyce (Bailey and Joyce, 2015) gaben ebenfalls einen Überblick

über die Literatur zu ADHS und Thalamus und argumentierten für eine allgemein zentrale Rolle des Thalamus in der Pathophysiologie von ADHS sowie Neurofeedback als möglicher Behandlung. Eine Rolle des Thalamus als Teil der für Aufmerksamkeitslenkung und Verhaltenskontrolle essentiellen Kortiko-Basalganglien-Thalamo-Kortikalen-Schleife und der in der Affektregulation relevanten Thalamo-Limbischen Schleife in der Pathophysiologie von ADHS ist plausibel und kleinere Thalamus-Pulvinare bei Patienten mit Normalisierung unter Behandlung mit MPH sind in der Literatur beschrieben (Ivanov *et al.*, 2010). Die hier untersuchte fROI besteht aus einem kleinen Teil des posterior-inferioren Thalamus, passend zur Lokalisation des Pulvinar.

Eine mögliche Erklärung für die in der rechten, nicht jedoch in der linken TVA signifikante Interaktion des Genotyps mit der Diagnose ist die Lateralisierung der Wahrnehmung emotionaler Prosodie nach rechts (Seydell-Greenwald *et al.*, 2020), entsprechend der gestellten Aufgabe. Dies würde dafür sprechen, dass die vorhandene Menge von Di-Ras2 sich besonders in für die Aufgabenbewältigung zentralen Arealen auswirkt.

Grünwald und Kollegen (Grünwald *et al.*, 2016) beobachteten einen Einfluss von rs1412005 auf die Hirnaktivität bei einer Inhibitionsaufgabe nur bei Patienten und hielten sich bei der Interpretation dieses Befundes an Dresler und Kollegen (Dresler *et al.*, 2010), welche dasselbe beim Dopamintransportergen SLC6A3 entdeckten und als stärkere Empfindlichkeit der Patienten „auf genetische Varianten, die die dopaminerge Transmission beeinflussen, möglicherweise aufgrund eines allgemein veränderten Dopaminhaushalts“ erklärten. Dieser Logik folgend könnte ADHS bereits fragilen Netzwerken im Gehirn entsprechen, wo jede einzelne nachteilige genetische Variante sofort Veränderungen der Hirnaktivität bewirkt. Es scheint also sowohl vorgelagerte Faktoren zu geben, welche entscheiden, ob der DIRAS2-Genotyp die Hirnaktivität beeinflussen kann, als auch nachgelagerte, welche verhindern, dass die Aktivierungsunterschiede auch zu Verhaltensunterschieden führen. Natürlich ist ebenso gut denkbar, dass diese Veränderung der Hirnaktivität nur ein Epiphänomen ohne jeglichen Einfluss auf

Verhalten und Leistungsfähigkeit darstellt, oder dass die gesteigerte Aktivität erfolgreichen Kompensationsanstrengungen entspricht. Der durch die Arbeitsgruppen von Grünewald und von Dresler beschriebene differenzielle Effekt war im hier berichteten Experiment in schwächerer Ausprägung zu sehen: Bei Gesunden wurde ein schwächerer, nicht aber komplett fehlender Einfluss des Genotyps beobachtet. Auf Basis der hier berichteten Ergebnisse ist also anzunehmen, dass der Genotyp von DIRAS2 ein kleiner Faktor von vielen ist, welcher umso mehr Auswirkungen hat, je mehr andere krankheitsbegünstigende Faktoren im individuellen Fall vorliegen.

Um die klinischen Beeinträchtigungen zu erklären, sollte ein Genotyp jedoch wenigstens minimale Auswirkungen auf Verhalten bzw. Leistungsfähigkeit haben. Die in der hier berichteten Studie untersuchten ADHS-Patienten zeigten tatsächlich Beeinträchtigungen der Fähigkeit, nonverbale Emotionsausdrücke korrekt zuzuordnen, jedoch war keine Moderation dieses Effekts durch den rs1412005-Genotyp festzustellen. Eine kausale Rolle dieses Polymorphismus in der Entwicklung von ADHS-typischen Symptomen kann daher aus diesen Ergebnissen nicht geschlussfolgert werden, ebenso wenig eine von veränderter Hirnaktivität, da sich diese zwischen Patienten und Gesunden in keiner der untersuchten Regionen signifikant unterschied. Dennoch – da das Minorallel von rs1412005 bei Menschen mit ADHS verbreiteter ist (obwohl dies nicht in jeder erwachsenen Kohorte in verschiedenen Ländern und auch nicht bei betroffenen Kindern in Deutschland konsistent gefunden wurde (Reif *et al.*, 2011)) und die No-Go-Anteriorisierung beeinträchtigt, könnte die regional gesteigerte Hirnaktivität einer aufgrund Ineffektivität hochgeregelter Verarbeitung oder zumindest teilweise erfolgreichen Kompensationsanstrengungen entsprechen. Dabei müssten die veränderte Aktivität zeigenden Regionen auch nicht unbedingt mit jenen übereinstimmen, wo DIRAS2 bei Erwachsenen weiterhin stark exprimiert wird – sie könnten auch fehlentwickelt sein, nachdem bei Mäusen eine altersabhängige lokale Expression gezeigt wurde (Grünewald *et al.*, 2018).

5.2.4 Einfluss des Geschlechts

Differenzierte man die Emotionserkennungsraten zusätzlich nach Geschlecht, zeigten sich kaum Unterschiede zwischen den Patienten verschiedenen Geschlechts oder zu den gesunden Männern. Nur die gesunden Frauen schnitten besser ab. Dies ist im Einklang mit einer Studie über remittierte Psychotikerinnen und Psychotiker, wo die Erkrankung zu insgesamt schlechterer Emotionserkennung und insbesondere zur Einebnung des bei Gesunden beobachteten Geschlechterunterschiedes (siehe z.B. Lambrecht, Kreifelts and Wildgruber, 2014; Wingenbach, Ashwin and Brosnan, 2018) führte (Andric Petrovic *et al.*, 2019).

In einer neueren ALE-Metanalyse (Filkowski *et al.*, 2017) wurden geschlechterabhängige Unterschiede bei Konfrontation mit visuellen emotionalen Stimuli unter anderem im Thalamus mit stärkerer Aktivierung bei Männern, und in Amygdala und Hippokampus mit stärkerer Aktivierung bei Frauen gefunden. Man könnte also befürchten, dass der höhere Frauenanteil in der Kontrollgruppe eine Hyperaktivierung der Amygdala verdeckt. Dies war jedoch nicht der Fall. Links hatte das Geschlecht keinerlei Einfluss, rechts zeigte sich eine auf Frauen beschränkte Hypoaktivierung bei Vorliegen des Risikoallels von rs1412005, aber auf keiner Seite eine demaskierte Hyperaktivierung der Amygdala bei Patienten. Man könnte weiterhin befürchten, dass die verstärkte Thalamusaktivierung bei Risikoallelträgern auf einen überproportional hohen Anteil an Männern an den Risikoallelträgern zurückzuführen wäre. Auch dies war jedoch nicht der Fall, die Männer trugen das Risikoallel sogar tendenziell seltener (35,2 % vs. 39,3 %). Eine ältere Metaanalyse (Stevens and Hamann, 2012) hingegen berichtete teilweise gegenteilige Befunde, hier wurde der linke Thalamus bei Frauen gegenüber Männern stärker auf negative emotionale Stimuli aktiviert gefunden. Der Einbezug von Geschlecht als Zwischensubjektfaktor änderte an den Signifikanzniveaus in beiden Thalami in der hier berichteten Studie jedoch nichts.

Frauen waren in gesunden Stichproben auch im Zuordnen von emotionaler Prosodie überlegen (Lambrecht, Kreifelts and Wildgruber, 2014). Ein

Geschlechterunterschied der Hirnaktivierung - in mit demselben Voice Localizer wie im hier berichteten Experiment definierten fROIs - war zuvor von Ahrens und Kollegen (Ahrens *et al.*, 2014) an einer großen Stichprobe untersucht und eine Tendenz zu stärkerer Aktivierung bei Frauen gefunden worden, womit die hier berichteten deutlicheren – a.E. aufgrund emotionaler Stimuli im Gegensatz zu Ahrens und Kollegen, welche nur den Localizer nutzten – Ergebnisse im Einklang sind. Sie erklärten einen Teil der jedoch ohnehin nur grenzwertig (nicht mehr) signifikanten Unterschiede nach Genotyp der linken TVA, hatten jedoch keinen Einfluss auf dessen Effekte in der rechten TVA.

5.2.5 Limitationen

Die untersuchte Stichprobe von ADHS-Patienten hatte signifikant mehr depressive Symptome als die gesunde Vergleichsgruppe, in einer vergleichbaren Größenordnung wie zuvor in der Verhaltensstudie von Bisch und Kollegen (Bisch *et al.*, 2016) (mittlere BDI-Punktzahl bei Bisch und Kollegen 6,6 vs. 2,7, hier 7,7 vs. 2,2). Dies muss aus zwei Gründen erwartet werden: erstens überschneidet sich das Symptom Konzentrationsstörung zwischen beiden Krankheitsbildern, zweitens leiden viele ADHS-Patienten sekundär unter subklinischen depressiven Symptomen (Skirrow and Asherson, 2013), insbesondere suchen primär Menschen mit Leidensdruck die psychiatrische Sprechstunde auf, aus der vorwiegend rekrutiert wurde. Leichte depressive Symptome bei ADHS-Patienten ausschließen zu wollen würde daher die ökologische Validität beeinträchtigen. Eine mögliche Alternative wäre gewesen, gezielt Menschen mit subklinischen depressiven Symptomen für die Kontrollgruppe zu rekrutieren.

Aufgrund des Ausschlusses von gesunden Kontrollprobanden, welche trotz klinisch ausgeschlossener ADHS-Diagnose in der Selbstauskunft formal hinreichend viele aktuelle ADHS-Symptome für einen Erkrankungsverdacht berichteten, wurden die hier berichteten Analysen an einem unausgeglichene Geschlechterverhältnis durchgeführt und der Einfluss des Geschlechts in einer separaten Analyse geprüft. Ein Einfluss war nachweisbar, berührte die zentralen Ergebnisse jedoch nicht, sondern lieferte interessante zusätzliche Ergebnisse.

In der hier untersuchten Stichprobe gab es leider keine Homozygoten des Risikoallels von rs1412005, so dass kein Gendosiseffekt untersucht werden konnte. Dieser wäre hilfreich, um klarer zu differenzieren, ob erhöhtes Di-Ras2 tatsächlich einen symptomverstärkenden oder möglicherweise im Gegenteil einen ausgleichenden protektiven, den Krankheitsverlauf abschwächenden, Faktor darstellt. Dies wäre insbesondere interessant, da rs1512005 keine massive Risikoerhöhung bewirkt und in verschiedenen großen genomweiten Assoziationsstudien (Corominas *et al.*, 2018; Martin *et al.*, 2018; Demontis *et al.*, 2019) nicht konsistent gefunden wurde.

Es sollte weiterhin im Blick behalten werden, dass die in dieser Studie untersuchten Patienten aus einer ambulanten Sprechstunde rekrutiert wurden, welche vornehmlich dazu bestimmt ist, Erwachsene erstmalig zu diagnostizieren. Deutlich seltener soll untersucht werden, ob ein bereits bekanntes ADHS weiterhin persistiert. Es wurde in dieser Sprechstunde sorgfältig retrospektiv geprüft, ob relevante ADHS-Symptome im Kindesalter vorgelegen haben, idealerweise anhand deskriptiver Berichte in Grundschulzeugnissen, bevor die Interessenten überhaupt einen Sprechstundentermin bekommen. Die hier untersuchte Altersgruppe (18 - 45 Jahre) jedoch erlebte mittlerweile ihre Kindheit zu Zeiten, als ADHS bereits eine etablierte Diagnose war und bei schwer Betroffenen auch bereits im Kindesalter gestellt wurde. Die Stichprobe umfasst also tendenziell milder betroffene Patienten, welche erst unter den höheren Umwelтанforderungen im Erwachsenenalter (z.B. höhere Ausbildung, Familiengründung, etc.) Diagnostik und meist auch Behandlung suchen. Ihre genetische Ausstattung entspricht daher sehr wahrscheinlich einem Nebeneinander von nachteiligen und protektiven Faktoren, und die Untersuchung einzelner Risikofaktoren wird in dieser Population daher meist nur recht schwache Effekte beobachten lassen. Schließlich blieb die hier vorgestellte Analyse auf eine einfach funktionelle Untersuchung beschränkt. Da jedoch insbesondere der Thalamus eine zentrale Schaltstelle in zwei für die ADHS-Symptomatik relevanten Regelkreisen ist, genügt es nicht, einzelne Hirnregionen isoliert zu betrachten, umso mehr als Di-Ras2 eine Funktion in der Neurogenese und weniger der aktuellen neuronalen

Funktion zugesprochen wird. Diesen bislang lediglich funktionellen Befunden sollten daher funktionell-konnektive (für einen neueren technischen Überblick siehe Bastos and Schoffelen, 2016) sowie strukturelle Untersuchungen der involvierten Schleifen, z.B. mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (für einen technischen Überblick siehe Tournier, Mori and Leemans, 2011), folgen, um zu prüfen, ob neben regionalen Aktivierungsunterschieden bei Risikoallelträgern auch die Synchronisierung zwischen Regionen sowie die anatomisch-strukturellen Faserverbindungen verändert sind.

5.3 Synthese

Wesentliche Ergebnisse von Experiment 1 für die Standardanwendung des Face Localizers waren: Auf Gruppenebene sind mit diesem Paradigma in der strengsten, aber m.E. auch einzigen validen Auswertung – der Conjunction $f > h \cap f > o \cap f > l$ – gut funktionell einzugrenzen: die rechte FFA als einzelne Region, die rechte und linke Amygdala, die rechte und linke pSTS-FA/TPJ – mithilfe des Haupteffekts von Gesichtern kann man diese beiden Teile auch voneinander differenzieren – sowie die an der Gesichtsverarbeitung beteiligten Anteile von Precuneus und mPFC (dieses letztere Cluster war jedoch trotz der sehr großen Stichprobe sehr klein). Es ist auf Gruppenebene nicht geeignet zur Definition der OFA und der linken FFA. Auf Ebene der einzelnen Teilnehmer kann man in gut der Hälfte der Fälle mit einem Durchgang stabile rechte OFAs und linke FFAs finden und diese Regionen daher mit individuellen ROIs an einem eingeschränkten Teilnehmerkreis beforschen. pSTS-FA/TPJ und Amygdala (jeweils bilateral) zeigen umgekehrt zu instabile oder zu schwache Aktivierung im Einzelproband um brauchbare individuelle fROIs zu erstellen. Anzumerken ist hierbei, dass mit dem Abstand von jeweils mehreren Tagen zwischen den verschiedenen Messtagen Experiment 1 mehr Stabilität verlangte als für die Vielzahl von Experimenten vonnöten, in denen das Hauptexperiment direkt vor oder nach dem Localizer im Abstand von bis zu 2 h durchgeführt wird. Ein systematischer Vergleich dessen wurde für FFA und OFA von Peelen und Downing (Peelen and Downing, 2005) an einer ebenfalls kleinen Stichprobe durchgeführt und zeigte eine doppelt so große Variabilität bei 3 Wochen

auseinanderliegenden versus unmittelbar aufeinander folgenden Messungen. Dieselbe Untersuchung wäre für pSTS/TPJ noch interessanter.

Weniger strenge Auswertungen, z.B. Verwendung von Einzelkontrasten, müssen sich den Vorwurf gefallen lassen, dass die Kontrollbedingung das Ergebnis stark beeinflusst und dessen Übertragbarkeit und die Gültigkeit der gezogenen Schlüsse daher stark einschränkt, was besonders relevant ist hinsichtlich der in früheren Studien auf Basis von Einzelkontrasten „entdeckten“ „mehreren FFAs“. Dies ist kein Problem der Gruppenanalyse: Es hat nur eine Minderheit der Einzelprobanden (ca. ein Viertel) zwei oder mehr Aktivierungsmaxima im mpFG posterior zu $y = -35$, wenn die Conjunction zugrunde gelegt wird. Die Gesichtsselektivität der bilateralen sog. FFA-1 und der linken FFA-2 ist daher fragwürdig.

In **Experiment 2** sollte ein voraussichtlich kleiner Effekt eines Risikoallels sowie der ADHS-Diagnose untersucht werden. Daher wurden keine nur auf Einzelteilnehmer-Ebene und nur bei einem Teil der Probanden lokalisierbare fROIs berücksichtigt (OFA und linke FFA). Aufgrund der inkonstanten Aktivierung der linken pSTS-FA/TPJ (und beschriebenen deutlichen Lateralisierung der emotionalen Wahrnehmung in den rechten pSTS (De Winter *et al.*, 2015)) wurde diese, obwohl auf Gruppenebene bei großen Stichproben gut definierbar, ebenfalls nicht berücksichtigt. Der Precuneus / posteriores Cingulum war in vorherigen Studien zwar an Gesichtsverarbeitung an sich beteiligt, zeigte aber keine gesteigerte Reaktion auf emotionale Stimuli (Vuilleumier and Pourtois, 2007).

Es wurde für Experiment 2 zugunsten eines fROI-basierten Vorgehens entschieden, was nur einer der möglichen Wege ist und das Entdecken von Effekten in anderen Hirnregionen verhindert. Eine Alternative wäre eine Anzahl separater Analysen über das gesamte Gehirn gewesen, welche voxelweise nach Gruppenunterschieden hinsichtlich Diagnose, Genotyp etc gesucht hätten. Der Vorteil des gewählten Vorgehens ist, dass die Effekte verschiedener Faktoren zugleich an unabhängig definierten Arealen getestet werden können und die Analyse dadurch übersichtlicher und klarer zu interpretieren bleibt. Aus ähnlichen Gründen wurde gegen die Definition individueller ROIs je einzelner

Teilnehmer entschieden: dies würde zu einer deutlichen Heterogenität z.B. der Größe der ROIs führen aufgrund der unterschiedlich starken Aktivierung, und durch „Abschneiden“ gering aktivierter Voxel möglicherweise gerade den Effekt verwässern, den man untersuchen wollte. Eine Möglichkeit, dieses Problem anzugehen, wäre der Einsatz von „Adaptive Thresholding“ (flexible Schwellenwertanwendung individuell je Teilnehmer, Gorgolewski *et al.*, 2012; Pernet *et al.*, 2015). Weiter besteht bei individuellen fROIs die Schwierigkeit, dass nicht jeder Teilnehmer in jeder Region klare Aktivierung hat (d.h. auch ein Aktivierungsmaximum dort und nicht bloß Ausläufer einer aktivierten benachbarten Region) und man diese Teilnehmer dann von der Analyse ausschließen müsste. Das wären selbst bei der rechten FFA 20 % der Teilnehmer gewesen. Bei der Untersuchung emotionaler Wahrnehmung sollten die laut Literatur hierfür hochrelevanten Areale Amygdala und pSTS berücksichtigt werden, und diese waren gemäß dem Ergebnis von Experiment 1 auf Ebene der einzelnen Teilnehmer und eines einzelnen Localizer-Durchgangs nicht sinnvoll definierbar – möglicherweise hätte man hier mit einem emotional-dynamischen Localizer bessere Möglichkeiten gehabt. Jedoch hätte dann bereits der Face Localizer eine emotionale Komponente enthalten, anders als der Voice Localizer. Andererseits ist es berechtigt, die Relevanz der Aktivierung einer anatomisch bzw. über Aktivierung anderer Teilnehmer definierten Regionen infrage zu stellen. Es wurde des Weiteren zugunsten eines separaten Localizers anstatt eines faktoriellen Designs entschieden, weil ein solches nicht umsetzbar gewesen wäre. Es nennt sogar Friston in seiner Localizer-Kritik (Friston *et al.*, 2006) genau diesen Fall – die Beurteilung emotionaler Mimik – als einen, wo kein balanciertes Design mit integriertem „Gesichts-Faktor“ möglich ist, da der emotionale Ausdruck von Häusern nicht beurteilt werden kann.

Wesentliche Ergebnisse von Experiment 2 waren: Die Diagnose eines ADHS, nicht jedoch das Vorhandensein des Risikoallels von rs1412995, war mit beeinträchtigter Emotionserkennung aus Mimik, Stimmelmelodie und deren Kombination verbunden. Umgekehrt beeinflusste der Genotyp, teils in Interaktion mit der Diagnose, die Hirnaktivität in einigen der untersuchten fROIs,

nicht jedoch die Diagnose allein. Es fand sich eine verstärkte Aktivierung des linken Thalamus und knapp nicht signifikant der linken TVA bei Teilnehmern, welche das Risikoallel von DIRAS2 trugen, sowie in bilateralen TVAs und Thalamus eine signifikante Interaktion zwischen Diagnose und Genotyp: die verstärkte Aktivierung bei Risikoallelträgern war nur bei Patienten zu sehen.

Aus Experiment 2 gibt es umgekehrt einen relevanten Befund für erneute Untersuchungen des Face Localizer wie in Experiment 1: Die hier ermittelten „Amygdala“-ROIs nahm zwar mehr von der Amygdala als vom deutlich größeren Hippokampus ein und streifen diesen eher bloß, weswegen die Nomenklatur dieser ROIs auch bei „Amygdala“ blieb. Jedoch befinden sich ihre Aktivierungsmaxima nach AAL im Hippokampus. Dieser wird nicht regelmäßig als zentrale gesichterverarbeitende Region gezählt, jedoch gibt es Belege, dass der Hippocampus in vergleichbarem Ausmaß an der Unterscheidung emotionaler Gesichtsausdrücke beteiligt ist wie die Amygdala (Fried, MacDonald and Wilson, 1997), sowie am Enkodieren unbekannter (Haxby *et al.*, 1996) oder auch Wiedererkennen (aus dem Experiment selbst) bekannter Gesichter (Taylor, Mills and Pang, 2011). Der Hippokampus wird weiterhin dem erweiterten Ruhezustandsnetzwerk zugerechnet (Überblick z.B. in Alves *et al.*, 2019), was den Saum aus schwächerer Deaktivierung um die auf Gesichter verstärkt aktivierte Amygdala in Experiment 1 erklären könnte.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Sog. „Face Localizer“ sind Paradigmen zur Eingrenzung selektiv auf Gesichter reagierender Hirnregionen (funktionelle „Regions-of-Interest“, fROIs) in der funktionellen Kernspintomografie. Meist sollen danach Effekte eines Haupt-Paradigmas in diesen fROIs untersucht werden. Man zeigt hierbei Gesichter abwechselnd mit anderen Stimuluskategorien, wie z.B. Häusern oder Gegenständen, und berechnet den Kontrast zwischen der Gehirnaktivität bei Gesichtern zu jener bei der / den anderen Kategorie(n). Ihr Einsatz ist weitverbreitet, aber die genaue Umsetzung heterogen und die Sinnhaftigkeit ihrer Anwendung steht und fällt mit der intraindividuellen Stabilität und Validität der behaupteten Gesichtsselektivität. Mithilfe der Localizer-Experimente wurde ein Kern- sowie ein erweitertes Gesichternetzwerk im Gehirn identifiziert. Besonders ein dem Kernnetzwerk zugeordnetes gesichterselektives Areal im posterioren fusiformen Gyrus, die sog. „Fusiform Face Area“ (FFA), wurde bislang hinsichtlich seiner intraindividuellen Stabilität über die Zeit und seiner interindividuellen räumlichen Variabilität untersucht und von einigen Autoren als eigentlich aus zwei Teilen bestehend berichtet. Weniger ist in dieser Hinsicht über den Rest des Kernnetzwerks, ein gesichtsselektives Areal im inferioren okzipitalen Gyrus, die sog. „Occipital Face Area“ (OFA) sowie den gesichtsselektiven Teil des posterioren superioren temporalen Sulcus (pSTS-FA) bekannt, sowie die dem erweiterten Netzwerk zugerechneten, aber in der Emotionswahrnehmung relevanten Amygdala und den an die pSTS-FA angrenzenden oder auch als Teil von ihr verstandenen temporoparietalen Übergang (TPJ).

In dieser Dissertation wurde zunächst ein der ersten Veröffentlichung zur FFA sehr nahe kommendes **Face-Localizer**-Paradigma eingesetzt. Die hiermit funktionell definierten Regionen und Aktivierungsmaxima auch der bislang wenig erforschten Teile des Gesichternetzwerks wurden an insgesamt 85 gesunden Probanden genauer untersucht. Fokus war hierbei ihre zeitliche Stabilität und interindividuelle Variabilität, inkl. der erstmaligen Prüfung ihrer Eignung zur Identifizierung eines einzelnen Teilnehmers anhand seines individuellen Aktivierungsmusters in einem „fMRI-Fingerprinting“-Ansatz, sowie

die Validität der behaupteten Gesichtsselektivität durch Vergleich verschiedener Kontrollstimuli. Dabei zeigte sich die Validität der bilateralen sog. FFA-1 (dem posterioren Teil der FFA), der linken FFA insgesamt sowie der linken OFA fragwürdig, da sie sich nur bei einer Minderheit der Teilnehmer unabhängig von der Kontrollbedingung nachweisen ließen. Die Aktivierungsmuster der bilateralen fusiformen und inferioren okzipitalen Gyri insgesamt jedoch erwiesen sich als individuell hoch charakteristisch. Im pSTS/TPJ ließ sich zuverlässig ein durch verstärkte Aktivierung – eine genuine pSTS-FA - von einem durch geringere Deaktivierung – anatomisch plausibel die TPJ als Teil des Ruhezustandsnetzwerks – bedingten Teil differenzieren. Die Aktivierungsmuster und -gipfel hier waren zeitlich teils stabil, aber teils auch instabil, was dafür spricht, dass hier auch zeitlich instabile Vorgänge wie selbstreferenzielle Verarbeitung stattfinden. Entsprechend war diese Region zur Identifizierung geeignet, mit jedoch nicht gleichermaßen guten Ergebnissen wie FFA und OFA, und zur individuellen fROI-Definition ist die Auswertung mehrerer Face-Localizer-Durchgänge nötig. In der Amygdala schließlich war die Aktivierung auf Gruppenebene signifikant, im Einzelproband jedoch gering und instabil und weder zur fROI-Definition noch zur Identifizierung geeignet. Sie war von einem auf geringere Deaktivierung zurückzuführenden, sich in den Hippokampus erstreckenden, Saum umgeben, was ähnlich zum pSTS/TPJ als Teil des Ruhezustandsnetzwerks interpretiert werden kann.

Im zweiten Teil der Dissertation wurde in einem „**Genetic Imaging**“-Ansatz der Face-Localizer zur fROI-Definition für die Untersuchung emotionaler Wahrnehmung aus Mimik und Sprachmelodie sowie des Einflusses eines Risiko-Einzelnukleotidpolymorphismus im Gen DIRAS2 bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eingesetzt. ADHS ist eine notwendig bereits in der Kindheit symptomatische multifaktoriell bedingte Entwicklungsstörung des Nervensystems mit den Kernsymptomen Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität und einer Prävalenz des Vollbildes von ca. 2 % im Erwachsenenalter. ADHS beeinträchtigt schon allein durch die Kernsymptome die soziale Integration, ist jedoch auch darüber hinausgehend mit Defiziten in der nonverbalen Emotionserkennung verbunden,

mit milderen Beeinträchtigungen bei Erwachsenen. Bei pädiatrischen ADHS-Patienten sind Hyperaktivierung der Amygdala und Hypoaktivierung temporaler Areale sowie des fusiformen Gyrus bei der Wahrnehmung emotionaler Mimik oder Prosodie vorbeschrieben. Dies konnte in der hier untersuchten erwachsenen Stichprobe jedoch nicht reproduziert werden. Es wurde eine gegenüber gesunden Frauen reduzierte Fähigkeit der ADHS-Patienten beiderlei Geschlechts gefunden, nonverbal kommunizierte Emotionen zu erkennen, jedoch kein Einfluss der Erkrankung auf die Hirnaktivierung. Das Risiko an ADHS zu erkranken ist vorwiegend erblich vermittelt, wobei bislang eine Vielzahl an Risikogenvarianten mit jedoch jeweils nur kleinem Einfluss und oft inkonsistenten Befunden identifiziert wurde. Eine hiervon ist das Minorallel von rs1412005 im Gen DIRAS2, das zur verstärkten Expression der kleinen RTPase Di-Ras2 mit bislang nicht genau bekannter Funktion führt. Man vermutet am ehesten eine Rolle in der Neurogenese. Das Minorallel von rs1412005 führte bei Kindern mit ADHS, nicht jedoch gesunden, zu reduzierter No-Go-Anteriorisierung im EEG (diese ist bei Gesunden bei Inhibition einer motorischen Antwort zu beobachten), hatte jedoch keinen Einfluss auf die Leistung. Auch im hier berichteten Experiment hatte der Polymorphismus rs1412005 keinen Einfluss auf die Emotionserkennung, war aber mit stärkerer Aktivierung des linken Thalamus sowie nur bei Patienten mit stärkerer Aktivierung von rechtem Thalamus und rechter temporaler Stimmregion (TVA) verbunden. Der nach rechts lateralisierte Effekt von rs1412005 entspricht der vorbeschriebenen Lateralisierung der Wahrnehmung emotionaler Prosodie, was bedeuten würde, dass sich der der Genotyp von DIRAS2 besonders in für die Aufgabenbewältigung zentralen Regionen auswirkt. Eine starke Expression von DIRAS2 im Kortex ist bekannt, im Thalamus war sie bislang nur in der Maus untersucht und nur schwach exprimiert gefunden worden. Eine Rolle des für Aufmerksamkeit und Handlungsauswahl essentiellen Thalamus in den Kernsymptomen der ADHS ist plausibel und verkleinerte Pulvinar-Volumen bei pädiatrischen Patienten, passend zur Lokalisation der hier verwandten fROI, vorbeschrieben. Anders als die verstärkte Aktivierung des rechten Thalamus bei Patienten mit Risikoallel bei der hier untersuchten Emotionswahrnehmung, war

jedoch zuvor umgekehrt eine mit steigendem Alter ausgeprägtere Hypoaktivierung des rechten Thalamus bei Aufmerksamkeit und inhibitorische Kontrolle verlangenden Aufgaben bei ADHS-Patienten gefunden worden. Eine mögliche Erklärung für die stärkere Beeinflussung der Hirnaktivität durch rs1412005 bei Patienten ist, dass ADHS ein aus bereits fragilen Netzwerken bestehendes Gehirn bedeutet, in welchen jede einzelne nachteilige genetische Variante sogleich Einfluss auf die Hirnaktivität hat. Da eine direkte Auswirkung dieses Aktivierungsunterschieds auf das Verhalten jedoch nicht nachweisbar war, ist die praktische Relevanz des hier beschriebenen Befundes zunächst fraglich. Eine alternative Erklärung ist, dass die veränderte Hirnaktivität in Thalamus und TVA Ausdruck erfolgreicher Kompensationsbemühungen ist bzw. ineffizienten und dadurch mehr Energie verbrauchenden Prozessen entspricht, gestützt dadurch, dass die Aktivität des Thalamus verstärkt und nicht reduziert war. Diesen bislang lediglich funktionellen Befunden sollten strukturelle Untersuchungen der involvierten Schleifen, z.B. mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung, folgen, um zu prüfen, ob sich das als Neurogenese-Gen aufgefasste DIRAS2 auch makroskopisch auf die Faserverbindungen der bei Patienten genotypabhängig aktivierten Regionen Thalami und TVAs auswirkt.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Adolphs, R. (2002) 'Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms.', *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*. editor & translator. Behav Cogn Neurosci Rev, pp. 21–62. doi: 10.1177/1534582302001001003.
- Ahrens, M. M., Shiekh Hasan, B. A., Giordano, B. L. and Belin, P. (2014) 'Gender differences in the temporal voice areas', *Frontiers in Neuroscience*. editor & translator. Frontiers Research Foundation, 8(8 JUL). doi: 10.3389/fnins.2014.00228.
- Alves, P. N., Foulon, C., Karolis, V., Bzdok, D., Margulies, D. S., Volle, E. and Thiebaut de Schotten, M. (2019) 'An improved neuroanatomical model of the default-mode network reconciles previous neuroimaging and neuropathological findings', *Communications Biology*. editor & translator. Nature Research, 2(1), pp. 1–14. doi: 10.1038/s42003-019-0611-3.
- Amico, E. and Goñi, J. (2018) 'The quest for identifiability in human functional connectomes', *Scientific Reports*. editor & translator. Nature Publishing Group, 8(1). doi: 10.1038/s41598-018-25089-1.
- Andersson, J. L. R., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R. and Friston, K. (2001) 'Modeling geometric deformations in EPI time series', *NeuroImage*. editor & translator, 13(5), pp. 903–919. doi: 10.1006/nimg.2001.0746.
- Andric Petrovic, S., Jerotic, S., Mihaljevic, M., Pavlovic, Z., Ristic, I., Soldatovic, I. and Maric, N. P. (2019) 'Sex differences in facial emotion recognition in health and psychotic disorders', *Cognitive Neuropsychiatry*. editor & translator. Routledge, 24(2), pp. 108–122. doi: 10.1080/13546805.2019.1582411.
- Arcurio, L. R., Gold, J. M. and James, T. W. (2012) 'The response of face-selective cortex with single face parts and part combinations', *Neuropsychologia*. editor & translator. NIH Public Access, 50(10), pp. 2454–2459. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.06.016.
- Aristotle and Jowett, B. (2000) *Politics*. editor & translator. Dover Publications.
- Ashburner, J. and Friston, K. J. (2005) 'Unified segmentation', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press, 26(3), pp. 839–851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018.
- Asherson, P., Buitelaar, J., Faraone, S. V. and Rohde, L. A. (2016) 'Adult attention-deficit hyperactivity disorder: Key conceptual issues', *The Lancet Psychiatry*. editor & translator. Elsevier Ltd, pp. 568–578. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30032-3.
- Asherson, P., Zhou, K., Anney, R. J. L., Franke, B., Buitelaar, J., Ebstein, R., Gill, M., Altink, M., Arnold, R., Boer, F., Brookes, K., Buschgens, C., Butler, L., Cambell, D., Chen, W., Christiansen, H., Feldman, L., Fleischman, K., Fliers, E., Howe-Forbes, R., Goldfarb, A., Heise, A., Gabriëls, I., Johansson, L., Lubetzki, I., Marco, R., Medad, S., Minderaa, R., Mulas, F., Müller, U., Mulligan, A., Neale, B., Rijdsdijk, F., Rabin, K., Rommelse, N., Sethna, V., Sorohan, J., Uebel, H., Psychogiou, L., Weeks, A., Barrett, R., Xu, X., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E., Eisenberg, J., Manor, I., Miranda, A., Oades, R. D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H. C., Taylor, E.,

- Thompson, M. and Faraone, S. V. (2008) 'A high-density SNP linkage scan with 142 combined subtype ADHD sib pairs identifies linkage regions on chromosomes 9 and 16', *Molecular Psychiatry*. editor & translator, 13(5), pp. 514–521. doi: 10.1038/sj.mp.4002140.
- Bailey, T. and Joyce, A. (2015) 'The Role of the Thalamus in ADHD Symptomatology and Treatment', *Applied Neuropsychology: Child*. editor & translator. Routledge, 4(2), pp. 89–96. doi: 10.1080/21622965.2015.1005475.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Robinson, J. and Woodbury-Smith, M. (2005) 'The Adult Asperger Assessment (AAA): A diagnostic method', *Journal of Autism and Developmental Disorders*. editor & translator. Springer, 35(6), pp. 807–819. doi: 10.1007/s10803-005-0026-5.
- Bastos, A. M. and Schoffelen, J. M. (2016) 'A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls', *Frontiers in Systems Neuroscience*. editor & translator. Frontiers Research Foundation, pp. 177–188. doi: 10.3389/fnsys.2015.00175.
- Beck, A., Steer, R. and Brown, G. (1996) 'Manual for the Beck Depression Inventory-II (BDI-II)'. editor & translator.
- Belin, P., Bestelmeyer, P. E. G., Latinus, M. and Watson, R. (2011) 'Understanding Voice Perception', *British Journal of Psychology*. editor & translator. John Wiley and Sons Ltd., 102(4), pp. 711–725. doi: 10.1111/j.2044-8295.2011.02041.x.
- Belin, P., Zatorre, R. J., Hoge, R., Evans, A. C. and Pike, B. (1999) 'Event-related fMRI of the auditory cortex', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 10(4), pp. 417–429. doi: 10.1006/nimg.1999.0480.
- Belin, P., Zatorre, R. J., Lafallie, P., Ahad, P. and Pike, B. (2000) 'Voice-selective areas in human auditory cortex', *Nature*. editor & translator, 403(6767), pp. 309–312. doi: 10.1038/35002078.
- Berman, M. G., Park, J., Gonzalez, R., Polk, T. A., Gehrke, A., Knaffla, S. and Jonides, J. (2010) 'Evaluating functional localizers: The case of the FFA', *NeuroImage*. editor & translator. NIH Public Access, 50(1), pp. 56–71. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.024.
- Bernstein, M., Erez, Y., Blank, I. and Yovel, G. (2018) 'An Integrated Neural Framework for Dynamic and Static Face Processing', *Scientific Reports*. editor & translator. Nature Publishing Group, 8(1), p. 7036. doi: 10.1038/s41598-018-25405-9.
- Bisch, J., Kreifelts, B., Bretscher, J., Wildgruber, D., Fallgatter, A. and Ethofer, T. (2016) 'Emotion perception in adult attention-deficit hyperactivity disorder.', *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. editor & translator, 123(8), pp. 961–70. doi: 10.1007/s00702-016-1513-x.
- Bonvicini, C., Faraone, S. V. and Scassellati, C. (2016) 'Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies', *Molecular Psychiatry*. editor & translator. Nature Publishing Group, pp. 872–884. doi: 10.1038/mp.2016.74.
- Bora, E. and Pantelis, C. (2016) 'Meta-analysis of social cognition in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Comparison with healthy controls and autistic spectrum disorder', *Psychological Medicine*. editor &

- translator. Cambridge University Press, pp. 699–716. doi: 10.1017/S0033291715002573.
- Borhani, K. and Nejati, V. (2018) 'Emotional face recognition in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder: a review article.', *Developmental neuropsychology*. editor & translator, 43(3), pp. 256–277. doi: 10.1080/87565641.2018.1440295.
- Brotman, M. A., Rich, B. A., Guyer, A. E., Lunsford, J. R., Horsey, S. E., Reising, M. M., Thomas, L. A., Fromm, S. J., Towbin, K., Pine, D. S. and Leibenluft, E. (2010) 'Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder', *American Journal of Psychiatry*. editor & translator, 167(1), pp. 61–69. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09010043.
- Brück, C., Kreifelts, B., Gößling-Arnold, C., Wertheimer, J. and Wildgruber, D. (2014) "Inner voices": The cerebral representation of emotional voice cues described in literary texts', *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. editor & translator. Oxford University Press, 9(11), pp. 1819–1827. doi: 10.1093/scan/nst180.
- Byrge, L. and Kennedy, D. P. (2018) 'High-accuracy individual identification using a "thin slice" of the functional connectome', *Network Neuroscience*. editor & translator. MIT Press Journals, 3(2), pp. 363–383. doi: 10.1162/netn_a_00068.
- Cadesky, E. B., Mota, V. L. and Schachar, R. J. (2000) 'Beyond words: how do children with ADHD and/or conduct problems process nonverbal information about affect?', *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. editor & translator. Lippincott Williams and Wilkins, 39(9), pp. 1160–7. doi: 10.1097/00004583-200009000-00016.
- Chan, A. W. Y. and Downing, P. E. (2011) 'Faces and eyes in human lateral prefrontal cortex', *Frontiers in Human Neuroscience*. editor & translator. Frontiers Media S. A., 5(JUNE), p. 51. doi: 10.3389/fnhum.2011.00051.
- Chang, C. C. and Lin, C. J. (2011) 'LIBSVM: A Library for support vector machines', *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*. editor & translator, 2(3), pp. 1–27. doi: 10.1145/1961189.1961199.
- Christiansen, H., Hirsch, O., Albrecht, B. and Chavanon, M.-L. (2019) 'Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Emotion Regulation Over the Life Span.', *Current psychiatry reports*. editor & translator, 21(3), p. 17. doi: 10.1007/s11920-019-1003-6.
- Chronaki, G., Benikos, N., Fairchild, G. and Sonuga-Barke, E. J. S. (2015) 'Atypical neural responses to vocal anger in attention-deficit/hyperactivity disorder.', *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. editor & translator, 56(4), pp. 477–87. doi: 10.1111/jcpp.12312.
- Cohen, J. D. and Tong, F. (2001) 'The face of controversy', *Science*. editor & translator, pp. 2405–2407. doi: 10.1126/science.1066018.
- Cohen, L., Dehaene, S., Naccache, L., Lehéricy, S., Dehaene-Lambertz, G., Hénaff, M. A. and Michel, F. (2000) 'The visual word form area. Spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients', *Brain*. editor & translator. Oxford University Press, 123(2), pp. 291–307. doi:

- 10.1093/brain/123.2.291.
- Collin, L., Bindra, J., Raju, M., Gillberg, C. and Minnis, H. (2013) 'Facial emotion recognition in child psychiatry: a systematic review.', *Research in developmental disabilities*. editor & translator, 34(5), pp. 1505–20. doi: 10.1016/j.ridd.2013.01.008.
- Combrisson, E. and Jerbi, K. (2015) 'Exceeding chance level by chance: The caveat of theoretical chance levels in brain signal classification and statistical assessment of decoding accuracy', *Journal of Neuroscience Methods*. editor & translator. Elsevier, 250, pp. 126–136. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.01.010.
- Corbett, B. and Glidden, H. (2000) 'Processing affective stimuli in children with attention-deficit hyperactivity disorder.', *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*. editor & translator, 6(2), pp. 144–55. doi: 10.1076/chin.6.2.144.7056.
- Corominas, J., Klein, M., Zayats, T., Rivero, O., Ziegler, G. C., Pauper, M., Neveling, K., Poelmans, G., Jansch, C., Svirin, E., Geissler, J., Weber, H., Reif, A., Arias Vasquez, A., Galesloot, T. E., Kiemeneij, L. A. L. M., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Cormand, B., Ribasés, M., Hveem, K., Gabrielsen, M. E., Hoffmann, P., Cichon, S., Haavik, J., Johansson, S., Jacob, C. P., Romanos, M., Franke, B. and Lesch, K. P. (2018) 'Identification of ADHD risk genes in extended pedigrees by combining linkage analysis and whole-exome sequencing', *Molecular Psychiatry*. editor & translator. Nature Publishing Group. doi: 10.1038/s41380-018-0210-6.
- Corrow, S. L., Dalrymple, K. A. and Barton, J. J. S. (2016) 'Prosopagnosia: Current perspectives', *Eye and Brain*. editor & translator. Dove Medical Press Ltd., pp. 165–175. doi: 10.2147/EB.S92838.
- Cox, D. D. and Savoy, R. L. (2003) 'Functional magnetic resonance imaging (fMRI) "brain reading": Detecting and classifying distributed patterns of fMRI activity in human visual cortex', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 19(2), pp. 261–270. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00049-1.
- Davies-Thompson, J., Elli, G. V, Rezk, M., Benetti, S., van Ackeren, M. and Collignon, O. (2019) 'Hierarchical Brain Network for Face and Voice Integration of Emotion Expression.', *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. editor & translator, 29(9), pp. 3590–3605. doi: 10.1093/cercor/bhy240.
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., Gudmundsson, O. O., Hansen, C. S., Hauberg, M. E., Hollegaard, M. V., Howrigan, D. P., Huang, H., Maller, J. B., Martin, A. R., Martin, N. G., Moran, J., Pallesen, J., Palmer, D. S., Pedersen, C. B., Pedersen, M. G., Poterba, T., Poulsen, J. B., Ripke, S., Robinson, E. B., Satterstrom, F. K., Stefansson, H., Stevens, C., Turley, P., Walters, G. B., Won, H., Wright, M. J., Albayrak, Ö., Anney, R. J. L., Arranz, M. J., Banaschewski, T. J., Bau, C., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Casas, M., Charach, A., Crosbie,

- J., Dempfle, A., Doyle, A. E., Ebstein, R. P., Elia, J., Freitag, C., Föcker, M., Gill, M., Grevet, E., Hawi, Z., Hebebrand, J., Herpertz-Dahlmann, B., Hervas, A., Hinney, A., Hohmann, S., Holmans, P., Hutz, M., Ickowitz, A., Johansson, S., Kent, L., Kittel-Schneider, S., Lambregts-Rommelse, N., Lehmkuhl, G., Loo, S. K., McGough, J. J., Meyer, J., Mick, E., Middleton, F., Miranda, A., Mota, N. R., Mulas, F., Mulligan, A., Nelson, F., Nguyen, T. T., Oades, R. D., O'Donovan, M. C., Owen, M. J., Palmason, H., Ramos-Quiroga, J. A., Renner, T. J., Ribasés, M., Rietschel, M., Rivero, O., Romanos, J., Romanos, M., Rothenberger, A., Royers, H., Sánchez-Mora, C., Scherag, A., Schimmelmann, B. G., Schäfer, H., Sergeant, J., Sinzig, J., Smalley, S. L., Steinhausen, H. C., Thompson, M., Todorov, A., Vasquez, A. A., Walitza, S., Wang, Y., Warnke, A., Williams, N., Witt, S. H., Yang, L., Zayats, T., Zhang-James, Y., Smith, G. D., Davies, G. E., Ehli, E. A., Evans, D. M., Fedko, I. O., Greven, C. U., Groen-Blokhuis, M. M., Guxens, M., Hammerschlag, A. R., Hartman, C. A., Heinrich, J., Jan Hottenga, J., Hudziak, J., Jugessur, A., Kemp, J. P., Krapohl, E., Murcia, M., Myhre, R., Nolte, I. M., Nyholt, D. R., Ormel, J., Ouwens, K. G., Pappa, I., Pennell, C. E., Plomin, R., Ring, S., Standl, M., Stergiakouli, E., Pourcain, B. S., Stoltenberg, C., Sunyer, J., Thiering, E., Tiemeier, H., Tiesler, C. M. T., Timpson, N. J., Trzaskowski, M., van der Most, P. J., Vilor-Tejedor, N., Wang, C. A., Whitehouse, A. J. O., Zhao, H., Agee, M., Alipanahi, B., Auton, A., Bell, R. K., Bryc, K., Elson, S. L., Fontanillas, P., Furlotte, N. A., Hinds, D. A., Hromatka, B. S., Huber, K. E., Kleinman, A., Litterman, N. K., McIntyre, M. H., Mountain, J. L., Northover, C. A. M., Pitts, S. J., Sathirapongsasuti, J. F., Sazonova, O. V., Shelton, J. F., Shringarpure, S., Tian, C., Vacic, V., Wilson, C. H., Andreassen, O. A., Asherson, P., Burton, C. L., Boomsma, D. I., Cormand, B., Dalsgaard, S., Franke, B., Gelernter, J., Geschwind, D., Hakonarson, H., Haavik, J., Kranzler, H. R., Kuntsi, J., Langley, K., Lesch, K. P., Middeldorp, C., Reif, A., Rohde, L. A., Roussos, P., Schachar, R., Sklar, P., Sonuga-Barke, E. J. S., Sullivan, P. F., Thapar, A., Tung, J. Y., Waldman, I. D., Medland, S. E., Stefansson, K., Nordentoft, M., Hougaard, D. M., Werge, T., Mors, O., Mortensen, P. B., Daly, M. J., Faraone, S. V., Børglum, A. D. and Neale, B. M. (2019) 'Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder', *Nature Genetics*. editor & translator. Nature Publishing Group, 51(1), pp. 63–75. doi: 10.1038/s41588-018-0269-7.
- Dresler, T., Ehli, A. C., Heinzl, S., Renner, T. J., Reif, A., Baehne, C. G., Heine, M., Boreatti-Hümmer, A., Jacob, C. P., Lesch, K. P. and Fallgatter, A. J. (2010) 'Dopamine transporter (SLC6A3) genotype impacts neurophysiological correlates of cognitive response control in an adult sample of patients with ADHD', *Neuropsychopharmacology*. editor & translator, 35(11), pp. 2193–2202. doi: 10.1038/npp.2010.91.
- Duncan, K. J., Pattamadilok, C., Knierim, I. and Devlin, J. T. (2009) 'Consistency and variability in functional localisers', *NeuroImage*. editor & translator, 46(4), pp. 1018–1026. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.03.014.
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts,

- K. and Zilles, K. (2005) 'A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 25(4), pp. 1325–1335. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.034.
- Engell, A. D. and McCarthy, G. (2013) 'Probabilistic atlases for face and biological motion perception: An analysis of their reliability and overlap', *NeuroImage*. editor & translator. NIH Public Access, 74, pp. 140–151. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.025.
- Epstein, R. and Kanwisher, N. (1998) 'A cortical representation the local visual environment', *Nature*. editor & translator, 392(6676), pp. 598–601. doi: 10.1038/33402.
- Ethofer, T., Anders, S., Wiethoff, S., Erb, M., Herbert, C., Saur, R., Grodd, W. and Wildgruber, D. (2006) 'Effects of prosodic emotional intensity on activation of associative auditory cortex', *NeuroReport*. editor & translator, 17(3), pp. 249–253. doi: 10.1097/01.wnr.0000199466.32036.5d.
- Ethofer, T., Bretschner, J., Gschwind, M., Kreifelts, B., Wildgruber, D. and Vuilleumier, P. (2012) 'Emotional voice areas: anatomic location, functional properties, and structural connections revealed by combined fMRI/DTI.', *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. editor & translator, 22(1), pp. 191–200. doi: 10.1093/cercor/bhr113.
- Ethofer, T., Bretschner, J., Wiethoff, S., Bisch, J., Schlipf, S., Wildgruber, D. and Kreifelts, B. (2013) 'Functional responses and structural connections of cortical areas for processing faces and voices in the superior temporal sulcus', *NeuroImage*. editor & translator, 76, pp. 45–56. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.064.
- Ethofer, T., Kreifelts, B., Wiethoff, S., Wolf, J., Grodd, W., Vuilleumier, P. and Wildgruber, D. (2009) 'Differential influences of emotion, task, and novelty on brain regions underlying the processing of speech melody', *Journal of Cognitive Neuroscience*. editor & translator, 21(7), pp. 1255–1268. doi: 10.1162/jocn.2009.21099.
- Ethofer, T., Van De Ville, D., Scherer, K. and Vuilleumier, P. (2009) 'Decoding of Emotional Information in Voice-Sensitive Cortices', *Current Biology*. editor & translator, 19(12), pp. 1028–1033. doi: 10.1016/j.cub.2009.04.054.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., Rösler, M., Strik, W. K., Blocher, D. and Herrmann, M. J. (2005) 'Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood related to attention deficit hyperactivity disorder', *Psychiatry Research - Neuroimaging*. editor & translator. Elsevier Ireland Ltd, 138(2), pp. 157–169. doi: 10.1016/j.psychres.2004.12.002.
- Fallgatter, A. J. and Strik, W. K. (1999) 'The NoGo-anteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control.', *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. editor & translator, 32(3), pp. 233–8. doi: 10.1016/s0167-8760(99)00018-5.
- Fan, X., Wang, F., Shao, H., Zhang, P. and He, S. (2020) 'The bottom-up and top-down processing of faces in the human occipitotemporal cortex',

- eLife. editor & translator. eLife Sciences Publications, Ltd, 9. doi: 10.7554/elife.48764.
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Rohde, L. A., Sonuga-Barke, E. J. S., Tannock, R. and Franke, B. (2015) 'Attention-deficit/hyperactivity disorder', *Nature Reviews Disease Primers*. editor & translator. Nature Publishing Group, 1(1), p. 2015. doi: 10.1038/nrdp.2015.20.
- Faraone, S. V. and Larsson, H. (2019) 'Genetics of attention deficit hyperactivity disorder', *Molecular Psychiatry*. editor & translator. Nature Publishing Group, pp. 562–575. doi: 10.1038/s41380-018-0070-0.
- Fedorenko, E., Hsieh, P. J., Nieto-Castañón, A., Whitfield-Gabrieli, S. and Kanwisher, N. (2010) 'New method for fMRI investigations of language: Defining ROIs functionally in individual subjects', *Journal of Neurophysiology*. editor & translator. American Physiological Society, 104(2), pp. 1177–1194. doi: 10.1152/jn.00032.2010.
- Filkowski, M. M., Olsen, R. M., Duda, B., Wanger, T. J. and Sabatinelli, D. (2017) 'Sex differences in emotional perception: Meta analysis of divergent activation', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., pp. 925–933. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.016.
- Finn, E. S., Shen, X., Scheinost, D., Rosenberg, M. D., Huang, J., Chun, M. M., Papademetris, X. and Constable, R. T. (2015) 'Functional connectome fingerprinting: Identifying individuals using patterns of brain connectivity', *Nature Neuroscience*. editor & translator. Nature Publishing Group, 18(11), pp. 1664–1671. doi: 10.1038/nn.4135.
- Fischl, B., Sereno, M. I. and Dale, A. M. (1999) 'Cortical surface-based analysis: II. Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 9(2), pp. 195–207. doi: 10.1006/nimg.1998.0396.
- Fitzgerald, D. A., Angstadt, M., Jelsone, L. M., Nathan, P. J. and Phan, K. L. (2006) 'Beyond threat: Amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect', *NeuroImage*. editor & translator, 30(4), pp. 1441–1448. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.11.003.
- Fox, C. J., Iaria, G. and Barton, J. J. S. (2009) 'Defining the face processing network: Optimization of the functional localizer in fMRI', *Human Brain Mapping*. editor & translator, 30(5), pp. 1637–1651. doi: 10.1002/hbm.20630.
- Franke, B., Faraone, S. V., Asherson, P., Buitelaar, J., Bau, C. H. D., Ramos-Quiroga, J. A., Mick, E., Grevet, E. H., Johansson, S., Haavik, J., Lesch, K. P., Cormand, B. and Reif, A. (2012) 'The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review', *Molecular Psychiatry*. editor & translator, pp. 960–987. doi: 10.1038/mp.2011.138.
- Fried, I., MacDonald, K. A. and Wilson, C. L. (1997) 'Single neuron activity in human hippocampus and amygdala during recognition of faces and objects', *Neuron*. editor & translator. Cell Press, 18(5), pp. 753–765. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80315-3.
- Friston, K. J., Rotshtein, P., Geng, J. J., Sterzer, P. and Henson, R. N. (2006) 'A critique of functional localisers', *NeuroImage*. editor & translator, 30(4), pp. 1077–1087. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.012.

- Frost, M. A. and Goebel, R. (2012) 'Measuring structural-functional correspondence: Spatial variability of specialised brain regions after macro-anatomical alignment', *NeuroImage*. editor & translator, 59(2), pp. 1369–1381. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.035.
- Frühholz, S., Trost, W. and Kotz, S. A. (2016) 'The sound of emotions-Towards a unifying neural network perspective of affective sound processing', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. editor & translator. Elsevier Ltd, pp. 1–15. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.002.
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., Benedetti, F., Abbamonte, M., Gasparotti, R., Barale, F., Perez, J., McGuire, P. and Politi, P. (2009) 'Functional atlas of emotional faces processing: A voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies', *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. editor & translator. Canadian Medical Association, pp. 418–432.
- Gao, C., Weber, C. E. and Shinkareva, S. V. (2019) 'The brain basis of audiovisual affective processing: Evidence from a coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis', *Cortex*. editor & translator. Masson SpA, pp. 66–77. doi: 10.1016/j.cortex.2019.05.016.
- Geisser, S. and Greenhouse, S. W. (1958) 'An Extension of Box's Results on the Use of the F Distribution in Multivariate Analysis', *The Annals of Mathematical Statistics*. editor & translator. Institute of Mathematical Statistics, 29(3), pp. 885–891. doi: 10.1214/AOMS/1177706545.
- Gobbini, M. I. and Haxby, J. V. (2007) 'Neural systems for recognition of familiar faces', *Neuropsychologia*. editor & translator, 45(1), pp. 32–41. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.015.
- Gorgolewski, K. J., Storkey, A. J., Bastin, M. E. and Pernet, C. R. (2012) 'Adaptive thresholding for reliable topological inference in single subject fMRI analysis', *Frontiers in Human Neuroscience*. editor & translator. Frontiers Media S. A., 6(AUGUST), p. 245. doi: 10.3389/fnhum.2012.00245.
- Grabemann, M., Mette, C., Zimmermann, M., Heinrich, V., Uekermann, J., Wiltfang, J., Abdel-Hamid, M., Zepf, F. D. and Kis, B. (2013) 'No clear effects of acute tryptophan depletion on processing affective prosody in male adults with ADHD', *Acta Psychiatrica Scandinavica*. editor & translator, 128(2), pp. 142–148. doi: 10.1111/acps.12130.
- Grill-Spector, K., Weiner, K. S., Kay, K. and Gomez, J. (2017) 'The Functional Neuroanatomy of Human Face Perception', *Annual Review of Vision Science*. editor & translator. Annual Reviews, 3(1), pp. 167–196. doi: 10.1146/annurev-vision-102016-061214.
- Grisendi, T., Reynaud, O., Clarke, S. and Da Costa, S. (2019) 'Processing pathways for emotional vocalizations', *Brain Structure and Function*. editor & translator. Springer Verlag, 224(7), pp. 2487–2504. doi: 10.1007/s00429-019-01912-x.
- Grünewald, L., Becker, N., Camphausen, A., O'Leary, A., Lesch, K.-P., Freudenberg, F. and Reif, A. (2018) 'Expression of the ADHD candidate gene *Diras2* in the brain.', *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. editor & translator. Springer-Verlag Wien, 125(6), pp. 913–923. doi: 10.1007/s00702-018-1867-3.

- Grünewald, L., Chiocchetti, A. G., Weber, H., Scholz, C. J., Schartner, C., Freudenberg, F. and Reif, A. (2019) 'Knockdown of the ADHD Candidate Gene *Diras2* in Murine Hippocampal Primary Cells', *Journal of Attention Disorders*. editor & translator. doi: 10.1177/1087054718822129.
- Grünewald, L., Landaas, E. T., Geissler, J., Weber, H., Quast, C., Röh, S., Schartner, C., Lesch, K. P., Romanos, M., Kittel-Schneider, S., Binder, E. and Reif, A. (2016) 'Functional Impact of An ADHD-Associated *DIRAS2* Promoter Polymorphism', *Neuropsychopharmacology*. editor & translator. Nature Publishing Group, 41(13), pp. 3025–3031. doi: 10.1038/npp.2016.113.
- Haxby, J. V. (2012) 'Multivariate pattern analysis of fMRI: The early beginnings', *NeuroImage*. editor & translator, pp. 852–855. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.016.
- Haxby, J. V., Gobbini, M. I., Furey, M. L., Ishai, A., Schouten, J. L. and Pietrini, P. (2001) 'Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex', *Science*. editor & translator. American Association for the Advancement of Science, 293(5539), pp. 2425–2430. doi: 10.1126/science.1063736.
- Haxby, J. V., Guntupalli, J. S., Connolly, A. C., Halchenko, Y. O., Conroy, B. R., Gobbini, M. I., Hanke, M. and Ramadge, P. J. (2011) 'A common, high-dimensional model of the representational space in human ventral temporal cortex', *Neuron*. editor & translator. NIH Public Access, 72(2), pp. 404–416. doi: 10.1016/j.neuron.2011.08.026.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A. and Gobbini, M. I. (2000) 'The distributed human neural system for face perception', *Trends in Cognitive Sciences*. editor & translator, pp. 223–233. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01482-0.
- Haxby, J. V., Ungerleider, L. G., Horwitz, B., Maisog, J. M., Rapoport, S. I. and Grady, C. L. (1996) 'Face encoding and recognition in the human brain', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. editor & translator, 93(2), pp. 922–927. doi: 10.1073/pnas.93.2.922.
- Haynes, J. D., Sakai, K., Rees, G., Gilbert, S., Frith, C. and Passingham, R. E. (2007) 'Reading Hidden Intentions in the Human Brain', *Current Biology*. editor & translator, 17(4), pp. 323–328. doi: 10.1016/j.cub.2006.11.072.
- Hoffmann, E., Brück, C., Kreifelts, B., Ethofer, T. and Wildgruber, D. (2016) 'Reduced functional connectivity to the frontal cortex during processing of social cues in autism spectrum disorder', *Journal of Neural Transmission*. editor & translator. Springer-Verlag Wien, 123(8), pp. 937–947. doi: 10.1007/s00702-016-1544-3.
- Holtrop, J. L., Loucks, T. M., Sosnoff, J. J. and Sutton, B. P. (2014) 'Investigating Age-related changes in fine motor control across different effectors and the impact of white matter integrity.', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 96, pp. 81–7. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.03.045.
- Ichikawa, H., Nakato, E., Kanazawa, S., Shimamura, K., Sakuta, Y., Sakuta, R., Yamaguchi, M. K. and Kakigi, R. (2014) 'Hemodynamic response of children with attention-deficit and hyperactive disorder (ADHD) to emotional facial expressions.', *Neuropsychologia*. editor & translator, 63,

- pp. 51–8. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.010.
- Ishai, A. (2008) 'Let's face it: It's a cortical network', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., pp. 415–419. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.10.040.
- Ishai, A., Schmidt, C. F. and Boesiger, P. (2005) 'Face perception is mediated by a distributed cortical network', *Brain Research Bulletin*. editor & translator, 67(1–2), pp. 87–93. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.05.027.
- Ivanov, I., Bansal, R., Hao, X., Zhu, H., Kellendonk, C., Miller, L., Sanchez-Pena, J., Miller, A. M., Chakravarty, M. M., Klahr, K., Durkin, K., Greenhill, L. L. and Peterson, B. S. (2010) 'Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder', *American Journal of Psychiatry*. editor & translator. American Psychiatric Association, 167(4), pp. 397–408. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030398.
- Jacob, C. P., Romanos, J., Dempfle, A., Heine, M., Windemuth-Kieselbach, C., Kruse, A., Reif, A., Walitza, S., Romanos, M., Strobel, A., Brocke, B., Schäfer, H., Schmidtke, A., Böning, J. and Lesch, K. P. (2007) 'Comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center', *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. editor & translator, 257(6), pp. 309–317. doi: 10.1007/s00406-007-0722-6.
- Jacob, H., Kreifelts, B., Brück, C., Erb, M., Hösl, F. and Wildgruber, D. (2012) 'Cerebral integration of verbal and nonverbal emotional cues: Impact of individual nonverbal dominance', *NeuroImage*. editor & translator, 61(3), pp. 738–747. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.085.
- Kamitani, Y. and Tong, F. (2005) 'Decoding the visual and subjective contents of the human brain', *Nature Neuroscience*. editor & translator, 8(5), pp. 679–685. doi: 10.1038/nn1444.
- Kanwisher, N. (2017) 'The quest for the FFA and where it led', *Journal of Neuroscience*. editor & translator. Society for Neuroscience, 37(5), pp. 1056–1061. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1706-16.2016.
- Kanwisher, N., McDermott, J. and Chun, M. M. (1997) 'The fusiform face area: A module in human extrastriate cortex specialized for face perception', *Journal of Neuroscience*. editor & translator. Society for Neuroscience, 17(11), pp. 4302–4311. doi: 10.1523/jneurosci.17-11-04302.1997.
- Kawabata Duncan, K. J. and Devlin, J. T. (2011) 'Improving the reliability of functional localizers', *NeuroImage*. editor & translator, 57(3), pp. 1022–1030. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.009.
- Kay, K. N., Naselaris, T., Prenger, R. J. and Gallant, J. L. (2008) 'Identifying natural images from human brain activity', *Nature*. editor & translator. Nature Publishing Group, 452(7185), pp. 352–355. doi: 10.1038/nature06713.
- Kis, B., Guberina, N., Kraemer, M., Niklewski, F., Dziobek, I., Wiltfang, J. and Abdel-Hamid, M. (2017) 'Perception of emotional prosody in adults with attention deficit hyperactivity disorder', *Acta Psychiatrica Scandinavica*. editor & translator. Blackwell Publishing Ltd, 135(6), pp. 506–514. doi: 10.1111/acps.12719.
- Kleinhans, N. M., Richards, T., Sterling, L., Stegbauer, K. C., Mahurin, R., Johnson, L. C., Greenson, J., Dawson, G. and Aylward, E. (2008)

- 'Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing.', *Brain : a journal of neurology*. editor & translator, 131(Pt 4), pp. 1000–12. doi: 10.1093/brain/awm334.
- Köchel, A., Schöngaßner, F., Feierl-Gsodam, S. and Schienle, A. (2015) 'Processing of affective prosody in boys suffering from attention deficit hyperactivity disorder: A near-infrared spectroscopy study.', *Social neuroscience*. editor & translator, 10(6), pp. 583–91. doi: 10.1080/17470919.2015.1017111.
- Kreifelts, B., Ethofer, T., Grodd, W., Erb, M. and Wildgruber, D. (2007) 'Audiovisual integration of emotional signals in voice and face: An event-related fMRI study', *NeuroImage*. editor & translator, 37(4), pp. 1445–1456. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.06.020.
- Kreifelts, B., Ethofer, T., Huberle, E., Grodd, W. and Wildgruber, D. (2010) 'Association of trait emotional intelligence and individual fMRI-activation patterns during the perception of social signals from voice and face', *Human Brain Mapping*. editor & translator. Wiley-Liss Inc., 31(7), pp. 979–991. doi: 10.1002/hbm.20913.
- Kreifelts, B., Jacob, H., Carolin, B., Erb, M., Ethofer, T. and Wildgruber, D. (2013) 'Non-verbal emotion communication training induces specific changes in brain function and structure', *Frontiers in Human Neuroscience*. editor & translator. Frontiers Media S. A., 7(OCT), p. 648. doi: 10.3389/fnhum.2013.00648.
- Kung, C. C., Peissig, J. J. and Tarr, M. J. (2007) 'Is region-of-interest overlap comparison a reliable measure of category specificity?', *Journal of Cognitive Neuroscience*. editor & translator, 19(12), pp. 2019–2034. doi: 10.1162/jocn.2007.19.12.2019.
- Lambrecht, L., Kreifelts, B. and Wildgruber, D. (2014) 'Gender differences in emotion recognition: Impact of sensory modality and emotional category', *Cognition and Emotion*. editor & translator, 28(3), pp. 452–469. doi: 10.1080/02699931.2013.837378.
- Van Lancker, D. R. and Canter, G. J. (1982) 'Impairment of voice and face recognition in patients with hemispheric damage', *Brain and Cognition*. editor & translator, 1(2), pp. 185–195. doi: 10.1016/0278-2626(82)90016-1.
- Lehrl, S. (1977) *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest : MWT-B*. editor & translator. Erlangen: Perimed-Verlag Straube.
- Lesch, K. P., Timmesfeld, N., Renner, T. J., Halperin, R., Röser, C., Nguyen, T. T., Craig, D. W., Romanos, J., Heine, M., Meyer, J., Freitag, C., Warnke, A., Romanos, M., Schäfer, H., Walitza, S., Reif, A., Stephan, D. A. and Jacob, C. (2008) 'Molecular genetics of adult ADHD: Converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies', *Journal of Neural Transmission*. editor & translator, 115(11), pp. 1573–1585. doi: 10.1007/s00702-008-0119-3.
- Lindholm, P., Lieslehto, J., Nikkinen, J., Moilanen, I., Hurtig, T., Veijola, J., Miettunen, J., Kiviniemi, V. and Ebeling, H. (2019) 'Brain response to facial expressions in adults with adolescent ADHD.', *Psychiatry research. Neuroimaging*. editor & translator, 292, pp. 54–61. doi: 10.1016/j.psychres.2019.09.003.

- Lorenz, S., Weiner, K. S., Caspers, J., Mohlberg, H., Schleicher, A., Bludau, S., Eickhoff, S. B., Grill-Spector, K., Zilles, K. and Amunts, K. (2017) 'Two New Cytoarchitectonic Areas on the Human Mid-Fusiform Gyrus', *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. editor & translator, 27(1), pp. 373–385. doi: 10.1093/cercor/bhv225.
- Mahmoudi, A., Takerkart, S., Regragui, F., Boussaoud, D. and Brovelli, A. (2012) 'Multivoxel pattern analysis for fMRI data: A review', *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. editor & translator, p. 961257. doi: 10.1155/2012/961257.
- Maire, J., Galera, C., Roux, S., Bioulac, S., Bouvard, M. and Michel, G. (2019) 'Facial emotion recognition in children with or without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Impact of comorbidity.', *L'Encephale*. editor & translator, 45(2), pp. 114–120. doi: 10.1016/j.encep.2018.01.006.
- Malach, R., Reppas, J. B., Benson, R. R., Kwong, K. K., Jiang, H., Kennedy, W. A., Ledden, P. J., Brady, T. J., Rosen, B. R. and Tootell, R. B. H. (1995) 'Object-related activity revealed by functional magnetic resonance imaging in human occipital cortex', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. editor & translator. National Academy of Sciences, 92(18), pp. 8135–8139. doi: 10.1073/pnas.92.18.8135.
- Malisza, K. L., Clancy, C., Shiloff, D., Holden, J., Jones, C., Paulson, K., Yu, D. C. T., Summers, R. and Chudley, A. E. (2011) 'Functional magnetic resonance imaging of facial information processing in children with autistic disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typically developing controls.', *International journal of adolescent medicine and health*. editor & translator, 23(3), pp. 269–77. doi: 10.1515/ijamh.2011.055.
- Martin, J., Walters, R. K., Demontis, D., Mattheisen, M., Lee, S. H., Robinson, E., Brikell, I., Ghirardi, L., Larsson, H., Lichtenstein, P., Eriksson, N., Agee, M., Alipanahi, B., Auton, A., Bell, R. K., Bryc, K., Elson, S. L., Fontanillas, P., Furlotte, N. A., Hinds, D. A., Hromatka, B. S., Huber, K. E., Kleinman, A., Litterman, N. K., McIntyre, M. H., Mountain, J. L., Northover, C. A. M., Pitts, S. J., Sathirapongsasuti, J. F., Sazonova, O. V., Shelton, J. F., Shringarpure, S., Tian, C., Tung, J. Y., Vacic, V., Wilson, C. H., Albayrak, Ö., Anney, R. J. L., Vasquez, A. A., Arranz, M. J., Asherson, P., Banaschewski, T., Banaschewski, T. J., Bau, C., Biederman, J., Mortensen, P. B., Børglum, A., Buitelaar, J. K., Casas, M., Charach, A., Cormand, B., Crosbie, J., Dalsgaard, S., Daly, M. J., Demontis, D., Dempfle, A., Doyle, A. E., Ebstein, R. P., Elia, J., Faraone, S. V., Faraone, S. V., Föcker, M., Franke, B., Freitag, C., Gelernter, J., Gill, M., Grevet, E., Haavik, J., Hakonarson, H., Hawi, Z., Hebebrand, J., Herpertz-Dahlmann, B., Hervas, A., Hinney, A., Hohmann, S., Holmans, P., Hutz, M., Ickowitz, A., Johansson, S., Kent, L., Kittel-Schneider, S., Kranzler, H., Kuntsi, J., Lambregts-Rommelse, N., Langley, K., Lehmkuhl, G., Lesch, K. P., Loo, S. K., Martin, J., McGough, J. J., Medland, S. E., Meyer, J., Mick, E., Middleton, F., Miranda, A., Mulas, F., Mulligan, A., Neale, B. M., Nelson, S. F., Nguyen, T. T., O'Donovan,

- M. C., Oades, R. D., Owen, M. J., Palmason, H., Ramos-Quiroga, J. A., Reif, A., Renner, T. J., Rhode, L., Ribasés, M., Rietschel, M., Ripke, S., Rivero, O., Roeyers, H., Romanos, M., Romanos, J., Mota, N. R., Rothenberger, A., Sánchez-Mora, C., Schachar, R., Schäfer, H., Scherag, A., Schimmelmann, B. G., Sergeant, J., Sinzig, J., Smalley, S. L., Sonuga-Barke, E. J. S., Steinhausen, H. C., Sullivan, P. F., Thapar, A., Thompsom, M., Todorov, A., Waldman, I., Walitza, S., Walters, R., Wang, Y., Warnke, A., Williams, N., Witt, S. H., Yang, L., Zayats, T., Zhang-James, Y., Agerbo, E., Als, T. D., Bækved-Hansen, M., Belliveau, R., Børglum, A. D., Bybjerg-Grauholm, J., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Daly, M. J., Demontis, D., Dumont, A., Goldstein, J., Grove, J., Hansen, C. S., Hauberg, M. E., Hollegaard, M. V., Hougaard, D. M., Howrigan, D. P., Huang, H., Maller, J., Martin, A. R., Martin, J., Mattheisen, M., Moran, J., Mors, O., Mortensen, P. B., Neale, B. M., Nordentoft, M., Pallesen, J., Palmer, D. S., Pedersen, C. B., Pedersen, M. G., Poterba, T., Poulsen, J. B., Ripke, S., Robinson, E. B., Satterstrom, F. K., Stevens, C., Turley, P., Walters, R. K., Werge, T., Werge, T., Mortensen, P. B., Pedersen, M. G., Mors, O., Nordentoft, M., Hougaard, D. M., Bybjerg-Grauholm, J., Wray, N. R., Franke, B., Faraone, S. V., O'Donovan, M. C., Thapar, A., Børglum, A. D. and Neale, B. M. (2018) 'A Genetic Investigation of Sex Bias in the Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder', *Biological Psychiatry*. editor & translator. Elsevier USA, 83(12), pp. 1044–1053. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.11.026.
- McCarthy, G., Puce, A., Gore, J. C. and Allison, T. (1997) 'Face-specific processing in the human fusiform gyrus', *Journal of Cognitive Neuroscience*. editor & translator. MIT Press Journals, 9(5), pp. 605–610. doi: 10.1162/jocn.1997.9.5.605.
- McGugin, R. W. and Gauthier, I. (2016) 'The reliability of individual differences in face-selective responses in the fusiform gyrus and their relation to face recognition ability', *Brain Imaging and Behavior*. editor & translator. Springer New York LLC, 10(3), pp. 707–718. doi: 10.1007/s11682-015-9467-4.
- Mitchell, J. P., Heatherton, T. F. and Macrae, C. N. (2002) 'Distinct neural systems subserve person and object knowledge', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. editor & translator, 99(23), pp. 15238–15243. doi: 10.1073/pnas.232395699.
- Müller, V. I., Höhner, Y. and Eickhoff, S. B. (2018) 'Influence of task instructions and stimuli on the neural network of face processing: An ALE meta-analysis', *Cortex*. editor & translator. Masson SpA, 103, pp. 240–255. doi: 10.1016/j.cortex.2018.03.011.
- Mur, M., Bandettini, P. A. and Kriegeskorte, N. (2009) 'Revealing representational content with pattern-information fMRI - An introductory guide', *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. editor & translator, 4(1), pp. 101–109. doi: 10.1093/scan/nsn044.
- Muukkonen, I., Ölander, K., Numminen, J. and Salmela, V. R. (2020) 'Spatio-temporal dynamics of face perception', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 209. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116531.

- Nichols, T., Brett, M., Andersson, J., Wager, T. and Poline, J. B. (2005) 'Valid conjunction inference with the minimum statistic', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 25(3), pp. 653–660. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.005.
- Nijmeijer, J. S., Minderaa, R. B., Buitelaar, J. K., Mulligan, A., Hartman, C. A. and Hoekstra, P. J. (2008) 'Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning', *Clinical Psychology Review*. editor & translator, pp. 692–708. doi: 10.1016/j.cpr.2007.10.003.
- Oldfield, R. C. (1971) 'The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory', *Neuropsychologia*. editor & translator, 9(1), pp. 97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4.
- Palladino, V. S., McNeill, R., Reif, A. and Kittel-Schneider, S. (2019) 'Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder', *Psychiatric genetics*. editor & translator. NLM (Medline), pp. 63–78. doi: 10.1097/YPG.0000000000000220.
- Passarotti, A. M., Sweeney, J. A. and Pavuluri, M. N. (2010) 'Emotion processing influences working memory circuits in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder', *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. editor & translator. NIH Public Access, 49(10), pp. 1064–1080. doi: 10.1016/j.jaac.2010.07.009.
- Peelen, M. V., Atkinson, A. P. and Vuilleumier, P. (2010) 'Supramodal representations of perceived emotions in the human brain', *Journal of Neuroscience*. editor & translator. Society for Neuroscience, 30(30), pp. 10127–10134. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2161-10.2010.
- Peelen, M. V. and Downing, P. E. (2005) 'Within-subject reproducibility of category-specific visual activation with functional MRI', *Human Brain Mapping*. editor & translator, 25(4), pp. 402–408. doi: 10.1002/hbm.20116.
- Pereira, J. A., Sepulveda, P., Rana, M., Montalba, C., Tejos, C., Torres, R., Sitaram, R. and Ruiz, S. (2019) 'Self-Regulation of the Fusiform Face Area in Autism Spectrum: A Feasibility Study With Real-Time fMRI Neurofeedback', *Frontiers in Human Neuroscience*. editor & translator. Frontiers Media S.A., 13, p. 446. doi: 10.3389/fnhum.2019.00446.
- Pernet, C. R., McAleer, P., Latinus, M., Gorgolewski, K. J., Charest, I., Bestelmeyer, P. E. G., Watson, R. H., Fleming, D., Crabbe, F., Valdes-Sosa, M. and Belin, P. (2015) 'The human voice areas: Spatial organization and inter-individual variability in temporal and extra-temporal cortices', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 119, pp. 164–174. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.050.
- Perrachione, T. K. and Ghosh, S. S. (2013) 'Optimized design and analysis of sparse-sampling fMRI experiments', *Frontiers in Neuroscience*. editor & translator. Frontiers Media SA, 7(7 APR). doi: 10.3389/fnins.2013.00055.
- Perrodin, C., Kayser, C., Abel, T. J., Logothetis, N. K. and Petkov, C. I. (2015) 'Who is That? Brain Networks and Mechanisms for Identifying Individuals', *Trends in Cognitive Sciences*. editor & translator. Elsevier Ltd, pp. 783–796. doi: 10.1016/j.tics.2015.09.002.

- Pinsk, M. A., Arcaro, M., Weiner, K. S., Kalkus, J. F., Inati, S. J., Gross, C. G. and Kastner, S. (2009) 'Neural Representations of Faces and Body Parts in Macaque and Human Cortex: A Comparative fMRI Study', *Journal of Neurophysiology*. editor & translator, 101(5), p. 2581. doi: 10.1152/jn.91198.2008.
- Pitcher, D., Dilks, D. D., Saxe, R. R., Triantafyllou, C. and Kanwisher, N. (2011) 'Differential selectivity for dynamic versus static information in face-selective cortical regions', *NeuroImage*. editor & translator, 56(4), pp. 2356–2363. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.067.
- Pitcher, D., Walsh, V. and Duchaine, B. (2011) 'The role of the occipital face area in the cortical face perception network', *Experimental Brain Research*. editor & translator, pp. 481–493. doi: 10.1007/s00221-011-2579-1.
- Poldrack, R. A. (2007) 'Region of interest analysis for fMRI', *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. editor & translator. Narnia, 2(1), pp. 67–70. doi: 10.1093/scan/nsm006.
- Posner, J., Nagel, B. J., Maia, T. V., Mechling, A., Oh, M., Wang, Z. and Peterson, B. S. (2011) 'Abnormal amygdalar activation and connectivity in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder', *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. editor & translator. Elsevier Inc., 50(8), pp. 828–37.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2011.05.010.
- Posner, J., Polanczyk, G. V and Sonuga-Barke, E. (2020) 'Attention-deficit hyperactivity disorder.', *Lancet (London, England)*. editor & translator, 395(10222), pp. 450–462. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33004-1.
- Raichle, M. E. (2015) 'The Brain's Default Mode Network', *Annual Review of Neuroscience*. editor & translator. Annual Reviews, 38(1), pp. 433–447. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030.
- Rapcsak, S. Z. (2019) 'Face Recognition', *Current Neurology and Neuroscience Reports*. editor & translator. Current Medicine Group LLC 1, p. 41. doi: 10.1007/s11910-019-0960-9.
- Rappport, L. J., Friedman, S. R., Tzelepis, A., Van Voorhis, A. and Friedman, S. L. (2002) 'Experienced emotion and affect recognition in adult attention-deficit hyperactivity disorder.', *Neuropsychology*. editor & translator, 16(1), pp. 102–10. doi: 10.1037//0894-4105.16.1.102.
- Reif, A., Nguyen, T. T., Weissflog, L., Jacob, C. P., Romanos, M., Renner, T. J., Buttenschon, H. N., Kittel-Schneider, S., Gessner, A., Weber, H., Neuner, M., Gross-Lesch, S., Zamzow, K., Kreiker, S., Walitza, S., Meyer, J., Freitag, C. M., Bosch, R., Casas, M., Gomez, N., Ribases, M., Bayes, M., Buitelaar, J. K., Kiemeneij, L. A. L. M., Kooij, J. J. S., Kan, C. C., Hoogman, M., Johansson, S., Jacobsen, K. K., Knappskog, P. M., Fasmer, O. B., Asherson, P., Warnke, A., Grabe, H.-J., Mahler, J., Teumer, A., Volzke, H., Mors, O. N., Schafer, H., Ramos-Quiroga, J. A., Cormand, B., Haavik, J., Franke, B. and Lesch, K.-P. (2011) 'DIRAS2 is associated with adult ADHD, related traits, and co-morbid disorders.[Erratum appears in Neuropsychopharmacology. 2012 Mar;37(4):1076]', *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. editor & translator.

- Nature Publishing Group, pp. 2318–2327. doi: 10.1038/npp.2011.120.
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Weijers, H. G., Trott, G. E., Wender, P. H. and Rössler, M. (2002) 'Wender Utah rating scale (WURS-k): Die deutsche kurzform zur retrospektiven erfassung des hyperkinetischen syndroms bei erwachsenen', *Nervenarzt*. editor & translator, 73(9), pp. 830–838. doi: 10.1007/s00115-001-1215-x.
- Romanos, M., Freitag, C., Jacob, C., Craig, D. W., Dempfle, A., Nguyen, T. T., Halperin, R., Walitza, S., Renner, T. J., Seitz, C., Romanos, J., Palmason, H., Reif, A., Heine, M., Windemuth-Kieselbach, C., Vogler, C., Sigmund, J., Warnke, A., Schäfer, H., Meyer, J., Stephan, D. A. and Lesch, K. P. (2008) 'Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: Novel loci at 5q13.1 and 14q12', *Molecular Psychiatry*. editor & translator, 13(5), pp. 522–530. doi: 10.1038/mp.2008.12.
- Rosenke, M., Weiner, K. S., Barnett, M. A., Zilles, K., Amunts, K., Goebel, R. and Grill-Spector, K. (2018) 'A cross-validated cytoarchitectonic atlas of the human ventral visual stream', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 170, pp. 257–270. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.02.040.
- Rösler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Thome, J., Supprian, T., Nissen, T., Stieglitz, R.-D., Blocher, D., Hengesach, G. and Trott, G. E. (2005) 'Tools for the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults.', *Der Nervenarzt*. editor & translator, 76(1), pp. 129–130. doi: 10.1007/s00115-004-1848-7.
- Rossion, B. (2008) 'Constraining the cortical face network by neuroimaging studies of acquired prosopagnosia', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., pp. 423–426. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.10.047.
- Rossion, B., Hanseeuw, B. and Dricot, L. (2012) 'Defining face perception areas in the human brain: A large-scale factorial fMRI face localizer analysis', *Brain and Cognition*. editor & translator, 79(2), pp. 138–157. doi: 10.1016/j.bandc.2012.01.001.
- Rubia, K. (2018) 'Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation.', *Frontiers in human neuroscience*. editor & translator, 12, p. 100. doi: 10.3389/fnhum.2018.00100.
- Sabatinelli, D., Fortune, E. E., Li, Q., Siddiqui, A., Krafft, C., Oliver, W. T., Beck, S. and Jeffries, J. (2011) 'Emotional perception: Meta-analyses of face and natural scene processing', *NeuroImage*. editor & translator, pp. 2524–2533. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.011.
- Sahib, A. K., Mathiak, K., Erb, M., Elshahabi, A., Klamer, S., Scheffler, K., Focke, N. K. and Ethofer, T. (2016) 'Effect of temporal resolution and serial autocorrelations in event-related functional MRI', *Magnetic Resonance in Medicine*. editor & translator. John Wiley and Sons Inc., 76(6), pp. 1805–1813. doi: 10.1002/mrm.26073.
- Saxe, R., Brett, M. and Kanwisher, N. (2006) 'Divide and conquer: A defense of functional localizers', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., pp. 1088–1096. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.062.

- Saxe, R. and Kanwisher, N. (2003) 'People thinking about thinking people: The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind"', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 19(4), pp. 1835–1842. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00230-1.
- Schiltz, C., Dricot, L., Goebel, R. and Rossion, B. (2010) 'Holistic perception of individual faces in the right middle fusiform gyrus as evidenced by the composite face illusion', *Journal of Vision*. editor & translator, 10(2), pp. 1–16. doi: 10.1167/10.2.25.
- Schirmer, A. (2018) 'Is the voice an auditory face? An ALE meta-analysis comparing vocal and facial emotion processing.', *Social cognitive and affective neuroscience*. editor & translator, 13(1), pp. 1–13. doi: 10.1093/scan/nsx142.
- Schlipf, S., Batra, A., Walter, G., Zeep, C., Wildgruber, D., Fallgatter, A. and Ethofer, T. (2013) 'Judgment of emotional information expressed by prosody and semantics in patients with unipolar depression', *Frontiers in Psychology*. editor & translator, 4(JUL), p. 461. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00461.
- Schobert, A.-K., Corradi-Dell'Acqua, C., Frühholz, S., van der Zwaag, W. and Vuilleumier, P. (2018) 'Functional organization of face processing in the human superior temporal sulcus: a 7T high-resolution fMRI study.', *Social cognitive and affective neuroscience*. editor & translator, 13(1), pp. 102–113. doi: 10.1093/scan/nsx119.
- Schönenberg, M., Schneidt, A., Wiedemann, E. and Jusyte, A. (2019) 'Processing of Dynamic Affective Information in Adults With ADHD.', *Journal of attention disorders*. editor & translator, 23(1), pp. 32–39. doi: 10.1177/1087054715577992.
- Schwarz, L., Kreifelts, B., Wildgruber, D., Erb, M., Scheffler, K. and Ethofer, T. (2019) 'Properties of face localizer activations and their application in functional magnetic resonance imaging (fMRI) fingerprinting', *PLoS ONE*. editor & translator. Public Library of Science, 14(4). doi: 10.1371/journal.pone.0214997.
- Scott, T. L., Gallée, J. and Fedorenko, E. (2017) 'A new fun and robust version of an fMRI localizer for the frontotemporal language system', *Cognitive Neuroscience*. editor & translator. Psychology Press Ltd, 8(3), pp. 167–176. doi: 10.1080/17588928.2016.1201466.
- Sereno, M. I., Dale, A. M., Reppas, J. B., Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Brady, T. J., Rosen, B. R. and Tootell, R. B. H. (1995) 'Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging', *Science*. editor & translator, 268(5212), pp. 889–893. doi: 10.1126/science.7754376.
- Seshadri, S., de Stefano, A. L., Au, R., Massaro, J. M., Beiser, A. S., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., D'Agostino, R. B., de Carli, C., Atwood, L. D. and Wolf, P. A. (2007) 'Genetic correlates of brain aging on MRI and cognitive test measures: A genome-wide association and linkage analysis in the framingham study', *BMC Medical Genetics*. editor & translator, 8(SUPPL. 1), p. S15. doi: 10.1186/1471-2350-8-S1-S15.
- Seydell-Greenwald, A., Chambers, C. E., Ferrara, K. and Newport, E. L. (2020) 'What you say versus how you say it: Comparing sentence

- comprehension and emotional prosody processing using fMRI', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 209, p. 116509. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116509.
- Shao, H., Weng, X. and He, S. (2017) 'Functional organization of the face-sensitive areas in human occipital-temporal cortex', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 157, pp. 129–143. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.05.061.
- Sinzig, J., Morsch, D. and Lehmkuhl, G. (2008) 'Do hyperactivity, impulsivity and inattention have an impact on the ability of facial affect recognition in children with autism and ADHD?', *European Child and Adolescent Psychiatry*. editor & translator, 17(2), pp. 63–72. doi: 10.1007/s00787-007-0637-9.
- Skirrow, C. and Asherson, P. (2013) 'Emotional lability, comorbidity and impairment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder', *Journal of Affective Disorders*. editor & translator, 147(1–3), pp. 80–86. doi: 10.1016/j.jad.2012.10.011.
- Spiridon, M., Fischl, B. and Kanwisher, N. (2006) 'Location and Spatial Profile of Category-Specific Regions in Human Extrastriate Cortex', *Human Brain Mapping*. editor & translator, 27(1), p. 77. doi: 10.1002/hbm.20169.
- Stevens, J. S. and Hamann, S. (2012) 'Sex differences in brain activation to emotional stimuli: A meta-analysis of neuroimaging studies', *Neuropsychologia*. editor & translator, 50(7), pp. 1578–1593. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.011.
- Stevens, W. D., Kravitz, D. J., Peng, C. S., Tessler, M. H. and Martin, A. (2017) 'Privileged functional connectivity between the visual word form area and the language system', *Journal of Neuroscience*. editor & translator. Society for Neuroscience, 37(21), pp. 5288–5297. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0138-17.2017.
- Stoppelman, N., Harpaz, T. and Ben-Shachar, M. (2013) 'Do not throw out the baby with the bath water: Choosing an effective baseline for a functional localizer of speech processing', *Brain and Behavior*. editor & translator, 3(3), pp. 211–222. doi: 10.1002/brb3.129.
- Sutton, M. N., Yang, H., Huang, G. Y., Fu, C., Pontikos, M., Wang, Y., Mao, W., Pang, L., Yang, M., Liu, J., Parker-Thornburg, J., Lu, Z. and Bast, R. C. (2018) 'RAS-related GTPases DIRAS1 and DIRAS2 induce autophagic cancer cell death and are required for autophagy in murine ovarian cancer cells.', *Autophagy*. editor & translator. Taylor and Francis Inc., 14(4), pp. 637–653. doi: 10.1080/15548627.2018.1427022.
- Taylor, M. J., Mills, T. and Pang, E. W. (2011) 'The development of face recognition; Hippocampal and frontal lobe contributions determined with MEG', *Brain Topography*. editor & translator. Springer, 24(3–4), pp. 261–270. doi: 10.1007/s10548-011-0192-z.
- Thirion, B., Varoquaux, G., Dohmatob, E. and Poline, J. B. (2014) 'Which fMRI clustering gives good brain parcellations?', *Frontiers in Neuroscience*. editor & translator. Frontiers Research Foundation, 8(8 JUL), p. 167. doi: 10.3389/fnins.2014.00167.
- Tobyne, S. M., Somers, D. C., Brissenden, J. A., Michalka, S. W., Noyce, A. L. and Osher, D. E. (2018) 'Prediction of individualized task activation in

- sensory modality-selective frontal cortex with “connectome fingerprinting”, *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 183, pp. 173–185. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.08.007.
- Tootell, R. B. H., Reppas, J. B., Dale, A. M., Look, R. B., Sereno, M. I., Malach, R., Brady, T. J. and Rosen, B. R. (1995) ‘Visual motion aftereffect in human cortical area MT revealed by functional magnetic resonance imaging’, *Nature*. editor & translator. Nature Publishing Group, pp. 139–141. doi: 10.1038/375139a0.
- Tournier, J. D., Mori, S. and Leemans, A. (2011) ‘Diffusion tensor imaging and beyond’, *Magnetic Resonance in Medicine*. editor & translator. NIH Public Access, pp. 1532–1556. doi: 10.1002/mrm.22924.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. and Joliot, M. (2002) ‘Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain’, *NeuroImage*. editor & translator, 15(1), pp. 273–289. doi: 10.1006/nimg.2001.0978.
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J. and Dolan, R. J. (2001) ‘Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: An event-related fMRI study’, *Neuron*. editor & translator. Cell Press, 30(3), pp. 829–841. doi: 10.1016/S0896-6273(01)00328-2.
- Vuilleumier, P. and Pourtois, G. (2007) ‘Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging’, *Neuropsychologia*. editor & translator, 45(1), pp. 174–194. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.003.
- Vuilleumier, P., Richardson, M. P., Armony, J. L., Driver, J. and Dolan, R. J. (2004) ‘Distant influences of amygdala lesion on visual cortical activation during emotional face processing’, *Nature Neuroscience*. editor & translator. Nature Publishing Group, 7(11), pp. 1271–1278. doi: 10.1038/nn1341.
- Wagner, H. L. (1993) ‘On measuring performance in category judgment studies of nonverbal behavior’, *Journal of Nonverbal Behavior*. editor & translator. Kluwer Academic Publishers-Human Sciences Press, 17(1), pp. 3–28. doi: 10.1007/BF00987006.
- Waller, L., Walter, H., Kruschwitz, J. D., Reuter, L., Müller, S., Erk, S. and Veer, I. M. (2017) ‘Evaluating the replicability, specificity, and generalizability of connectome fingerprints’, *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 158, pp. 371–377. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.016.
- Wang, X., Zhen, Z., Song, Y., Huang, L., Kong, X. and Liu, J. (2016) ‘The hierarchical structure of the face network revealed by its functional connectivity pattern’, *Journal of Neuroscience*. editor & translator. Society for Neuroscience, 36(3), pp. 890–900. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2789-15.2016.
- Weiner, K. S., Barnett, M. A., Witthoft, N., Golarai, G., Stigliani, A., Kay, K. N., Gomez, J., Natu, V. S., Amunts, K., Zilles, K. and Grill-Spector, K. (2018) ‘Defining the most probable location of the parahippocampal place area using cortex-based alignment and cross-validation’, *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 170, pp. 373–384. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.04.040.

- Weiner, K. S. and Grill-Spector, K. (2012) 'The improbable simplicity of the fusiform face area', *Trends in Cognitive Sciences*. editor & translator, pp. 251–254. doi: 10.1016/j.tics.2012.03.003.
- Weiner, K. S. and Grill-Spector, K. (2013) 'Neural representations of faces and limbs neighbor in human high-level visual cortex: Evidence for a new organization principle', *Psychological Research*. editor & translator. Springer-Verlag, pp. 74–97. doi: 10.1007/s00426-011-0392-x.
- Wennerberg, K., Rossman, K. L. and Der, C. J. (2005) 'The Ras superfamily at a glance.', *Journal of cell science*. editor & translator, 118(Pt 5), pp. 843–6. doi: 10.1242/jcs.01660.
- Williams, L. M., Hermens, D. F., Palmer, D., Kohn, M., Clarke, S., Keage, H., Clark, C. R. and Gordon, E. (2008) 'Misinterpreting Emotional Expressions in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence for a Neural Marker and Stimulant Effects', *Biological Psychiatry*. editor & translator, 63(10), pp. 917–926. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.11.022.
- Wingenbach, T. S. H., Ashwin, C. and Brosnan, M. (2018) 'Sex differences in facial emotion recognition across varying expression intensity levels from videos', *PLoS ONE*. editor & translator. Public Library of Science, 13(1), p. e0190634. doi: 10.1371/journal.pone.0190634.
- De Winter, F. L., Zhu, Q., Van den Stock, J., Nelissen, K., Peeters, R., de Gelder, B., Vanduffel, W. and Vandenbulcke, M. (2015) 'Lateralization for dynamic facial expressions in human superior temporal sulcus', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 106, pp. 340–352. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.11.020.
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. and Zaudig, M. (1997) 'SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I'. editor & translator. Hogrefe.
- Witteman, J., Van Heuven, V. J. P. and Schiller, N. O. (2012) 'Hearing feelings: A quantitative meta-analysis on the neuroimaging literature of emotional prosody perception', *Neuropsychologia*. editor & translator, 50(12), pp. 2752–2763. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.026.
- Yoo, K., Rosenberg, M. D., Noble, S., Scheinost, D., Constable, R. T. and Chun, M. M. (2019) 'Multivariate approaches improve the reliability and validity of functional connectivity and prediction of individual behaviors', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 197, pp. 212–223. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.04.060.
- Young, L. and Saxe, R. (2009) 'An fMRI investigation of spontaneous mental state inference for moral judgment', *Journal of Cognitive Neuroscience*. editor & translator, 21(7), pp. 1396–1405. doi: 10.1162/jocn.2009.21137.
- Zachariou, V., Safiullah, Z. N. and Ungerleider, L. G. (2017) 'The fusiform and occipital face areas can process a nonface category equivalently to faces', *Journal of Cognitive Neuroscience*. editor & translator. MIT Press Journals, 30(10), pp. 1499–1516. doi: 10.1162/jocn_a_01288.
- Zhen, Z., Fang, H. and Liu, J. (2013) 'The Hierarchical Brain Network for Face Recognition', *PLoS ONE*. editor & translator. Public Library of Science, 8(3), p. e59886. doi: 10.1371/journal.pone.0059886.

- Zhen, Z., Yang, Z., Huang, L., Kong, X. zhen, Wang, X., Dang, X., Huang, Y., Song, Y. and Liu, J. (2015) 'Quantifying interindividual variability and asymmetry of face-selective regions: A probabilistic functional atlas', *NeuroImage*. editor & translator. Academic Press Inc., 113, pp. 13–25. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.010.
- Van Der Zwaag, W., Da Costa, S. E., Zürcher, N. R., Adams, R. B. and Hadjikhani, N. (2012) 'A 7 tesla fMRI study of amygdala responses to fearful faces', *Brain Topography*. editor & translator, 25(2), pp. 125–128. doi: 10.1007/s10548-012-0219-0.

8 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen in Kooperation mit der Abteilung Biomedizinische Magnetresonanz der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med Thomas Ethofer durchgeführt.

Die Konzeption von Experiment 1 erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med Thomas Ethofer und PD Dr. med. Benjamin Leonhard Kreifelts. Die Konzeption von Experiment 2 erfolgte durch Prof. Dr. med Thomas Ethofer, Prof. Dr. med Andreas Joachim Fallgatter und Jun.-Prof. Dr. rer. nat. Vanessa Nieratschker.

Experiment 1, „Gruppe 5x5“, wurde von mir mit Unterstützung durch M. Sc. Edyta Charyasz-Leks und Dr. rer. nat Michael Erb durchgeführt. Experiment 1, „Gruppe 80x1“, sind zur erneuten Auswertung durch Prof. Dr. med Thomas Ethofer und PD Dr. med. Benjamin Leonhard Kreifelts überlassene fMRT-Rohdatensätze aus früheren Studien, wie im Haupttext zitiert (Ethofer *et al.*, 2013; Kreifelts *et al.*, 2013; Brück *et al.*, 2014; Hoffmann *et al.*, 2016). Experiment 2 wurde von mir eigenständig durchgeführt, mit Ausnahme der genetischen Analyse, welche von M. Sc. Mara Thomas durchgeführt wurde.

Die statistische Auswertung aller Experimente erfolgte eigenständig durch mich. Bei der Software-Programmierung für die Auswertung von Experiment 1 wurde ich von Dr. rer. nat Michael Erb, Dipl.-Phys. Bernd Kardatzki, PD Dr. med Benjamin Leonhard Kreifelts und Prof. Dr. med Thomas Ethofer unterstützt.

Grafiken 1-4 sind aus dem Artikel “Properties of face localizer activations and their application in functional magnetic resonance (fMRI) fingerprinting”, erschienen in PLOS ONE (Schwarz *et al.*, 2019), übersetzt und übernommen, für den ich sie selbstständig erstellt hatte, mit Ausnahme von Grafik 3, welche ich gemeinsam mit Prof. Dr. med Thomas Ethofer erstellt habe. Ebenso sind die Darstellung der Methoden und Ergebnisse von Experiment 1 sowie Teile der Diskussion von Experiment 1 aus Schwarz *et al.*, 2019, wörtlich übersetzt bzw.

sinngemäß übernommen, für welchen Artikel ich sie selbstständig verfasst hatte. Die entsprechenden Passagen sind zu Beginn der Kapitel angekündigt und mit Anführungszeichen und Quelle versehen. Hier nicht übernommene Teile von Schwarz et al., 2019, wurden von mir gemeinsam mit Koautor Prof. Dr. med Thomas Ethofer verfasst. Die übrigen Koautoren unterstützten bei der Software-Programmierung (PD Dr. med Benjamin Leonhard Kreifelts, Dr. rer nat Michael Erb, Prof. Dr. med Thomas Ethofer), durch Überlassung von fMRT-Rohdatensätzen für „Gruppe 80x1“ (Prof. Dr. med Thomas Ethofer, PD Dr. med. Benjamin Leonhard Kreifelts), zur Verfügung Stellen des MRT-Geräts und Hardware zur Auswertung (Prof. Dr. phil Klaus Scheffler) sowie Korrektur des Manuskripts (alle vorgenannten sowie Prof. Dr. med Dirk Wildgruber) von Schwarz et al., 2019.

Im Rahmen dieser Dissertation für Experiment 2 durch mich erhobene Daten wurden von Kolleg(inn)en meiner Arbeitsgruppe und mir in der nach Einreichen dieser Dissertation erschienenen Publikation *Zuberer A., Schwarz L., Kreifelts B., Wildgruber D., Erb M., Fallgatter A., Scheffler K. & Ethofer T.: Neural basis of impaired emotion recognition in adult attention deficit hyperactivity disorder, Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.11.013>* verwendet. Jedoch sind die dort eingeschlossenen Teilnehmer sowie die genaue Auswertung, ebenso wie dementsprechend auch die Ergebnisse der dort berichteten Untersuchung, nicht deckungsgleich mit Experiment 2 in dieser Dissertation.

Prof. Dr. med Thomas Ethofer korrigierte das Manuskript. Ich versichere, das Manuskript, ebenso wie die Passagen von Schwarz et al., 2019, welche in diesem Manuskript wörtlich übersetzt oder sinngemäß übernommen wurden, selbstständig verfasst, die Literaturrecherche selbst durchgeführt und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Stuttgart, den 29.06.2021

Lena Schwarz

9 VERÖFFENTLICHUNGEN

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Schwarz L, Kreifelts B, Wildgruber D, Erb M, Scheffler K, Ethofer T (2019) Properties of face localizer activations and their application in functional magnetic resonance imaging (fMRI) fingerprinting. PLoS ONE 14(4): e0214997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214997>

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zuerst Prof. Thomas Ethofer für die Betreuung dieser Arbeit, für die Einführung in die Neurowissenschaft und in die Psychiatrie, ohne die ich vielleicht nicht Psychiaterin geworden wäre und ganz sicher nie Hawaii gesehen hätte. Er gilt weiterhin Dr. Michael Erb dafür, mir bis oft spätabends fMRT-Auswertung beigebracht zu haben, und Bernd Kardatzki dafür, bei technischen Problemen jederzeit eine offene Tür gehabt zu haben. Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinen Scanpartner(inne)n Dr. Oliver Krüger, Dr. Carmen Malaval, Edyta Charyasz-Leks, Dr. Michael Erb, Dr. Ashish Sahib, Dr. Joana Loureiro, Katrin Kutscheidt, Dr. Katharina Koch, Sophia Stegmaier und Lydia Weber, sowie den 167 aus Datenschutzgründen hier nicht namentlich genannten Menschen, welche sich für diese Dissertation „in die Röhre“ legen ließen und ohne all die es keine einzige Messung gegeben hätte.

Prof. Klaus Scheffler und Prof. Andreas Fallgatter danke ich dafür, dass ich auf so unkomplizierte Weise zur Versuchsdurchführung und -auswertung die Einrichtungen der Biomedizinischen Magnetresonanz und der Psychiatrischen Universitätsklinik nutzen durfte. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Förderung, mit der die in dieser Dissertation berichteten Studien finanziert wurden. Weiterhin möchte ich mich bei PD Dr. Benjamin Kreifelts und Prof. Thomas Ethofer für die Überlassung der Rohdaten für „Gruppe 80x1“ bedanken.

Tief dankbar bin ich meinem Lebensgefährten Sebastian Obermeyer und meinem Vater Gerold Schwarz dafür, dass sie mich niemals hätten aufgeben lassen, sowie meiner Mutter Gabriele Schwarz für die Rechtschreibungs- und Verständlichkeitsprüfung des Manuskripts.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Tritill entschuldigen und bei Kilian, die oft auf mich verzichten mussten, während ich „das Buch“ geschrieben habe – aber nun ist es fertig!