

Aus der Klinik für Neurologie  
Direktorin: Prof. Dr. Daniela Berg  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchung zur Rolle fronto-striataler neuronaler Netzwerke  
bei dynamischer Handlungsanpassung mittels fMRT**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Anna Baring

aus Berlin

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thilo van Eimeren  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Johann P. Kuhtz-Buschbeck  
Tag der mündlichen Prüfung: 6. Dezember 2019  
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15. August 2019

gez.: Prof. Dr. Markus Bleich  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Von der Lerntheorie zum dopaminergen Verstärkungssystem .....	1
1.2 Eigenschaften des dopaminergen Verstärkungssystems .....	2
1.2.1 Die dopaminergen Mittelhirnneurone .....	2
1.2.2 Verstärkung der synaptischen Übertragung durch Dopamin .....	3
1.2.3 Überblick über die verschiedenen Dopamin-Rezeptoren .....	4
1.2.4 Dopaminerge Projektion zum ventralen Striatum .....	4
1.2.5 Phasische und tonische Dopaminausschüttung .....	4
1.3 Gewohnheitsentwicklung und das frontostriatale Netzwerk .....	6
1.3.1 Allgemeiner Aufbau des frontostriatalen neuronalen Netzwerks .....	6
1.3.2 Der präfrontale Cortex .....	8
1.3.3 Die Basalganglien .....	12
1.3.4 Das limbische System .....	15
1.4 Zentrale Hypothesen.....	15
1.5 Verwendete Methoden.....	16
1.5.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie .....	16
1.5.2 BOLD-Effekt und hämodynamische Antwortfunktion.....	17
1.5.3 Das Verhaltensparadigma .....	18
1.5.4 Vorbefunde.....	19
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
2.1 Der Two Way Iowa Gambling Task .....	20
2.1.1 Optischer Aufbau .....	20
2.1.2 Zwei Versionen: Gewinn- und Verlust-Spiele.....	20
2.1.3 Hierarchie unter den Stapeln.....	21
2.1.4 Sockel aus gleichverteilten Karten.....	21
2.1.5 Wechselnde räumliche Anordnung der Stapel bei jedem Spiel .....	22
2.1.6 Wissenszuwachs der Probanden .....	22
2.1.7 Individuelle Anpassung der Schwierigkeit .....	22
2.1.8 Zeitlicher Ablauf in den Trainingsspielen.....	24
2.1.9 Zeitlicher Ablauf im fMRT .....	25
2.2 Studienteilnehmer und Instruktionen .....	26
2.3 Bildgebende Verfahren.....	27
2.3.1 fMRT Bildakquisition .....	27
2.4 Auswertung der fMRT-Daten.....	28
2.4.1 Übersicht .....	28
2.4.2 Räumliche Vorverarbeitung der funktionellen Bilddaten .....	28
2.4.3 Statistische Auswertung .....	30
2.4.4 Statistische Schwellen .....	30
2.4.5 Einzelpersonenanalyse .....	30
2.4.6 Gruppenanalyse.....	33
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
3.1 Verhalten in den Trainingsspielen.....	34
3.2 Verhalten im fMRT .....	35
3.2.1 Lernkurve im fMRT .....	35
3.2.2 Reaktionszeit im fMRT.....	36
3.3 fMRT Ergebnisse.....	37
3.3.1 Fehler der Belohnungserwartung .....	37
3.3.2 Zeitpunkt der Resultatpräsentation .....	37
3.3.2.1 Bestrafungslernen .....	37
3.3.2.2 Belohnungslernen .....	38

3.4 Bilder und Tabellen .....	38
3.4.1 Fehler der Belohnungserwartung .....	38
3.4.2 Bestrafungslernen, Anstieg in der Anfangsphase .....	40
3.4.3 Bestrafungslernen, Anstieg in der Spätphase .....	42
3.4.4 Belohnungslernen, Anstieg in der Anfangsphase .....	43
3.4.5 Belohnungslernen, Anstieg in der Spätphase .....	44
3.4.6 Maskierte Kontraste .....	45
3.4.6.1 Maskierte Kontraste: ventrale Netzwerke .....	46
3.4.6.2 Maskierte Kontraste: dorsale Netzwerke .....	47
<b>4. Interpretation und Diskussion .....</b>	<b>48</b>
4.1 Diskussion der Methode .....	48
4.1.1 Die Stichprobe .....	48
4.1.2 Das Paradigma Two Way Iowa Gambling Task .....	48
4.1.2.1 Objektiv versus subjektiv richtige Stapelwahl .....	48
4.1.2.2 Strategie der Exploitation oder Exploration .....	49
4.1.3 Auswertung .....	50
4.1.3.1 Aufteilung des Spiels in Früh- und Spätphase .....	50
4.1.3.2 Statistische Schwellen .....	50
4.2 Diskussion der Ergebnisse .....	51
4.2.1 Diskussion der Verhaltensdaten .....	51
4.2.1.1 Lernkurven in den Trainingsspielen .....	51
4.2.1.2 Lernkurve im fMRT .....	51
4.2.1.3 Reaktionszeit im fMRT .....	51
4.2.2 Diskussion der fMRT Ergebnisse .....	52
4.2.2.1 Einordnung der primären Ergebnisse .....	52
4.2.2.2 Ventrales Striatum: Fehler der Belohnungserwartung .....	54
4.2.2.3 Precuneus .....	54
4.2.2.4 Ventrale Netzwerke: Aktivierung in der Anfangsphase beim Bestrafungs- und Belohnungslernen .....	55
4.2.2.5 Dorsale Netzwerke: Aktivierung in der Anfangsphase beim Belohnungslernen und der Spätphase beim Bestrafungslernen .....	55
4.2.2.6 Differenzielle Beteiligung ventraler und dorsaler Netzwerke im Zusammenhang mit Lernen und Gewohnheitsentwicklung .....	56
4.2.2.7 Überschneidung der neuronalen Netzwerke für Belohnung und Suchtentwicklung .....	59
4.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse / Fazit/ Ausblick .....	60
<b>5. Anhang .....</b>	<b>61</b>
5.1 Abkürzungen .....	61
5.2 Abbildungen .....	62
5.3 Tabellen .....	64
5.4 Literatur .....	65
5.5 Spielbeschreibung für die Probanden .....	72
5.6 Dank .....	74

## 1. Einleitung

### 1.1 Von der Lerntheorie zum dopaminergen Verstärkungssystem

Durch die naturwissenschaftliche Beschäftigung mit der Frage, wie Menschen und Tiere ihr Verhalten in Reaktion auf ihre Umwelt verändern, wurde die behavioristische Lerntheorie entwickelt. Sie beschreibt experimentell messbare Gesetzmäßigkeiten des Lernverhaltens und umfasst verschiedene Lernmodelle, darunter die instrumentelle Konditionierung nach Edward L. Thorndike, die klassische Konditionierung nach Iwan Pawlow, die operante Konditionierung nach Burrhus F. Skinner (Verhaltensmodifikation durch Belohnungs- oder Bestrafungsreize), sowie das Lernen am Modell (Beobachtungslernen) nach Albert Bandura.

Bei der instrumentellen Konditionierung nach Edward Lee Thorndike wird ein ursprünglich spontan auftretendes Verhalten durch positive oder negative Konsequenzen gefördert oder abgeschwächt. Thorndike setzte Hühner, Katzen und Hunde in sogenannte Rätselkäfige, aus denen sie sich selbst befreien sollten. Als Anreiz stellte er Futter für die Tiere sichtbar neben die Käfige und maß die Zeit, die sie zu ihrer Befreiung benötigten. Er beobachtete, dass die Tiere sich nach einigen Wiederholungen deutlich schneller befreien konnten. In seinem Werk „Gesetz der Wirkung“ beschrieb er 1898: *"Von allen Reaktionen in einer gegebenen Situation werden [...] jene Reaktionen, die für das Tier von Befriedigung begleitet oder gefolgt werden, stärker mit der Situation verbunden, sodass, wenn die Situation erneut eintritt, auch jene Reaktionen erneut auftreten; solche Reaktionen, die für das Tier [...] von Unbehagen begleitet oder gefolgt wurden, verlieren ihre Bindung an die Situation, sodass diese Reaktionen, wenn die Situation erneut eintritt, seltener auftreten."*

Der Verhaltensforscher Iwan Pawlow, Entdecker der klassischen Konditionierung, machte um 1905 erste Beobachtungen zu der Fähigkeit von Hunden, ein positives Ereignis anhand eines erlernten Umgebungsreizes vorherzusagen. Er beobachtete zunächst, dass der Speichelfluss seiner Hunde zunahm, wenn er ihnen Futter präsentierte. Nachdem das Futter regelmäßig nach Ertönen einer Glocke gegeben wurde, führte anschließend auch der Glockenton alleine zu einer Zunahme des Speichelflusses. Der Speichelfluss auf den Reiz „Futter“ ist eine angeborene, der Speichelfluss auf den Reiz „Glockenton“ eine erlernte Reaktion. Der Glockenton hat durch die Reizkoppelung an eine Belohnung eine Bedeutung bekommen, die er zuvor nicht hatte.

Erste Erkenntnisse über Gehirnbereiche, die eine Rolle beim Lernen durch Belohnung spielen, wurden durch die Forschung von James Olds und Peter Milner erlangt. Olds und Milner stellten 1954 in ihrem Experiment zur intrakraniellen Selbstreizung fest, dass Ratten Verhaltensweisen, wie zum Beispiel das Drücken eines Hebels, erlernten, wenn darauf eine elektrische Reizung verschiedener Hirnareale durch eine implantierte Elektrode erfolgte. Dieser elektrische Reiz wirkte auf das Verhalten der Ratten verstärkend, so dass sie den Hebel immer häufiger betätigten und dafür sogar andere Bedürfnisse vernachlässigten. Offenbar löste die Stimulation bestimmter Hirnregionen ein Gefühl der Belohnung aus, welches die Ratten ihr Verhalten verändern ließ (Holroyd & Coles, 2002). Besonders deutlich zeigte sich dieser Effekt bei Elektroden in den septalen Nuclei und im anterioren Cingulum. Die septalen Nuclei spielen eine wichtige Rolle beim Belohnungslernen bei Tieren, vergleichbar mit dem ventralen Striatum beim Menschen, das als zentrale Struktur für das Lernen durch Belohnung gilt.

## **1.2 Eigenschaften des dopaminergen Verstärkungssystems**

### ***1.2.1 Die dopaminergen Mittelhirnneurone***

Die Hauptquelle des Dopamins im Cortex und den meisten subkortikalen Arealen sind die Neurone der Substantia nigra pars compacta und die ventrale tegmentale Area im Mittelhirn (Björklund & Dunnett, 2007). Ihre Neurone projizieren nicht nur in das ventrale Striatum sondern in viele weitere Areale des limbischen Systems, das für Antrieb, Lernen, Gedächtnis und Emotionen zuständig ist (u.a. Hippocampus, Amygdala, Gyrus cinguli, ventromedialer präfrontaler Cortex). Das mesencephale dopaminerge System gilt deshalb als Ausgangsstruktur des Verstärkungslernens (Holroyd & Coles, 2002; Berridge & Robinson, 1998).

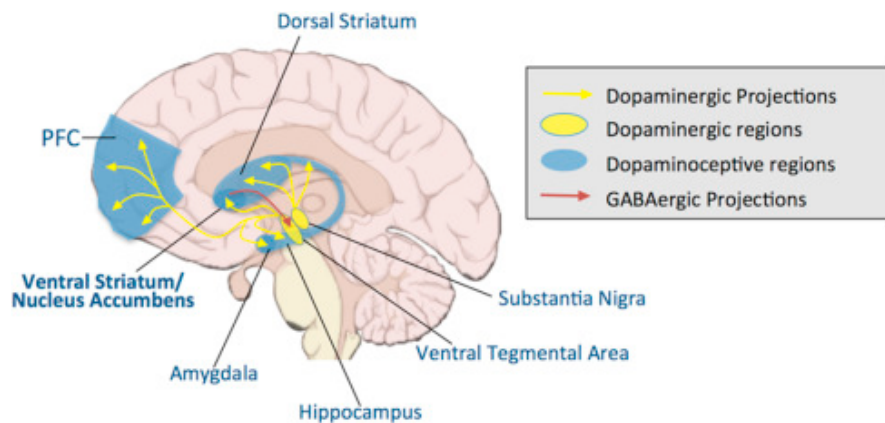


Abbildung 1: Projektion der dopaminergen Mittelhirnneurone (Telzer, 2016)

### 1.2.2 Verstärkung der synaptischen Übertragung durch Dopamin

Die Axone der dopaminergen Neurone enden im präfrontalen Cortex und den Basalganglien jeweils an einer lokalen Synapse und bilden somit eine „synaptische Triade“ (Holroyd & Coles, 2002). Der Psychologe Donald Hebb, der als Entdecker der synaptischen Plastizität gilt, beschrieb 1949 in seinem Buch *The Organization of Behaviour* „Wenn ein Axon der Zelle A [...] Zelle B erregt und wiederholt und dauerhaft zur Erzeugung von Aktionspotentialen in Zelle B beiträgt, so resultiert dies in Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen, die bewirken, dass die Effizienz von Zelle A in Bezug auf die Erzeugung eines Aktionspotentialen in B größer wird.“ Synaptische Verbindungen werden also durch intensive Nutzung stärker und effizienter. Eine Hypothese zur Wirkung von Dopamin beim Verstärkungslernen lautet, dass es die Stärke der synaptischen Verbindung zusätzlich modelliert. Wenn also Zelle A Zelle B erregt und dadurch eine Aktion ausgeführt wird, die zu einer Belohnung führt, wird Dopamin ausgeschüttet und die Verbindung zwischen den Zelle A und B wird noch zusätzlich gefestigt (Montague et al., 1996; Schultz, 1998). Hierzu passend wurde in einer Studie mittels intrakranieller Selbststimulation an Ratten gezeigt, dass das Dopamin aus der Substantia nigra zu einer Stärkung der synaptischen Übertragung aus dem Cortex ins Striatum führt. Dabei war das Ausmaß der Potenzierung an den Synapsen mit dem Lernerfolg der Ratten korreliert (Reynolds et al., 2001). Diese Form der neuronalen Plastizität, genannt Langzeitpotenzierung bzw. Langzeitdepression ist besonders im anterioren Cingulum und im ventralen Striatum ausgeprägt, beides Areale mit zentraler Bedeutung für das Verstärkungslernen.

### ***1.2.3 Überblick über die verschiedenen Dopamin-Rezeptoren***

Dopamin-Rezeptoren kommen vor allem in verschiedenen Strukturen des zentralen Nervensystems und in glatten Muskelzellen vor. Am häufigsten sind Dopamin-1(D1)- und Dopamin-2(D2)-Rezeptoren, es sind jedoch noch weitere Untergruppen bekannt. Sie unterscheiden sich durch die intrazellulären Signalwege und ihre Funktion. Alle Dopamin-Rezeptoren sind G-Protein gekoppelt. Bei den Rezeptoren der D1-Gruppe erfolgt die Signalübertragung durch ein stimulatorisches G-Protein, diese Rezeptoren wirken also aktivierend auf die Zelle. Bei der D2-Gruppe erfolgt die Signalübertragung durch über ein inhibitorisches G-Protein, dadurch wirken diese Rezeptoren hemmend auf die Zelle.

### ***1.2.4 Dopaminerge Projektion zum ventralen Striatum***

An der Steuerung motivationalen Verhaltens sind diverse Hirnregionen beteiligt, darunter der ventrale Hippocampus, zuständig für Kontextuierung und Fokussierung, die Amygdala, die emotionales Verhalten moduliert, und der präfrontale Cortex, der Handlungen und Emotionen steuert. Alle diese Strukturen haben überlappende Verbindungen zum ventralen Striatum. Dort werden ihre Impulse unter der Modulation von Dopamin verarbeitet (Grace et al., 2007). Im ventralen Striatum befinden sich D2-Rezeptoren in hoher Dichte, deren Stimulation die Erwartung einer Belohnung (*wanting*) auslöst. Das ventrale Striatum ist daher besonders an der Entstehung von Sucht und beim Lernen durch Belohnung beteiligt. Deshalb wird diese Region umgangssprachlich häufig als „Belohnungszentrum“ bezeichnet.

### ***1.2.5 Phasische und tonische Dopaminausschüttung***

Die Dopaminfreisetzung aus den Mittelhirnneuronen erfolgt auf zwei verschiedene Arten, die elektrophysiologisch als „tonisch“ und „phasisch“ bezeichnet werden (Grace, 1991; Grace et al., 2007; Fiorillo et al., 2003). Die tonische Freisetzung bewirkt ein stetiges Dopaminlevel in nachgeschalteten Strukturen. Dies betrifft vor allem die Ausschüttung in frontale Areale und ist für ihre normale Funktionsweise wie allgemeine Aufmerksamkeit, Motivation und Neugier notwendig (Schultz, 2007). Die phasische Dopaminausschüttung ist eine Sonderform, die nach bisherigen Erkenntnissen nur das Striatum betrifft. Während der phasischen Freisetzung steigern die Neurone ihre Feuerungsrate für die Dauer von 100-500ms, was zu einem plötzlichen, deutlichen Dopaminanstieg führt, der mehrere Sekunden anhält (Schultz, 1998; Schultz, 2007). Die phasische Freisetzung dient der Bewertung eines Ereignisses, ihre Höhe korreliert mit dem Wert der Belohnung. Durch die Höhe der phasischen Dopaminantwort wird sowohl eine erwartete als auch eine bereits erhaltene Belohnung bewertet. Die Feuerrate der Neurone bzw. die Intensität der phasischen



Dopaminausschüttung von der ventralen tegmentalen Area zum ventralen Striatum entspricht während der Erwartung einer Belohnung deren Wert, der sich aus Höhe und Wahrscheinlichkeit zusammensetzt (*expected value*). Nach Erhalt der Belohnung entspricht sie der Differenz zwischen erwarteter und eingetretener Belohnung, also dem Fehler der Belohnungserwartung (*reward prediction error*) (Schultz et al., 1997). Fällt die Belohnung höher aus als erwartet, führt dies zu einer starken Dopaminausschüttung, fällt sie kleiner aus, zu einer Unterbrechung. Eine Strafe führt zu einem Abfall der Dopaminausschüttung unter Normalniveau (Mirenowicz & Schultz, 1996).

Die Forschungsgruppe von Professor Wolfram Schultz in Cambridge untersuchte in den 1990'er Jahren die Feuerrate der dopaminergen Mittelhirnneurone bei Affen, während sie eine Reiz-Reaktion-Aufgabe erlernten. Die Affen sollten jedes Mal, wenn eine grüne Lampe leuchtete, einen Hebel drücken und wurden dafür belohnt. Zu Beginn des Experiments löste die Präsentation der Belohnung eine phasische Dopaminantwort aus. Diese Beobachtung passte zu der lange favorisierten Hypothese, dass Dopamin dafür zuständig ist, das Gefühl der Zufriedenheit im Moment der Belohnung zu vermitteln. Nachdem die Affen den Ablauf der Aufgabe gelernt hatten, löste allerdings nicht mehr die Präsentation der Belohnung sondern der konditionierte Stimulus (das Aufleuchten der grünen Lampe) die phasische Antwort der dopaminergen Neurone aus. Das Dopaminsignal verschiebt sich also im Lernprozess zeitlich nach vorne und erscheint bereits in dem Moment in dem die Belohnung angekündigt beziehungsweise ab dem sie erwartet wird (Ljungberg et al., 1992; Schultz et al., 1993; Schultz, 1998). Wenn hingegen nach einiger Erfahrung mit der Aufgabe die Belohnung im erwarteten Moment nicht wie gewohnt gegeben wird, reduzieren die dopaminergen Neurone ihre Aktivität (Hollermann & Schultz, 1998). Wenn den Affen ein Stimulus präsentiert wird, der eine Bestrafung ankündigt, fällt die dopaminerge Aktivität unter Normalniveau (Mirenowitz & Schultz, 1996). Die phasische Dopaminausschüttung kann also sowohl der Bewertung eines gerade erlebten als auch der Einschätzung eines kommenden Ereignisses dienen. Wird Dopamin nach Erhalt einer Belohnung ausgeschüttet, die besser war, als erwartet, dann wirkt es als *teaching signal*, das dem Verstärkungslernen dient (Schultz et al., 1997; Wise, 2005). Wird die Dopaminausschüttung durch einen Stimulus ausgelöst, der eine Belohnung ankündigt, wirkt es als Anreiz, der ein Streben nach der Belohnung auslöst (Berridge & Robinson, 1998). Durch das Dopamin wird die Wiedererkennung von Vorboten einer Belohnung und die passenden Reaktion darauf, um die Belohnung zu erhalten, gefestigt.

Das ventrale Striatum projiziert über das mediale Vorderhirnbündel in das limbische System und zum Hypothalamus. Der Hypothalamus bildet verschiedene Botenstoffe und steuert damit die vegetativen Funktionen des Körpers, wie zum Beispiel die Speichelproduktion. Diese Verbindung vom „Belohnungszentrum“ zum Körper, verbunden mit der zeitlichen Vorverlagerung der phasischen Dopaminausschüttung durch Konditionierung von Stimuli, ist womöglich das Korrelat der Beobachtung Pawlows, dass der Speichelfluss seiner Hunde nach erfolgreicher Konditionierung durch die alleinige Präsentation des Glockentons angeregt wurde.

Der Effekt von Dopamin, Verhaltensweisen zu verstärken, die zu einer Belohnung führen, bezieht sich auch auf komplexere kognitive Leistungen, wie beispielsweise die Entscheidung darüber, welche Informationen im Arbeitsgedächtnis gespeichert werden (Nystrom et al., 2000; Frank et al., 2001, Frank, 2005). Substanzen, die die phasische Dopaminausschüttung anregen, wirken ebenfalls als Verhaltensverstärker. Drogen beispielsweise intensivieren die dopaminerge Projektion von der ventralen tegmentalen Area zum ventralen Striatum in extremem Ausmaß und lösen dadurch das Verlangen nach der Droge, das *wanting* aus. Durch Verstärkung des Konsumverhaltens führen sie außerdem zu einer schnellen Gewohnheitsentwicklung.

In der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) lässt sich eine Aktivierung des ventralen Striatums nur durch positive Belohnungsinhalte nachweisen. Erwartung einer Bestrafung, deren Höhe und Wahrscheinlichkeit und der daraus folgende Fehler der Belohnungserwartung (negativer *reward prediction error*) werden in der Amygdala repräsentiert (Yacubian et al., 2006).

## **1.3 Gewohnheitsentwicklung und das frontostriatale Netzwerk**

### ***1.3.1 Allgemeiner Aufbau des frontostriatalen neuronalen Netzwerks***

Neben dem ventralen Striatum umfasst das frontostriatale Netzwerk viele weitere Areale. Es verbindet den Frontallappen der Großhirnrinde mit den Basalganglien, einer tiefer liegenden Kerngruppe. Es besteht aus einer Vielzahl von Projektionsbahnen, die von kortikalen Arealen ausgehend, das Striatum in den Basalganglien erreichen und dann über den Thalamus zurück zum Cortex gelangen. Auf diese Weise entstehen mehrere Schleifen. Ventrale Schleifen haben ihre Ursprung im präfrontalen Cortex, sind Teil des limbischen Systems und dienen der Steuerung von Antrieb, Motivation und höheren kognitiven Funktionen wie

Gedächtnisbildung, Arbeitsgedächtnis, Planung und Problemlösung. Dorsale Schleifen gehen von motorischen Arealen aus und dienen der Vorbereitung, Ausführung und Speicherung von Bewegungsabläufen.

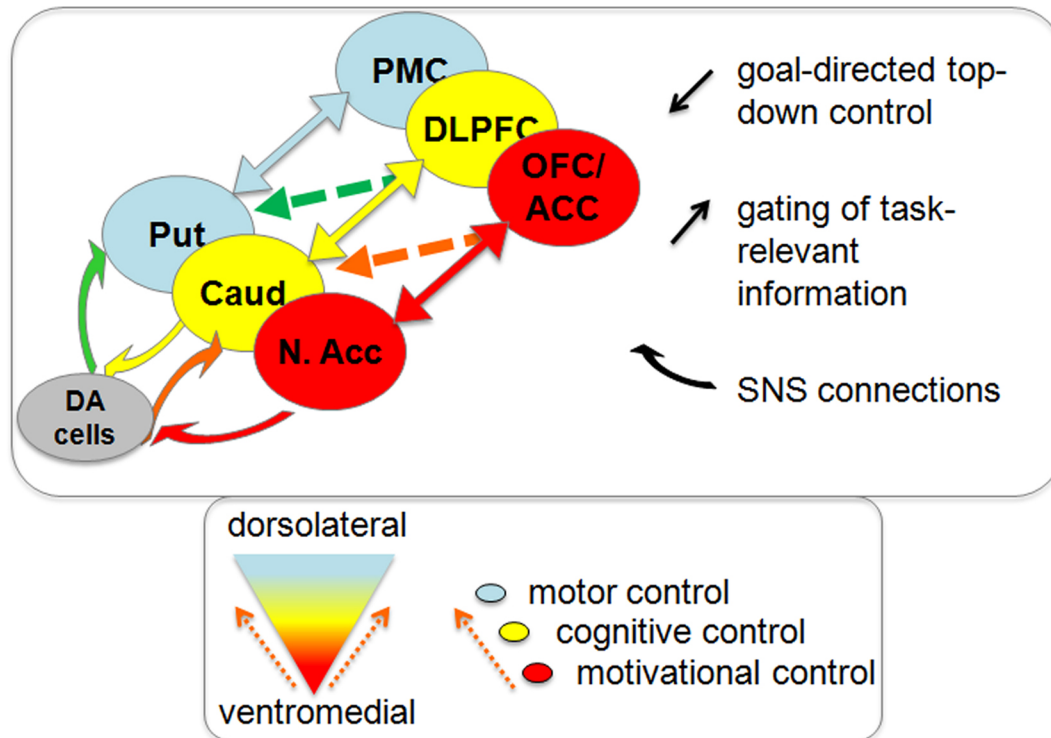


Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Schleifen des frontostriatalen Netzwerks (Aarts et al., 2011)

In jedem der nacheinander durchzogenen Kerngebiete werden die Informationen einer Schleife durch überlappende Projektion mehr miteinander integriert (Alexander et al., 1986). Die Projektionsbahnen durchziehen die beteiligten Kerngebiete in Schleifen, die wie ein Rad ins andere greifen, so dass die Informationen von ventral nach dorsal weitergeleitet werden. Der zentrale Neurotransmitter des frontostriatalen Netzwerks ist Dopamin. Dopamin beeinflusst die motivationale Verhaltensanpassung mittels seiner Ausschüttung in die verschiedenen Areale des frontostriatalen Netzwerks wie den präfrontalen Cortex (Hitchcott et al., 2007), den entorhinalen Cortex (Liu et al., 2004), den Hippocampus (Packard & White, 1991; Grecksch & Matties, 1981) und die Amygdala (Philipps et al., 2010). Dabei ist der Effekt des Dopamins von der Aufgabe des jeweiligen Areals, der dopaminergen Innervationsdichte sowie von diversen zellbiologischen Faktoren abhängig (Neve et al., 2004; Frank & Fossella 2011). Über einige wichtige Areale und ihre spezifischen Aufgaben für Entscheidungsverhalten und Handlungssteuerung soll im Folgenden ein Überblick gegeben werden.

### 1.3.2 Der präfrontale Cortex

Der präfrontale Cortex ist der vorderste Teil des Frontallappens der Großhirnrinde und liegt hinter der Stirn. Er dient exekutiven Funktionen wie Planen und Entscheiden, also der Verhaltenssteuerung eines Individuums unter Berücksichtigung der Bedingungen seiner Umwelt. Er modelliert die Aktivität des limbischen Systems um flexibles Verhalten zu ermöglichen (Grace et al., 2007).

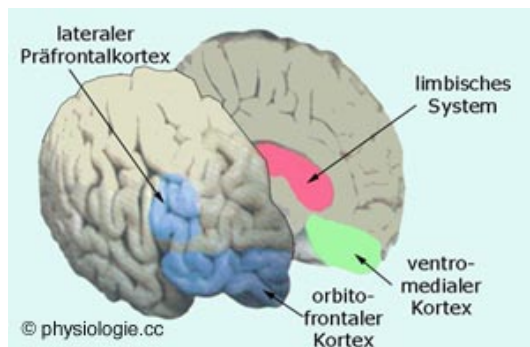


Abbildung 3: Der Präfrontale Cortex (<http://physiologie.cc/XV.8.htm>)

Im präfrontalen Cortex übernehmen funktionelle Untereinheiten teils sehr spezifische Aufgaben bei der Handlungsplanung und Verhaltenssteuerung. So ist der ventromediale präfrontale Cortex bedeutsam für die Verarbeitungen und Regulation von Emotionen, Verständnis sozialer Normen und Empathie, Verarbeitung von Risiko sowie für die Planung zielgerichteten Handelns. Personen mit einer beidseitigen Läsion des ventromedialen präfrontalen Cortex haben große Probleme, Entscheidungen zu treffen, obwohl ihre intellektuellen Fähigkeiten ansonsten intakt sind. Beim *Iowa Gambling Task*, einem Paradigma, welches zur Untersuchung von Entscheidungsverhalten und Risikobereitschaft etabliert ist, zeigen Personen mit einer Funktionsstörung des ventromedialen präfrontalen Cortex eine Vorliebe für Kartenstapel mit verlockenden Gewinnen aber Nettoverlusten, also eine Unfähigkeit, ihr Entscheidungsverhalten trotz starker Verluste anzupassen. Der ventromediale präfrontale Cortex scheint also bei Gesunden eine neuronale Repräsentation verlustbasierter Präferenzhierarchien zu enthalten, die bei einer Läsion oder Funktionsstörung dieses Areals nicht aufgerufen werden kann. (Bechara et al., 1994). Der ventromediale präfrontale Cortex spielt außerdem nach der Somatic-Marker-Theorie, die von António Damásio entwickelt wurde, eine bedeutende Rolle bei der Speicherung und Verarbeitung somatischer Marker. Das sind emotionale Assoziationen zu externen Stimuli, welche im Körper gespeichert werden und das Entscheidungsverhalten beeinflussen. Der orbitofrontale

Cortex ist ein Teil des ventromedialen präfrontalen Cortex und scheint aktiv zu sein, wenn es darum geht, Wahloptionen zu bewerten (Padoa-Schioppa, 2007; Kable & Glimcher, 2009), erwartete Ergebnisse (Belohnungen) abzubilden (Schoenbaum et al., 2009) und diese Erwartungen während des Lernens zu aktualisieren (Walton et al., 2010). Darüber hinaus ist der orbitofrontale Cortex am Lernen aus Fehlern beteiligt (Takahashi et al., 2009; Bromberg-Martin et al., 2010).

Die Ökonomische Entscheidungstheorie beschreibt, dass Entscheidungen entweder unter Sicherheit oder Unsicherheit getroffen werden. Bei Entscheidungen unter Sicherheit sind alle Konsequenzen im Vorhinein bekannt, bei jenen unter Unsicherheit können sie nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden. Sind bei Entscheidungen unter Unsicherheit die Wahrscheinlichkeiten, mit denen die Konsequenzen eintreten, bekannt, spricht man von Entscheidungen unter Risiko, sind die Wahrscheinlichkeiten unbekannt, von Entscheidungen unter Ungewissheit. Der orbitofrontale Cortex und das Striatum zeigten in einer Studie an Ratten ein Signal entsprechend der Wahrscheinlichkeit einer Belohnung, welches separat von der Codierung für den Wert der Belohnung auftrat. Das Risikosignal im orbitofrontalen Cortex entsprach dabei dem individuellen Risikoverhalten der Tiere (Schultz et al., 2008).

Entscheidungen werden nicht nur aufgrund von rationalen Argumenten gefällt, sondern auch nach persönlicher Neigung. So kann beispielsweise das Wissen, dass Handlung A zu Ergebnis B führt, je nach Präferenz zur Ausführung oder zur Vermeidung von Handlung A führen. In einer Untersuchung mittels Enzephalogramm sollten Probanden in Bezug auf dieselben Stimuli sowohl perzeptuelle Entscheidungen (anhand objektiver Kriterien wie Größe und Farbe) als auch wert- bzw. präferenzbasierte Entscheidungen treffen. Dabei wurde gezeigt, dass die Genauigkeit präferenzbasierter Entscheidungen anhand der Stärke der Phasensynchronisation der gamma-Oszillationen zwischen dem frontopolen und dem parietalen Cortex vorhersagbar war. Während der parietale Cortex bei beiden Entscheidungsformen aktiviert wurde, zeigte der frontopolare Cortex ein entsprechendes Signal nur für präferenzbasierte Entscheidungen (Polanía et al., 2014). Akkurate präferenzbasierte Entscheidungen erfordern also einen kohärenten rhythmischen Informationstransfer zwischen dem frontopolen und dem parietalen Cortex (Polanía et al., 2015). Wenn Individuen ohne explizite Anweisung aufgrund unsicherer Evidenz zwischen zwei Verhaltensalternativen wählen, codiert der ventromediale präfrontale Cortex den Wert der aktuell verfolgten Strategie oder Verhaltensweise. Der frontopolare Cortex verfolgt den relativen Vorteil der Alternative. Kurz bevor das Individuum sich entscheidet, die Strategie

zu ändern, tritt der frontopolare Cortex in ein charakteristisches Konnektivitätsmuster mit dem parietalen Cortex und dem ventralen Premotorcortex (Boorman et al., 2009).

Der dorsolaterale präfrontale Cortex ist an exekutiven Funktionen wie Arbeitsgedächtnis, kognitiver Flexibilität, Planung, Inhibierung und abstrakter Vorstellungskraft (Miller & Cummings, 2007) sowie der Fokussierung der Aufmerksamkeit beteiligt. Er ist außerdem die höchste kortikale Instanz für die Planung, Organisation und Regulierung der Motorik (Hale & Fiorello, 2004). Er scheint eine Rolle bei der Generierung kontextuell angemessenen Verhaltens in der Abwesenheit expliziter äußerer Stimuli und der Produktion neuartiger Antworten zu spielen (Holroyd & Coles, 2002).

Das anteriore Cingulum, auch als (fronto)medialer präfrontaler Cortex bezeichnet, gilt als eine entscheidende Schaltstelle für den Einfluss emotionaler und motivationaler Faktoren auf die Motorik. Beispielsweise erhalten die Motorareale des anterioren Cingulums ausgedehnte kortikale und subkortikale Affenzen aus Arealen des limbischen Systems inklusive anderer präfrontaler Areale, der Amygdala und schmerzverarbeitender Areale. Die Motorareale des anterioren Cingulums sind somatotopisch organisiert und ihre Neurone projizieren in andere motorische Areale wie die Basalganglien, die supplementär-motorisches Areal, den primären Motorcortex und das Rückenmark (Holroyd & Coles, 2002).

Das anteriore Cingulum zeigt häufig eine parallele Aktivierung mit dem dorsolateralen präfrontalen Cortex, der für die Auswahl des kontextuell angemessenen Verhaltens bedeutsam ist (Holroyd & Coles, 2002). Es ist außerdem eng mit Hippocampus, ventralem Striatum, Thalamus und insulärem Cortex verbunden. Das anteriore Cingulum scheint insbesondere am Erlernen konditionierter Stimuli beteiligt zu sein, da vor allem bei der ersten Stimulus-Paarung das Dopamin stark ansteigt (Wilkinson et al., 1998). In einer Studie an Rhesusaffen zeigte sich eine Aktivierung der Neurone des dorsalen anterioren Cingulums sowohl durch kleine als auch große Belohnungen insbesondere dann, wenn sie überraschend waren (Hayden et al., 2011). Das anteriore Cingulum scheint darüber hinaus insbesondere dann aktiv zu sein, wenn die Aufgabe neu und schwer ist, also in frühen Lernstadien (Holroyd & Coles, 2002). Es reagiert unter dem dopaminergen Einfluss nicht nur auf Belohnungen, sondern auch auf Belohnungen ankündigende Stimuli und ist möglicherweise am Entwickeln neuer und angemessener Verhaltensreaktionen auf konditionierte Stimuli beteiligt (Holroyd & Coles, 2002). Das dorsale anteriore Cingulum ist eines der Hauptprojektionsziele der mesolimbischen dopaminergen Neurone (Berger et al., 1991; Paus,

2001). Daraus folgend lautet eine Hypothese zur Rolle des anterioren Cingulum bei der Verhaltenssteuerung, dass dort unter dem modulatorischen Einfluss des Dopamins eine Verknüpfung zwischen Stimulus und passendem (erfolgreichstem) vorgeschalteten *motor controller* hergestellt wird (Holroyd & Coles, 2002).

Ein wichtiger Aspekt exekutiver Kontrolle ist der Vergleich der Konsequenzen einer Entscheidung mit der vorherigen Absicht. Vielerlei Befunde weisen darauf hin, dass auch bei der Verarbeitung von Fehlern das anteriore Cingulum eine zentrale Rolle spielt. Neuronale Bildgebungsstudien haben gezeigt, dass das anteriore Cingulum bei Reaktionszeit-Aufgaben durch falsche Antworten mehr aktiviert wird als durch korrekte Antworten. Wenn Menschen bei solchen Aufgaben Fehler machen, zeigt sich im Elektroenzephalogramm ein negativer Ausschlag, genannt *error related negativity*. Diese Negativität im EEG erstreckt sich über frontal-zentrale Regionen mit einem Maximum in einer Region über dem supplementär-motorischen Areal, dem Ort der Bewegungsplanung. Studien mittels Quellenanalyse legen nahe, dass das anteriore Cingulum der Ursprungsort der *error related negativity* ist (Holroyd & Coles, 2002).

Der ökonomischen Entscheidungstheorie zufolge beeinflussen Wert und Risiko sowie Risikoaversion des Entscheiders sein Verhalten. In einer Studie mittels fMRT sollten die Probanden zwischen riskanten und sicheren Optionen wählen. Es zeigte sich, dass die Aktivierung im ventralen Striatum mit dem Wert der Option korrelierte und diejenige im anterioren Cingulum mit dem Risiko der Belohnung. Die Kombination dieser Aktivierungen passte zum Entscheidungsverhalten: Aktivierung im ventralen Striatum durch hohen Wert und im anterioren Cingulum durch hohes Risiko erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer riskanten Entscheidung. Eine Aktivierung im Gyrus frontalis inferior durch niedriges Risiko und sichere Optionen korrelierte hingegen mit höherer Risikovermeidung (Christopoulos et al., 2009).

Ein häufig verwendetes Paradigma in Studien zu Entscheidungsverhalten und Risikobereitschaft ist der Iowa Gambling Task (Bechara et al., 1994). Er bildet realistische Entscheidungssituationen mit hoher Unsicherheit bezüglich positiver und negativer Ergebnisse ab. Es können große kurzfristige Erfolge bei langfristigem Nachteil, oder mittelmäßige kurzfristige Erfolge bei langfristigem Gewinn erworben werden. Ausgestattet mit einem Startkapital von 2000\$ können die Probanden bei jeder Runde einen der vier Stapel wählen. Ziel ist der Erwerb von möglichst viel Spielgeld. Jedem der Stapel ist eine bestimmte Gewinnhöhe zugeordnet. Wählt er eine Karte von einem der linken Stapel („A“ &

„B“) erhält er 100\$, für Karten von einem der rechten Stapel („C“ & „D“) erhält er 50\$. Nach einigen Zügen erhält er eine Strafzahlung unbekannter Höhe, die bei den Stapeln A und B deutlich höher ist als bei den Stapeln C und D. Nach zehn Runden ergibt sich bei ausschließlicher Wahl der Stapel A und B ein Verlust (Netto 250\$ Verlust), bei ausschließlicher Wahl der Stapel C und D ein Gewinn (Netto 250\$ Gewinn). Bei gesunden Probanden zeigt sich in der fMRT eine Aktivierung des neuronalen Netzwerks, das Hypothesen zufolge dem Entscheidungsverhalten und der Aktivierung somatischer Marker zugrunde liegt: der dorsolaterale präfrontale Cortex (für das Arbeitsgedächtnis), die Insula und das posteriore Cingulum (für die Repräsentation emotionaler Zustände), der mesiale orbitofrontale und der ventromediale präfrontale Cortex (für die Verknüpfung zwischen Arbeitsgedächtnis und Repräsentation emotionaler Zustände), sowie das ventrale Striatum und das anteriore Cingulum/supplementär-motorische Areal (für die Implementierung behavioraler Entscheidungen) (Li et al., 2010). Patienten mit Läsionen des ventromedialen oder orbitofrontalen präfrontalen Cortex sowie Raucher und Konsumenten anderer Drogen zeigen beim Iowa Gambling Task Schwierigkeiten, ihr Verhalten trotz hoher Nettoverluste, also negativer Rückkopplung, anzupassen. Sie bevorzugen diejenigen Kartenstapel, die besonders hohe Gewinnkarten enthalten (Bechara et al., 1994).

### ***1.3.3 Die Basalganglien***

Die Basalganglien sind eine wichtige Schaltstelle des extrapyramidalen motorischen Systems, welches unbewusste, unwillkürliche Bewegungen und automatisierte Bewegungsabläufe steuert und für Harmonie der Bewegungen sorgt. Den Basalganglien kommt innerhalb des extrapyramidalen Systems die Rolle zu, flüssige Bewegungsabläufe zu ermöglichen und nicht erwünschte motorische Handlungsimpulse zu unterdrücken. Sie fungieren als ein Filter, in dem ankommenden motorische Impulse unter dem Einfluss von Dopamin unterdrückt oder weitergegeben werden.



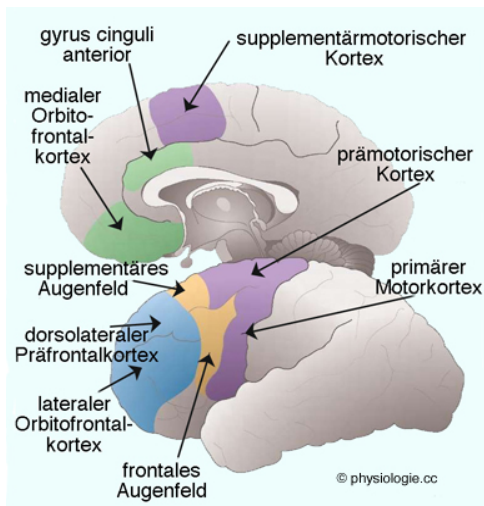


Abbildung 4: Motorische Areale (violett) im Frontallappen der Großhirnrinde (<http://physiologie.cc/XV.8.htm>)

Die kortikostriatalen Afferenzen der Motorschleife kommen hauptsächlich aus dem Motorcortex, dem somatosensorischen Cortex (Künzle, 1975; Künzle, 1977) und dem Prämotorcortex. Der thalamokortikale Teil der Motorschleife endet im supplementärmotorischen Areal, dem eine zentrale Rolle bei der Planung von Bewegungsabläufen zugeschrieben wird. Zu den Basalganglien zählen der Nucleus caudatus, das Putamen und der Globus pallidus. Nucleus caudatus und Putamen liegen in der Embryonalentwicklung aneinander und werden später durch die hindurchziehenden Axone der Capsula interna getrennt. Sie bilden jedoch weiterhin eine funktionelle Einheit, und werden aufgrund der verbleibenden streifenförmigen Verbindungsbrücken als Corpus striatum (Striatum) bezeichnet. Ventral bleiben die beiden Strukturen verbunden (ventrales Striatum). Aufgrund ihrer engen funktionellen Verknüpfung im Rahmen der Bewegungssteuerung werden auch die Substantia nigra und der Nucleus subthalamicus zu den Basalganglien gezählt.

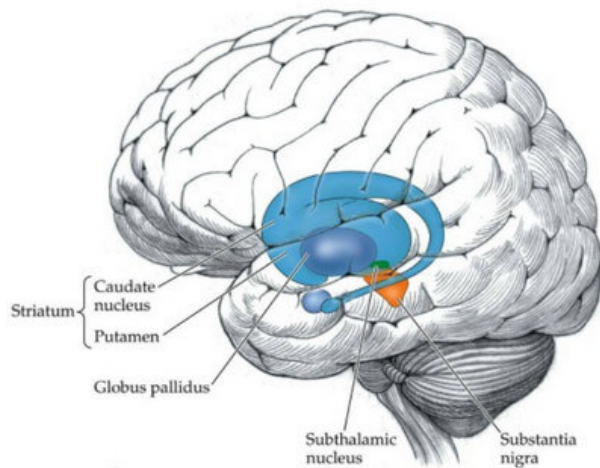


Abbildung 5: Die Basalganglien (<http://healthfixit.com/wp-content/uploads/2014/07/The-Basal-Ganglia-image.jpg>)

Im Rahmen der Regulation von Bewegungsmustern - und weiter gefasst von Verhaltensweisen - erhält das Striatum als Eingangsstation der Basalganglien Afferenzen aus fast der gesamten Großhirnrinde. Ob der Einfluss der Basalganglien auf den Cortex hemmend oder erregend ist, hängt davon ab, welcher Projektionsweg innerhalb der Basalganglien eingeschlagen wird. Es gibt einen direkten und einen indirekten Pfad. Der direkte Pfad ist eine Projektion direkt vom Striatum zum Globus pallidus internus und führt zu einer Erregung der Großhirnrinde und damit zur Ermöglichung der geplanten Handlung. Auf dem indirekten Pfad sind zwischen Striatum und Globus pallidus internus noch Schleifen zum Globus pallidus externus und Nucleus subthalamicus zwischengeschaltet, was zu einer Hemmung der Großhirnrinde und Unterdrückung der geplanten Handlung führt. Ob ein ankommendes Bewegungsmuster (oder im weiteren Sinne Verhaltensmuster) über den direkten oder den indirekten Pfad verarbeitet wird, hängt von der dopaminergen Modulation aus der Substantia nigra ab. Für die dopaminerge Modulation von Bewegungsabläufen im dorsalen Striatum wird folgender Mechanismus angenommen: Die striatalen Neurone des direkten Pfades tragen D1-Rezeptoren, welche durch phasische Dopaminausschüttung aktiviert werden. Ein phasisches Dopaminsignal, ausgelöst durch eine überraschende Belohnung oder einen ankündigenden Stimulus, führt also zu einer Aktivierung des direkten Pfades und damit zu einer Ermöglichung des Bewegungsablaufs oder Verhaltens, der mit der Belohnung in Zusammenhang steht. Die striatalen Neurone des indirekten Pfades tragen D2-Rezeptoren. Wenn durch eine Unterbrechung des phasischen Dopaminsignals die Erregung der D2-Rezeptoren wegfällt, wird der bewegungshemmende indirekte Pfad freigegeben. Eine Bewegung, die nicht zu einer phasischen Dopaminausschüttung führt, wird

also über den indirekten Pfad verarbeitet und so von den Basalganglien „herausgefiltert“, zum Cortex wird ein hemmendes Signal gesandt. Die phasische Ausschüttung von Dopamin führt also im dorsalen Striatum zur Aktivierung von D1-Rezeptoren und ermöglicht eine Bewegungsinitiierung. Die Unterbrechung der phasischen Dopaminausschüttung führt über einen Wegfall der Erregung von D2-Rezeptoren zur Unterdrückung von Bewegungen (Frank, 2005; Hikosaka, 2007, Bromberg-Martin et al., 2010). Das Pallidum, die Ausgangsstation der Basalganglien, gilt als möglicher Speicherort des „motorischen Gedächtnisses“ für Handlungsabläufe, die nicht mehr einer motivationalen Modulation unterliegen (Balleine et al., 2007).

### ***1.3.4 Das limbische System***

Während dorsale Schleifen des frontostriatalen Netzwerks der Motorik dienen, sind ventrale Schleifen Teil des limbischen Systems. Das limbische System ist eine funktionelle Einheit verschiedener Strukturen und ist maßgeblich an Gedächtnisbildung, Merkfähigkeit, Antrieb und Lernen beteiligt. Zum limbischen System zählen unter anderem Hippocampus, Fornix, Corpora mamillaria und der Gyrus cinguli. Im weiteren Sinne werden auch noch die Amygdala, das ventrale Striatum und der entorhinale Cortex hinzugezählt (Trepel, 2004). Der Hippocampus erhält über seine „Eingangsstation“, den entorhinalen Cortex, Informationen von der Amygdala, dem Gyrus cinguli, dem Thalamus und beinahe der gesamten Großhirnrinde. Sinneseindrücke aus sensorischen Cortexarealen und dem Assoziationscortex werden im Hippocampus bearbeitet und dann zurück an den Cortex übermittelt, um dort gespeichert zu werden. Dabei werden diese Informationen vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis überführt. Im Hippocampus werden dabei die neuen Bewusstseinsinhalte mit bereits gespeicherten Erinnerungen verglichen. Wird eine völlig neue Information präsentiert, bearbeitet er sie und bereitet sie für die Speicherung vor. Wurde die gleiche Information schon einmal in einem anderen Kontext präsentiert, greift der Hippocampus auf diese Erinnerungsspur zurück und schafft eine neue Verknüpfung. Auf diese Weise werden alte Erinnerungen reaktiviert und gefestigt.

### **1.4 Zentrale Hypothesen**

- Ventrale Schleifen des frontostriatalen Netzwerks dienen der Motivation, Planung und Überprüfung der Konsequenzen einer Handlung. In dorsalen Schleifen werden Handlungsabläufe motorisch konkret geplant und gespeichert. Daraus leitet sich die Hypothese der vorliegenden Arbeit ab, dass eine Handlungsblaupause zunächst in

ventralen Schleifen entwickelt und verfeinert, und dann in dorsalen Schleifen abgelegt und umgesetzt wird. Als Korrelat in der fMRT würde sich vermutlich in der Anfangsphase, während der Verhaltensanpassung, eine Aktivierung ventraler Netzwerke, in der Endphase eher eine Aktivierung dorsaler Netzwerke zeigen.

- Die Dopaminausschüttung, welche die Aktivität im frontostriatalen Netzwerk moduliert, reagiert auf Belohnung anders als auf Bestrafung, mit unterschiedlichen Folgen für die Aktivierung nachgeschalteter Areale. Daraus ergibt sich die zweite Hypothese, dass die Aktivitätsverschiebung innerhalb des frontostriatalen Netzwerks möglicherweise unterschiedlich abläuft, je nachdem, ob die Verhaltensanpassung durch Belohnung oder durch Bestrafung erfolgt.

## **1.5 Verwendete Methoden**

### ***1.5.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie***

Die Bilddaten wurden mittels fMRT erhoben. Bei der fMRT wird eine Bilderserie gemacht, während die Versuchsperson eine Aufgabe bearbeitet. Durch die parallele Aufzeichnung der Verhaltensdaten und der Bilder können die anatomischen Entsprechungen funktioneller Abläufe dargestellt werden. Die fMRT eignet sich für die Anforderungen dieser Studie aufgrund ihrer guten räumlichen und zeitlichen Auflösung. So lassen sich auch tief im Gehirn liegenden Strukturen - wie die Basalganglien - gut darstellen. Einem äußeren Ereignis kann die neuronale Reaktion zugeordnet werden, wenn die externen Stimuli mindestens vier Sekunden auseinanderliegen. Das ermöglicht, bei einem geeigneten zeitlichen Aufbau des Experiments, eine genaue Zuordnung von Stimulus und Reaktion. Die aufgabenspezifische neuronale Aktivität kann so in der zeitlichen Dynamik über die Dauer des Versuchs erfasst werden. Für fMRT-Aufnahmen werden schnell nacheinander verschiedene Schichten des Gehirns aufgenommen und daraus werden dreidimensionale Bilder rekonstruiert. Diese sind aus kleinen würfelförmigen Bildpunkten, den Voxeln, zusammengesetzt. So entsteht eine dreidimensionale Karte aus Voxeln unterschiedlicher Helligkeitswerte. Der Helligkeitswert der Voxel ist von der Dichte des untersuchten Gewebes abhängig. Die Bilder werden mithilfe statistischer Programme ausgewertet, um Veränderungen der Farbstufen im Verlauf des Experiments sichtbar und quantifizierbar zu machen. Da sich sauerstoffreiches und sauerstoffarmes Blut in der fMRT unterschiedlich darstellen, lassen sich aufgrund von Veränderungen der Graustufe Aussagen über die lokale Durchblutung treffen.

### **1.5.2 BOLD-Effekt und hämodynamische Antwortfunktion**

In der fMRT-Untersuchung des Gehirns kann dargestellt werden, wie sich als Reaktion auf äußere Ereignisse die Durchblutung neuronaler Strukturen ändert. Vermehrte neuronale Aktivität führt zu einem höheren Sauerstoffbedarf des Gewebes. Um diesen zu decken kommt es vorübergehend zu einem gesteigerten Zufluss sauerstoffreichen Blutes. Da sauerstoffreiches und sauerstoffarmes Blut unterschiedliche magnetische Eigenschaften haben, führt dies zu Veränderungen des in der fMRT gemessenen Signals. Die Signaländerung durch vermehrten Zustrom sauerstoffreichen Blutes nennt man *Blood-oxygenation-level-dependent* (BOLD)-Effekt (Ogawa et al., 1990). Die BOLD-Antworten spiegeln den gesteigerten Zellmetabolismus aufgrund synaptischer Aktivierung spezifischer Areale (Logothesis et al., 2001). Der BOLD-Effekt beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Oxygeniertes Hämoglobin besitzt kein unpaares Elektronenpaar und keinen magnetischen Moment. Deshalb beeinflusst es die magnetischen Eigenschaften des Gewebes in der Umgebung des Blutgefäßes nicht. Das Signal des umliegenden Gewebes in der Magnetresonanztomographie ist unverändert. Desoxygeniertes Hämoglobin hingegen besitzt unpaare Elektronen und somit ein magnetische Moment. Es ist paramagnetisch, reagiert also in der Magnetresonanztomographie auf das externe Magnetfeld, interferiert mit den magnetisierten Protonen des umliegenden Gewebes und stört die lokale Feldhomogenität (gemessen in T2\*-gewichteten Sequenzen). Es bewirkt eine schnellere Transversalrelaxation, also eine messbare Signalabschwächung. Bei erhöhter neuronaler Aktivität und ansteigendem Blutfluss in den zuführenden Arterien steigt auch der Sauerstoffgehalt in den abführenden Venen, die sonst überwiegend sauerstoffarmes paramagnetisches Blut mit sich führen. Dadurch fällt die störende Wirkung des sauerstoffarmen Blutes vorübergehend weg und das messbare Signal steigt.

Der zeitliche Verlauf der fMRT-Signaländerung durch den BOLD-Effekt hat eine charakteristische Form, die als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet wird. Wird dem Probanden ein Stimulus dargeboten, beginnt die BOLD-Antwort mit einem initialen Abfall des Signals, genannt *dip*, erreicht ihr Maximum nach 4-8 Sekunden und zeigt dann meist einen mehrere Sekunden andauernden *undershoot*, einen Abfall des Signals unter das Normalniveau (die *baseline*).

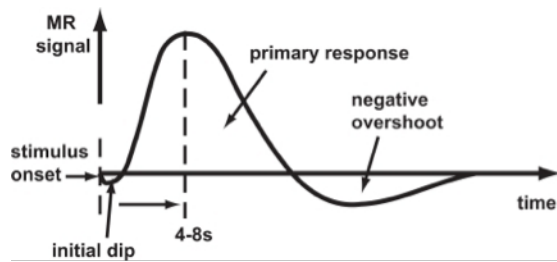


Abbildung 6: Die hämodynamische Antwortfunktion zeigt den zeitlichen Verlauf der Signaländerung durch den BOLD-Effekt (Kornak et al., 2011)

Die hämodynamische Antwortfunktion ist die Grundlage der statistischen Auswertung der fMRT-Bilder und muss deshalb bei der Planung des Experimentes berücksichtigt werden: Die Stimuli sollten nicht zu schnell aufeinander folgen, weil sich sonst die hämodynamischen Antwortfunktionen überlagern und ein Plateau entsteht, sodass keine eindeutige Stimulus-Antwort Zuordnung möglich ist. Deshalb ist zwischen den Stimuli ein Abstand von mindestens vier Sekunden einzuplanen.

### ***1.5.3 Das Verhaltensparadigma***

Um die Hypothesen dieser Studie zu überprüfen muss das verwendete Paradigma folgende Eigenschaften haben:

- positive und negative Rückkopplung zur Verhaltensverstärkung (Lernen durch Belohnung und Bestrafung) können getrennt voneinander untersucht werden
- variabler Komplexitätsgrad, damit der Verlauf des Lernens zeitlich ausgedehnt werden kann, um die Lernkurve langsam aufzubauen. Dies wird z.B. durch probabilistische Aufgaben erreicht (Kopplung von Handlung und Ergebnis ist nicht stabil, sondern Wahrscheinlichkeiten unterworfen).

Das in dieser Studie verwendete Paradigma ist an den Iowa Gambling Task angelehnt. Um es an die Fragestellung anzupassen, wurden folgende Aspekte geändert:

- Ein Spiel enthält entweder nur positive oder nur negative Kartenwerte, so dass Lernen durch Belohnung und durch Bestrafung getrennt voneinander untersucht werden können.
- Alle vier Stapel enthalten unterschiedlich hohe Kartenwerte, so dass sie eine Hierarchie von einem besten zu einem schlechtesten Stapel bilden.
- Die Stapel sind bei jedem Spiel anders angeordnet, so dass sich ihre Position in der Hierarchie ändert. Diese muss bei jedem Spiel neu gelernt werden. Dadurch findet jedes Mal ein Lernprozess statt, obwohl der Aufbau des Experimentes schon bekannt ist.

- Bei jedem Zug sind nur zwei der vier Stapel wählbar. Das macht es erforderlich, alle Stapel zu kennen, um das Spiel erfolgreich spielen zu können.
- Die Schwierigkeitsstufe ist variabel und kann für jeden Probanden individuell entsprechend seiner Leistung angepasst zu werden. So werden die Lernkurven der Probanden einander angeglichen und damit auch die neuronalen Vorgänge zeitlich synchronisiert.

Aufgrund der Varianten Belohnungs- und Bestrafungslernen erhielt das Paradigma den Namen *Two Way Iowa Gambling Task*.

#### ***1.5.4 Vorbefunde***

Es gibt Vorbefunde aus einer Studie innerhalb der Arbeitsgruppe mit ähnlichem Paradigma mittels Positronen-Emissions-Tomographie. Darin wurde gezeigt, dass bei der dynamischen Verhaltensanpassung durch Belohnung eine vermehrte dopaminerge Aktivität im rechten lateralen frontopolen Cortex messbar ist, beim Lernen durch Bestrafung hingegen im linken ventromedialen präfrontalen Cortex. (van Eimeren et al., 2013). Die Positronen-Emissions-Tomographie bietet eine schlechtere zeitliche Auflösung als die fMRT, so dass es nicht möglich ist, spezifische Veränderungen während unterschiedlicher Lernphasen zu erfassen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Der Two Way Iowa Gambling Task

Der Two Way Iowa Gambling Task ist eine computerbasierte Lernaufgabe mit vier Kartenstapeln. Aufgabe der Probanden ist es, durch gezieltes Aufdecken der Karten herauszufinden, welche der Stapel die besseren sind und sich dann auf diese Stapel zu konzentrieren um Punkte zu sammeln bzw. Punktverluste zu vermeiden.

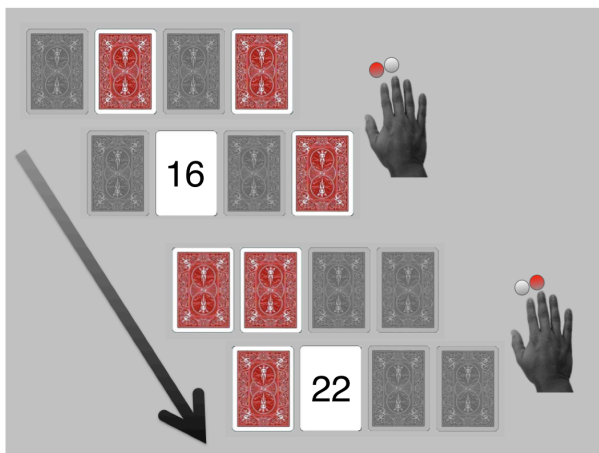


Abbildung 7: Two Way Iowa Gambling Task, Präsentation von Stimulus (wählbare Stapel) und Ergebnis (Kartenwert)

#### 2.1.1 Optischer Aufbau

Jeder Stapel enthält fünfzig Karten. Die Stapel sind in einer waagerechten Reihe nebeneinander auf einem grünen Untergrund angeordnet und liegen verdeckt, so dass die rot gemusterte Rückseite sichtbar ist (Abb. 7). Bei jedem Spielzug sind zwei der vier Stapel wählbar. Die wählbaren Stapel sind rot, die anderen Stapel werden grau angezeigt. Wählt der Proband eine der beiden Karten aus, wird die Vorderseite der Karte mit einer schwarzen Zahl auf weißem Grund sichtbar.

#### 2.1.2 Zwei Versionen: Gewinn- und Verlust-Spiele

Es gibt zwei Versionen des Spiels: Bei den Gewinn-Spielen liegen die Kartenwerte zwischen 1 und 40 und bei den Verlust-Spielen im Bereich zwischen -1 und -40.



### 2.1.3 Hierarchie unter den Stapeln

Jeder Stapel enthält eine Häufung von Kartenwerten um einen bestimmten, charakteristischen Bereich. Dadurch entsteht unter den Stapeln eine Hierarchie. Bei einem Gewinn-Spiel liegt dieser Wert beim besten Stapel bei 34 Punkten, beim zweiten bei 25, beim dritten bei 16 und beim schlechtesten bei 7 Punkten, bei einem Verlust-Spiel entsprechend im negativen Bereich. Um diesen jeweiligen Mittelwert gruppieren sich die Karten entsprechend einer Normalverteilung. Die Standardabweichung dieser Normalverteilung liegt zwischen 5 und 10. Je größer sie ist, desto ähnlicher werden die Stapel einander, weil die charakteristischen Kartenhäufungen weniger deutlich hervortreten. Dadurch lässt sich die Schwierigkeit des Spiels anpassen (siehe Absatz 2.1.7).

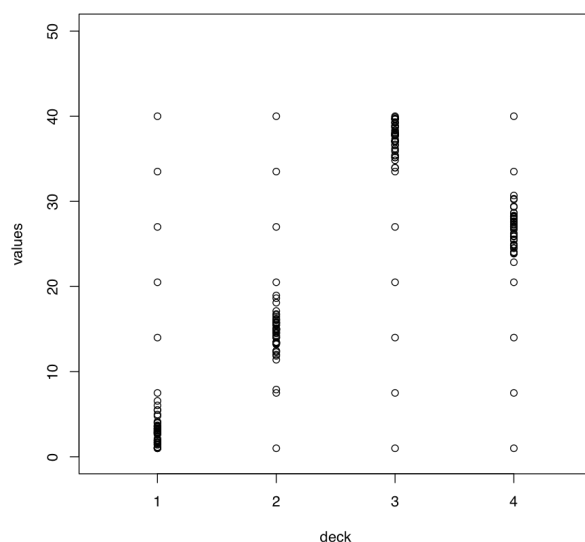


Abbildung 8: Die implizite Hierarchie der Stapel bei einem Gewinn-Spiel durch unterschiedliche Verteilung der Kartenwerte.

### 2.1.4 Sockel aus gleichverteilten Karten

Um zu verhindern, dass die Probanden die Position eines Stapels innerhalb der Hierarchie schon zu Beginn erkennen können, wenn sie einen sehr hohen oder sehr niedrigen Kartenwerte aufdecken, enthalten alle Stapel zusätzlich einen Anteil von fünfzehn Prozent der Karten, die über den gesamten Bereich von 1 bis 40 beziehungsweise -1 bis -40 gleichverteilt sind. Dieser gleichverteilte Sockel bewirkt, dass auch Karten mit hohem Wert in einem der schlechteren Stapel vorkommen, und umgekehrt. Alle Karten eines Stapels wurden gut gemischt, um zufällige Häufungen von Kartenwerten zu vermeiden, die den Probanden auf eine falsche Fährte locken würden. Dazu wurden die Karten jedes Stapels

entsprechend ihrer Höhe in vier Quartile eingeteilt. Anschließend wurden in randomisierter Reihenfolge abwechselnd Werte aus allen vier Quartilen gezogen.

### ***2.1.5 Wechselnde räumliche Anordnung der Stapel bei jedem Spiel***

Der charakteristische Mittelwert, um den die normalverteilten Kartenwerte eines Stapels streuen, ist bei jedem Spiel gleich, sodass es immer die Hierarchie unter den vier Stapeln gibt. Bei jedem neuen Spiel ändert sich die räumliche Anordnung der Stapel. Es wurde im Vorhinein festgelegt, welche Anordnungen geeignet sind um das Auftreten charakteristischer Aktivierung bei einer Lateralisierung (rechts-links-bias) zu vermeiden und welche dieser festgelegten räumlichen Anordnungen der Stapel in aufeinander folgenden Spielen gespielt werden dürfen, ohne dass sich mehrmals der gleiche Stapel in der Hierarchie auf der selben Position befindet. Wenn die Anordnung der Stapel bei mehreren Spielen gleich oder sehr ähnlich ist, wäre die Aufgabe vermutlich leichter zu lösen. Das Gehirn würde ein Muster, das es kurz zuvor gelernt und abgespeichert hat, nämlich schnell wiedererkennen und anwenden. Das Verteilungsmuster der beiden bei jedem Zug zur Wahl stehenden Stapel wurde so festgelegt, dass alle Stapel gleich häufig und in allen sechs möglichen Kombinationen wählbar sind.

### ***2.1.6 Wissenszuwachs der Probanden***

Zu Beginn des Spiels wählt der Proband die Stapel zufällig aus, daher wählt er in circa 50% der Fälle zufällig den richtigen. Dann verbessert sich seine Leistung mit wachsenden Kenntnissen über die Hierarchie der Stapel. Je größer sein Wissen über die Hierarchie ist, in desto mehr Prozent der Fälle kann er die richtige Wahl treffen. Da jedoch bei jedem Zug nur zwei der Stapel wählbar sind, reicht es nicht, den besten Stapel zu finden, da dieser nicht bei jedem Zug zur Auswahl steht. Wenn er herausgefunden hat, welcher der beste Stapel ist, kann er bereits in 75% der Fälle die richtige Wahl treffen und wenn er auch den zweitbesten Stapel gefunden hat, kann er bereits in 83% der Züge richtig entscheiden.

### ***2.1.7 Individuelle Anpassung der Schwierigkeit***

Die Aktivierung in den Gehirnen der verschiedenen Probanden ist nur vergleichbar, wenn sie durch die Aufgabe in gleicher Weise gefordert werden und ihre Lernkurven daher ähnlich verlaufen. Deshalb wurde die Schwierigkeitsstufe des Spiels an einem Trainingstermin individuell angepasst, der einen oder zwei Tage vor dem fMRT-Termin stattfand. Um die Untersuchungsbedingungen möglichst einheitlich zu gestalten, fand der Trainingstermin zur gleichen Tageszeit wie der fMRT-Termin statt. So sollten Unterschiede bei der

Wachheit/Aufmerksamkeit oder durch im Tagesverlauf schwankende Hormonspiegel vermieden werden. An diesem Trainingstermin lernten die Probanden, wie das Spiel funktioniert, damit sie es bei der fMRT-Messung schon beherrschten und sich auf das Herausfinden der Hierarchie unter den Stapeln konzentrieren konnten. Außerdem wurde der Schwierigkeitsgrad des Spiels für jeden Probanden sowohl für die Gewinn-Spiele als auch für die Verlust-Spiele individuell angepasst. Dadurch wird gewährleistet, dass die Probanden, trotz individueller Unterschiede in Lernfähigkeiten und Leistung, bei den Spielen im fMRT ähnlich stark gefordert sind und ähnlich lange brauchen, um die richtige Hierarchie herauszufinden. Das führt dazu, dass ihre Lernkurven ähnlich verlaufen. Dadurch werden die neuronalen Vorgänge während des Lernvorgangs zeitlich einander angeglichen.

Durch Vergrößerung der Standardabweichung, mit der die Karten um die Mittelwerte der Stapel streuen, wird die Schwierigkeit des Spiels erhöht. Wird die Varianz größer, wird das Spiel schwieriger da sich charakteristischen Kartenhäufungen zu überlappen beginnen und so die Unterschiede zwischen den Stapeln verschwimmen. Auf diese Weise wurden 17 Schwierigkeitsstufen erstellt. Die Standardabweichungen in den Level 1 – 17 waren: 5.0000 5.3125 5.6250 5.9375 6.2500 6.5625 6.8750 7.1875 7.5000 7.8125 8.1250 8.4375 8.7500 9.0625 9.3750 9.6875 10.0000.

An dem Trainingstermin haben die Probanden zehn Spielrunden gespielt, davon je fünf Gewinn-Spiele (+) und fünf Verlust-Spiele (-) in der Reihenfolge + + - - + + - - + -. Dabei spielten alle Probanden das erste Spiel beider Konditionen in Level 6. Dann wurde, je nach ihrer Lernleistung in jedem Spiel, die Schwierigkeitsstufe für das darauffolgende Spiel der gleichen Kondition herauf- oder herabgesetzt. Dabei wurde folgender Algorithmus angewandt: Wenn der Proband schon innerhalb der ersten Hälfte des Spiels (bei 25 Karten) das Kriterium „90% richtige Entscheidungen“ erreicht, springt er zwei Level nach oben. Erreicht er es nach 75 % des Spiels (bei 37 Karten), springt er ein Level nach oben. Erreicht er es erst nach der 37. Karte, bleibt er im gleichen Level. Wenn der Proband nie über 90% richtige Entscheidungen kommt aber seine Entscheidungen innerhalb der letzten 30% des Spiels zu mindestens 70% richtig waren, springt er ein Level nach unten. Wenn er dieses Kriterium ebenfalls nicht erfüllt, springt er zwei Level nach unten.

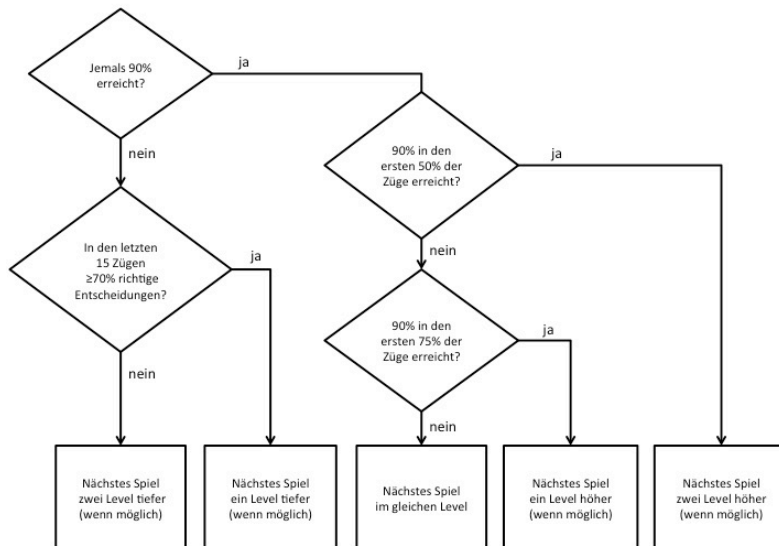


Abbildung 9: Algorithmus zur Anpassung der Schwierigkeit

### 2.1.8 Zeitlicher Ablauf in den Trainingsspielen

Ein Spiel besteht aus fünfzig Spielzügen, von denen jeder wie folgt abläuft: Zwei der vier Kartenstapel sind rot, diese beiden sind wählbar, die beiden anderen sind grau schattiert. Der Proband hat 2000ms (Millisekunden) Zeit, einen der beiden roten Stapel zu wählen. Mit dem Zeigefinger der rechten Hand und der Taste „B“ auf der Computertastatur wählt er den linken Stapel, mit der Taste „N“ den rechten. Sobald er eine Wahl getroffen hat, wird der nicht gewählte Stapel grau wie die anderen, der gewählte Stapel bleibt noch für 5000ms rot, bevor seine oberste Karte aufgedeckt wird und ihr Wert für 3000ms gezeigt wird. Verstreichen die 2000ms der Kartenpräsentation, ohne, dass der Proband eine Wahl getroffen hat, ertönt ein „Straftone“, beide Stapel werden grau und die Anzeige „-100 Punkte“ wird für 4000ms angezeigt. Dann beginnt ein neuer Spielzug und es sind wieder zwei Stapel wählbar. Nach jedem Spiel folgt eine Pause von sechzig Sekunden in denen der Proband angehalten ist die Augen zu schließen und sich zu entspannen, bevor ein anderes Tonsignal den Beginn des nächsten Spiels angekündigt.

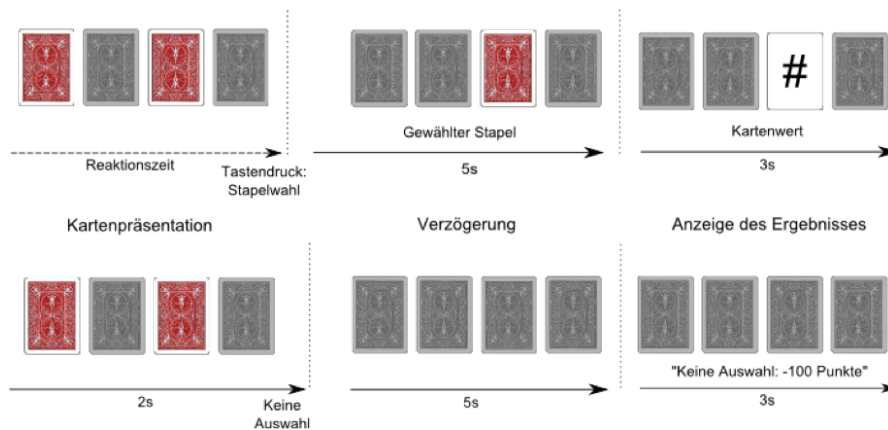


Abbildung 10: Zeitlicher Ablauf eines Spielzuges der Trainingsspiele

### 2.1.9 Zeitlicher Ablauf im fMRT

Für die Messungen im fMRT wurde der zeitliche Ablauf des Spiels verändert. Um in den fMRT-Bildern die Reaktionen auf zwei aufeinanderfolgende Stimuli voneinander unterscheiden zu können, müssen mindestens vier Sekunden dazwischen liegen.

Der Proband hat 2000ms Zeit, mit dem Zeigefinger der rechten Hand und der rechten oder linken Taste einer MRT-kompatiblen Computermaus, eine Wahl zu treffen. Wenn er eine Taste drückt, wird die gewählte Karte „eingelogg“ und für die Dauer von 3000-6000ms, zuzüglich der Zeit, die von der Stapelpräsentation übrig geblieben ist (2000ms-Reaktionszeit), angezeigt. Die nicht gewählte Karte wird grau. Dann wird die gewählte Karte aufgedeckt und ihr Kartenwert wird für 4500-5500ms präsentiert. Wenn der Proband nach 2000ms keine Wahl getroffen hat, werden beide Karten für die Dauer von 3000-6000ms grau. Anschließend erscheint der Text „Keine Auswahl: -100“ für 4500-5500ms. In sechs der fünfzig Züge eines Spiels wird der Kartenwert für zusätzliche 9,5 Sekunden angezeigt. Diese sogenannten *Nullevents* dienen zur besseren Schätzung der Grundaktivität des Gehirns, der die Aktivität, die durch einen Stimulus ausgelöst wurde, gegenübergestellt wird.

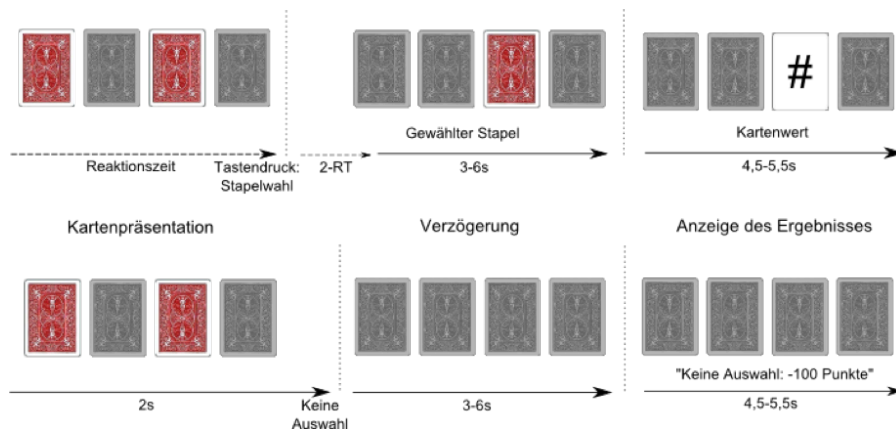


Abbildung 11: Zeitlicher Ablauf eines Spielzuges im fMRT

## 2.2 Studienteilnehmer und Instruktionen

Die untersuchte Stichprobe bestand aus 15 männlichen gesunden, rechtshändigen Personen im Alter zwischen 21 und 30 Jahren. Sie wurden teils durch Aushänge in der Universität Kiel und der Kieler Innenstadt rekrutiert, teils mündlich im Bekanntenkreis. In einem telefonischen Vorgespräch wurden den Probanden Methode und Ablauf der Studie erläutert und die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt.

### *Einschlusskriterien*

1. Männliches Geschlecht
2. Alter zwischen 21 und 30 Jahren
3. Rechtshändigkeit

### *Ausschlusskriterien*

1. Neurologische oder psychiatrische Vorerkrankung
2. Metallische/Magnetische Fremdkörper
3. Platzangst
4. Stark eingeschränkte Sehfähigkeit
5. Konsum illegaler Drogen

Zehn Probanden waren zum Zeitpunkt des Experimentes Studenten (Studiengänge: Humanmedizin, Volkswirtschaftslehre, Pharmazie, Jura, Kommunikationsdesign), einer war Abiturient, vier arbeiteten in folgenden Berufen: Kellner, Elektriker, Krankenpfleger, Veranstaltungstechniker. Am Trainingstermin wurden die Ein- und Ausschlusskriterien nochmals schriftlich abgefragt und eine Einverständniserklärung zur MRT-Eignung sowie

zur Datenverarbeitung wurde von den Probanden unterschrieben. Aufbau und zeitlicher Ablauf des Spiels wurde den Probanden mithilfe einer schriftlichen Anleitung (siehe Anhang 5.5) und mündlicher Erläuterung erklärt: Ihre Aufgabe sei es, durch geschicktes Aufdecken der Karten über den Verlauf aller Spiele hinweg möglichst viele Punkte zu sammeln. Bei den Spielen mit negativen Kartenwerten bedeutet das, Punktverluste möglichst zu vermeiden. Da jeder Spieler beide Konditionen gleich oft häufig spielt ist es möglich, durch gute Leistung in beiden Kategorien einen Nettogewinn zu erzielen, welcher am Ende in Euro umgerechnet und ausgezahlt wird.

## **2.3 Bildgebende Verfahren**

### **2.3.1 fMRT Bildakquisition**

Die anatomischen und funktionellen Bilder wurden im Neurozentrum der Universität Kiel an einem 3-Tesla Ganzkörper Magnetresonanztomograph der Firma Philips Achieva, Philips, Best, Niederlande, mit einer 32-Kanal Kopfspule aufgenommen. Es wurden pro fMRT-Messung 216 funktionelle T2-gewichtete Aufnahmen mit echoplanarer Bildgebung (EPI-Sequenz) aufgenommen. Repetitionszeit (TR) war 2500ms, Echozeit (TE) = 33ms, Flipwinkel (FA) = 90°, Bildfeld (FOV) = 210 x 210mm. Pro EPI wurden 35 Schnitte mit einer 64x64 Matrix und einer Schichtdicke von 3 mm mit einem Schichtabstand von 0,3 mm aufgenommen. Die ersten vier Bilder wurden verworfen um einen stabilen Zustand der Longitudinalmagnetisierung zu erreichen.

Außerdem wurden für jeden Probanden T1- und T2-gewichtete strukturelle Bilder gemacht. Dies diente dazu, Bilder für die räumliche Normalisierung (T1-3D mit TR = 8,28ms, TE = 3,85ms, FOV = 240 x 240 x 160mm, Voxelgröße = 1mm) und für ein klinisches Routinescreening (transversale T2-FLAIR mit TR = 11000ms, TE = 120ms, FOV = 230 x 119 x 184mm) zu erhalten.

Während der Untersuchung trugen die Probanden Ohrstöpsel und Kopfhörer, um die Messgeräusche zu reduzieren. Die Stimuli wurden auf einem Bildschirm am Kopfende des Gerätes präsentiert und die Probanden sahen die Bilder über einen Spiegel, der an der Kopfspule befestigt war.

## **2.4 Auswertung der fMRT-Daten**

### **2.4.1 Übersicht**

Zunächst ist eine Vorverarbeitung der Bilder notwendig, weil jedes Gehirn individuelle Unterschiede in Form und Größe aufweist. Außerdem unterscheiden sich auch die Bilder eines einzelnen Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Messung aufgrund von Bewegung und Verschiebung. Erster Schritt vor der eigentlichen Auswertung ist daher die Anpassung aller Bilder auf ein einheitliches Standardgehirn.

Die BOLD-Antworten werden zunächst auf Einzelpersonenebene mit einem „allgemeinen linearen Modell“ analysiert und dann auf Gruppenebene zusammengefasst. Ziel dieser Analyse ist, die gemessene Varianz der Signalstärke in den Voxeln aufzuklären, indem die vermuteten Einflussgrößen zusammen in ein Modell gebracht werden. Vermutete Einflussgrößen sind die dargebotenen Stimuli, die Verhaltensdaten der Probanden und Abbilder der vermuteten „Gedanken“ die bewusst oder unbewusst abgelaufen sein könnten, wie zum Beispiel der erwartete Gewinn, den sie sich bei der Wahl der Karte errechnet haben. Alle Faktoren, die Reaktionen des Gehirns beeinflusst haben könnten, werden als sogenannte „Regressoren“ in das Modell miteinbezogen. In das Modell wird dann auch die hämodynamische Antwortfunktion einbezogen. So entsteht ein möglichst genaues Abbild der erwarteten Hirnaktivität im Verlauf des Experimentes und der entsprechenden erwarteten Signalstärke in den Voxeln. Dann erfolgt ein Abgleich, welche Voxel einen Signalverlauf zeigen, der dem im errechneten Modell entspricht. Auf diese Weise ist es möglich, ablaufende Reaktionen schließlich beteiligten Arealen oder neuronalen Netzwerken zuzuordnen. Die Vorverarbeitung der Bilder sowie die statistischen First- und Second-Level-Analysen wurden mit dem Programm SPM8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neurosciences, Institute of Neurology, University College London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) durchgeführt welches in der Matlab Version 8 (MathWorks, Natick, Massachusetts) läuft.

### **2.4.2 Räumliche Vorverarbeitung der funktionellen Bilddaten**

Bei der Vorverarbeitung wurde eine Bewegungskorrektur (lineare Bewegungen: Verschiebung und Rotation) der funktionellen Bilder durchgeführt, indem alle Volumenbilder auf das erste der EPI-Zeitreihe registriert und dann aus diesen neu orientierten Sequenzen ein Mittelwertbild erzeugt wurde, auf welches dann wieder alle Bilder registriert wurden um die Abhängigkeit vom ersten Bild der Zeitreihe zu reduzieren.



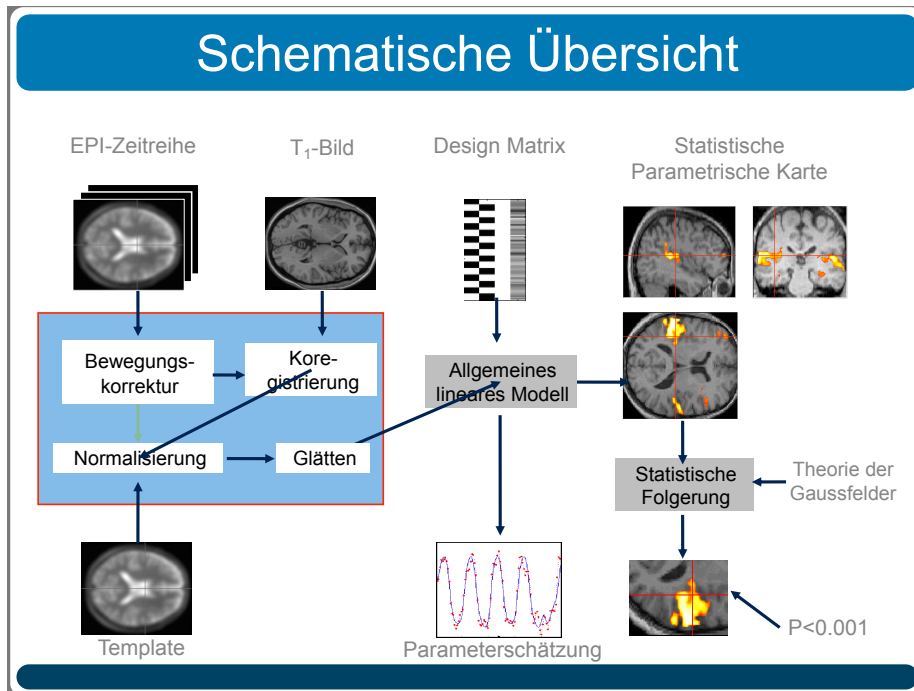


Abbildung 12: Vorverarbeitung der Bilddaten (Glaser, 2016)

Die anatomischen T1-Bilder aller Probanden wurden auf die Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI-Standardgehirn) räumlich „normalisiert“. Für diese räumliche Normalisierung wurde der SPM Segmentierungs-Algorithmus angewandt, um die Parameter für die nichtlineare räumliche Normalisierungstransformation (Größenskalierung und Scherung) zu schätzen, die später auch auf die funktionellen Bilder angewandt werden. Während dieser Segmentierung werden auch die unterschiedlichen Signalintensitäten in den T1-gewichteten Bildern voxelweise abgetastet und mit SMP-8-internen Schablonen (*templates*) abgeglichen um etwaige Helligkeitsunterschiede zu korrigieren.

Im nächsten Schritt wurden die bewegungskorrigierten funktionellen Bilder auf ihre jeweils zugehörigen helligkeitskorrigierten T1-Bilder koregistriert, um die unterschiedliche Position der beiden Bilder anzugleichen.

Anschließend erfolgte die nichtlineare Normalisierung der funktionellen Aufnahmen. Hierzu wurden die Koregistrierungs- und Normalisierungsparameter der Segmentierung der hochauflösenden T1-Bilder genutzt. Die normalisierten Versionen der funktionellen Bilder wurden mit einer Voxelgröße von 2x2x2 mm Voxeln neu geschrieben. Abschließend wurden sie mithilfe einer Gauß'schen Filtermaske mit einer Halbwertsbreite von 8mm (*Full width at half maximum*, FWHM) räumlich geglättet, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und die inter-individuelle Variabilität zwischen den Versuchspersonen zu verringern. Durch

die Glättung mit der Gauß'schen Filtermaske erfüllen die Daten die Voraussetzung für die Annahme eines Gauß'schen Zufallsfeldes (ein Zufallsfeld, in dem alle endlich-dimensionalen Randverteilungen multivariate Normalverteilungen sind) was wiederum die Voraussetzung für die folgende Analyse mit einem allgemeinen linearen Modell ist.

### ***2.4.3 Statistische Auswertung***

Die Statistische Auswertung der Bilddaten erfolgte in drei Schritten. Zunächst wurde ein allgemeines lineares Modell aufgestellt, welches die hämodynamischen Antworten in jedem einzelnen Voxel vorhersagt. Dann wurden mit diesem Modell statistische parametrische Karten geschätzt, welche die Übereinstimmung zwischen Bilddaten und Modell enthalten. Diese Karten wurden für jeden Probanden erstellt und dann in einer Gruppenanalyse zusammengefasst. Die Karten wurden dann im letzten Schritt genutzt um die Aktivierungsmuster unter verschiedenen Bedingungen in Form von t- oder F-Kontrasten zu vergleichen. Dann wurden die Karten der Aktivierungsmuster in ein Mustergehirn eingezeichnet, um sie optisch darzustellen.

### ***2.4.4 Statistische Schwellen***

Bei der Korrelation mit dem Fehler der Belohnungserwartung wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  (family-wise-error (FWE)-korrigiert) verwendet. Bei den Korrelationen mit dem Zeitpunkt der Ergebnispräsentation wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  (unkorrigiert) verwendet.

### ***2.4.5 Einzelpersonenanalyse***

Die fMRT-Bilder wurden zunächst auf Ebene der einzelnen Probanden analysiert. Hierzu wurde ein allgemeines lineares Modell für fMRT-Zeitreihen aufgestellt. Bei diesem Schritt wurde jedes Spiel in zwei Teile zu je 25 Zügen geteilt. Es wurden je ein Regressor für die Zeitpunkte der Stimuluspräsentation der Züge 1-25 und 26-50 sowie der Kartenwert-Präsentation der Züge 1-25 und 26-50 modelliert.

Den Zeitpunkten der Stimuluspräsentation wurden als lineare parametrische Regressoren der Erwartungswert für die Belohnung und die Reaktionszeit zugeordnet, sowie eine ansteigende lineare Zeitmodulation (autoregressives Modell der ersten Ordnung, wie es in SPM8 implementiert ist). Den Zeitpunkten der Resultatpräsentation wurden als lineare parametrische Regressoren der Fehler der Belohnungserwartung sowie ebenfalls eine ansteigende lineare Zeitmodulation hinzugefügt.

Der Fehler der Belohnungserwartung beschreibt die Differenz zwischen dem aufgedeckten Kartenwert und dem Mittelwert aller bisher aufgedeckten Karten eines Stapels. Da die Probanden die Höhe und Verteilung der Kartenwerte aus den Trainingsspielen kannten, wurde als Anfangswert für die Belohnungserwartung beim Aufdecken der ersten Karte jedes Stapels vereinfachend der Mittelwert aller vier Stapel angenommen. Mit dem Aufdecken der ersten Karte entsteht für jeden Stapel ein unterschiedlicher Wert für die Belohnungserwartung.

Liste der Regressoren (jeweils für Gewinn-Spiele und Verlust-Spiele):

- 1. Zeitpunkt Stimuluspräsentation Züge 1-25**
2. lineare param. Modulation von 1 durch Erwartungswert der Belohnung
3. lineare param. Modulation von 1 durch Reaktionszeit
4. zeitliche Modulation von 1
- 5. Zeitpunkt Resultatpräsentation Züge 1-25**
6. lineare param. Modulation von 5 durch Fehler d. Belohnungserwartung
7. zeitliche Modulation von 5
- 8. Zeitpunkt Stimuluspräsentation Züge 26-50**
9. lineare param. Modulation von 8 durch Erwartungswert der Belohnung
10. lineare param. Modulation von 8 durch Reaktionszeit
11. zeitliche Modulation von 8
- 12. Zeitpunkt Resultatpräsentation Züge 26-50**
13. lineare param. Modulation von 12 durch Fehler d. Belohnungserwartung
14. zeitliche Modulation von 12

In der fMRT spielte jeder Proband zwei Gewinn-Spiele und zwei Verlust-Spiele. Um die statistische Aussagekraft zu erhöhen, wurden die beiden Messungen einer Kondition auf der Ebene der Einzelpersonen zusammengefasst. Es wurde für jeden Regressor ein Kontrastbild erzeugt, indem auf den entsprechenden Regressor der Kontrastwert +1 gelegt wurde, und auf alle anderen Regressoren der Kontrastwert 0. So entstand für jeden Probanden für jeden Regressor jeweils eine Datei, die beinhaltet, welche Varianz durch diesen Regressor aufgeklärt wird.

Tabelle 1: Übersicht über die Kontrastbilder

<b><u>Gewinn-Spiel</u></b> <b><u>Anfangsphase (Züge 1-25)</u></b>		<b><u>Gewinn-Spiel</u></b> <b><u>Spätphase (Züge 25-50)</u></b>	
Kontrastbild 1	<b>Zeitpunkt Stimulus-präsentation</b>	Kontrastbild 8	<b>Zeitpunkt Stimulus-präsentation</b>
Kontrastbild 2	Erwartungswert der Belohnung	Kontrastbild 9	Erwartungswert der Belohnung
Kontrastbild 3	Reaktionszeit	Kontrastbild 10	Reaktionszeit
Kontrastbild 4	zeitliche Modulation	Kontrastbild 11	zeitliche Modulation
Kontrastbild 5	<b>Zeitpunkt Resultat-präsentation</b>	Kontrastbild 12	<b>Zeitpunkt Resultat-präsentation</b>
Kontrastbild 6	Fehler d. Belohnungserwartung	Kontrastbild 13	Fehler d. Belohnungserwartung
Kontrastbild 7	zeitliche Modulation	Kontrastbild 14	zeitliche Modulation
<b><u>Verlust-Spiel</u></b> <b><u>Anfangsphase (Züge 1-25)</u></b>		<b><u>Verlust-Spiel</u></b> <b><u>Spätphase (Züge 25-50)</u></b>	
Kontrastbild 15	<b>Zeitpunkt Stimulus-präsentation</b>	Kontrastbild 22	<b>Zeitpunkt Stimulus-präsentation</b>
Kontrastbild 16	Erwartungswert der Belohnung	Kontrastbild 23	Erwartungswert der Belohnung
Kontrastbild 17	Reaktionszeit	Kontrastbild 24	Reaktionszeit
Kontrastbild 18	zeitliche Modulation	Kontrastbild 25	zeitliche Modulation
Kontrastbild 19	<b>Zeitpunkt Resultat-präsentation</b>	Kontrastbild 26	<b>Zeitpunkt Resultat-präsentation</b>
Kontrastbild 20	Fehler d. Belohnungserwartung	Kontrastbild 27	Fehler d. Belohnungserwartung
Kontrastbild 21	zeitliche Modulation	Kontrastbild 28	zeitliche Modulation

### 2.4.6 Gruppenanalyse

Um eine Aussage über den Einfluss der Regressoren auf die Varianz der Daten für die gesamte Gruppe der fünfzehn Probanden treffen zu können wurde eine statistische Varianzanalyse (*analysis of variance*, ANOVA) auf Gruppenebene durchgeführt. Hierzu wurde ein flexibles multifaktorielles Modell mit einem 2x2 faktoriellen Design aufgestellt: Faktor Spielphase (Anfangsphase/Spätphase) und Faktor Kategorie (Belohnung/Bestrafung). Untersucht wurde unter anderem der lineare Anstieg der Aktivierung zum Zeitpunkt der Rückkopplung (Resultatpräsentation). Dafür wurden eine ANOVA aus den Kontrastbildern 7,14, 21 und 28 durchgeführt, wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: ANOVA für linearen Anstieg zum Zeitpunkt der Resultatpräsentation:

	Anfangsphase	Spätphase
Belohnung	15 x Kontrastbild 7	15 x Kontrastbild 14
Bestrafung	15 x Kontrastbild 21	15 x Kontrastbild 28

Für die Gruppenanalyse wurden verschiedene t-Kontraste gerechnet, um die Aktivierung darzustellen, die mit den jeweiligen Einflussfaktoren korreliert. Clustergrößen unterhalb eines Schwellenwerts von 20 Voxeln wurden für die angegebenen Kontraste ausgeschlossen.

Um zu den statistisch errechneten Koordinaten passende Gehirnregionen zu bestimmen, wurde zum einen die „SPM Anatomy Toolbox“ Version 18 (Eickhoff et al. 2005) verwendet, die die relevanten Cluster mit sogenannten *probability maps* abgleicht. Außerdem wurde die Toolbox „Protocol SPM Orthview Plugin“ Version 0.22 (Oliver Granert, Klinik für Neurologie, Kiel) genutzt, die zur Bestimmung des Hirnareals die elektronischen Gehirnatlanten von Talairach (<http://www.talairach.org>), Anatomical Automatic Labeling (AAL) sowie den Brodman-Atlas (Chris Rorden's „MRIcro“ Version 1.4.0; <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/>) zur Bestimmung der Brodman Areale nutzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Verhalten in den Trainingsspielen

In Abb. 13 und 14 ist für jeden Probanden in einer unterschiedlichen Farbe dargestellt, welche Schwierigkeitsstufen des Spiels, ausgehend von Level 6, er gespielt hat. Annähernd die Hälfte der Probanden hat sich im Verlauf der fünf Spiele einer jeden Kategorie immer weiter verbessert, ohne ein konstantes Level zu erreichen. Einige Probanden haben in einer der beiden Kategorien ein deutlich höheres Level erreicht, als in der anderen, wobei manche beim Verlust-Lernen deutlich besser sind, andere beim Gewinn-Lernen.

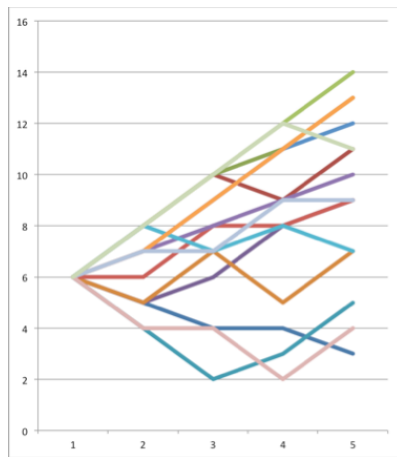


Abbildung 13: Erreichte Level in den Verlust-Spielen.

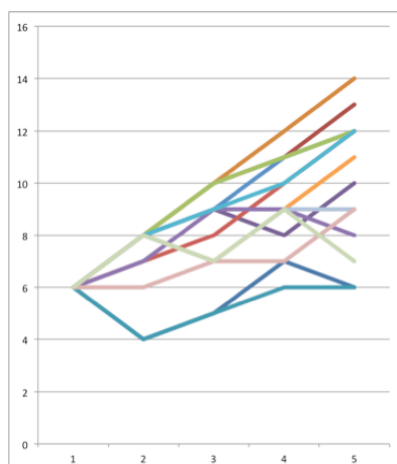


Abbildung 14: Erreichte Level in den Gewinn-Spielen.

So hat beispielsweise der in Türkis dargestellte Proband bei den Verlust-Spielen im vierten Spiel Level 8 gespielt, im fünften Spiel nur noch Level 7, bei den Gewinn-Spielen hingegen hat er sich vom vierten zum fünften Spiel um zwei Level von 10 auf 12 gesteigert. Der in blassem Hellgrün dargestellte Proband hat sich bei den Verlust-Spielen nach einem vierten Spiel in Level 12 im fünften Spiel bei Level 11 eingefunden, bei den Gewinn-Spielen hingegen hat er im vierten Spiel nur Level 9 erreicht und im fünften Spiel sogar nur Level 7 gespielt. Der in Orange dargestellte Proband beispielsweise hat in den Verlust-Spielen Level 13 und in den Gewinn-Spielen Level 11 erreicht, wobei er in beiden Kategorien vom vierten zum fünften Spiel zwei Level nach oben gesprungen ist.

### 3.2 Verhalten im fMRT

Das Verhalten der Probanden im fMRT lässt sich anhand von drei Parametern beschreiben: Die Anzahl der richtigen Entscheidungen, die Länge der Reaktionszeit die sowie Zügen, in denen keine (rechtzeitige) Auswahl erfolgte.

#### 3.2.1 Lernkurve im fMRT

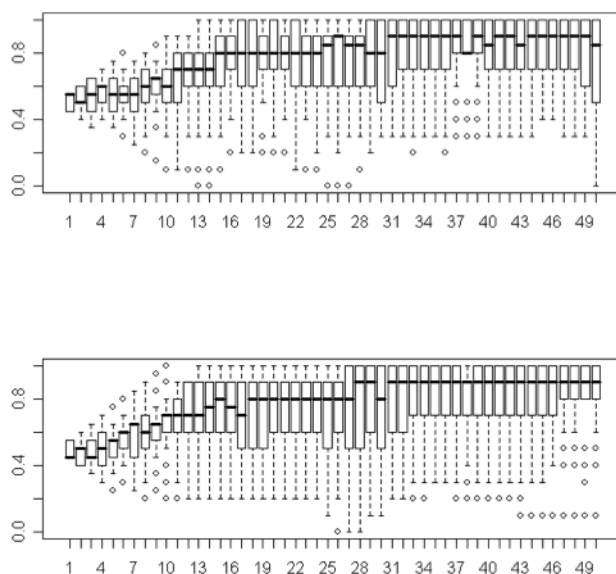


Abbildung 15: Lernkurve im fMRT gemittelt über beide Spiele einer Kategorie (oben Verlust-, unten Gewinn-Spiele). Legende: Schwarze Balken = Medianwerte, Kästen = 1. bis 3. Quartil, gestrichelte Linien = 90% Konfidenzintervall, Kreise = Ausreißer.

Die Lernkurve zeigt die prozentuale Anzahl richtig getroffener Entscheidungen zum Zeitpunkt jedes Zugs gemittelt über die letzten zehn Züge. Wählt der Proband den (objektiv) besseren Stapel, wird dem Zug die Zahl 1 zugeordnet, wählt er den anderen, eine 0. Für die ersten zehn Züge wurde stellvertretend der Wert 0,5 eingetragen. Im Verlauf der fünfzig

Züge nimmt die Anzahl korrekter Entscheidungen zu. Zu Beginn liegt die Erfolgsquote bei etwa 50% richtiger Entscheidungen. Zunächst steigt sie steil an, flacht dann ca. ab dem 10.-20. Spielzug ab (siehe Abb. 15). Es gibt also einen engen Zusammenhang zwischen dem Spielzug und dem Verlauf der Lernkurve.

Außerdem ist die Lernkurve stark vom jeweiligen Probanden und der Spielrunde (1-4) abhängig: Beim zweiten Spiel derselben Kategorie (Gewinn/Verlust) steigt die Anzahl korrekter Entscheidungen schneller, als beim ersten. Auch die Kategorie selber hat einen gewissen Einfluss auf die Lernkurve: Beim Belohnungslernen steigt sie schneller als beim Bestrafungslernen. Da aber die Probanden entweder die Reihenfolge + - - + oder die Reihenfolge - + + - gespielt haben, also kein Proband als erstes Spiel sowohl ein Gewinn-Spiel als auch ein Verlust-Spiel gespielt hat und es zudem eine Häufung der Variante + - - + gibt, lässt sich der alleinige Einfluss der Kategorie und der Position innerhalb der vier Spiele nicht untersuchen. Die Anzahl korrekter Entscheidungen ist insgesamt abhängig von den Faktoren Spielzug, Proband und Spielrunde.

### 3.2.2 Reaktionszeit im fMRT

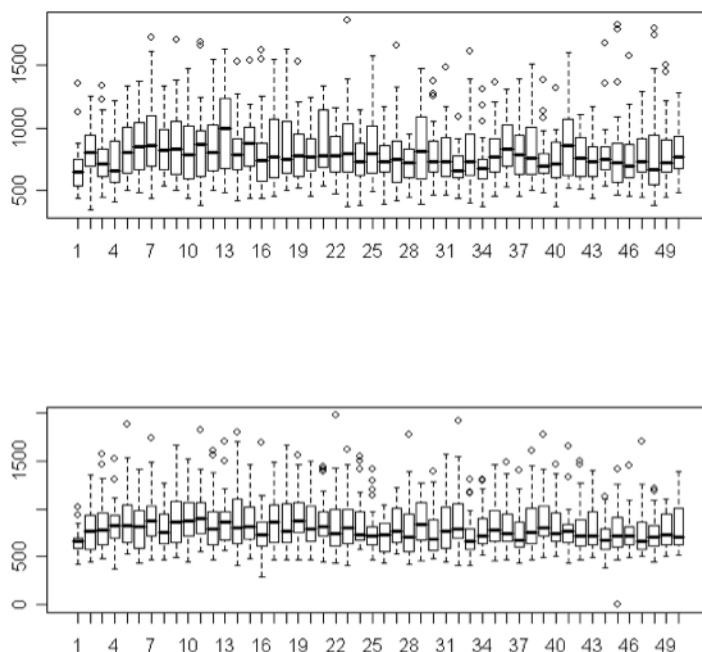


Abbildung 16: Reaktionszeiten aller Probanden gemittelt in den Verlust-Spielen (oben) und Gewinn-Spielen (unten).

Der Reaktionszeit liegt gemittelt über die Spielzüge aller Spiele bei 816,92ms mit einer Standardabweichung von 259,39ms. Die mittlere Reaktionszeit bei den Verlust-Spielen liegt



bei 822,31ms (eine Standardabweichung: 264,55ms). Die mittlere Reaktionszeit bei den Gewinn-Spielen liegt bei 811,53ms (eine Standardabweichung: 264,55ms). Es gibt bei der Reaktionszeit keine signifikanten Unterschiede zwischen Verlust- und Gewinn-Spielen, sie verändert sich jedoch im Verlauf eines Spiels und der vier Spiele, die ein Proband im fMRT spielt. Während der ersten Züge jedes Spiels ist die Reaktionszeit noch sehr kurz, dann wird sie rasch länger, um dann im Verlauf des restlichen Spiels kontinuierlich wieder abzunehmen. Beim zweiten Spiel einer Kategorie ist die Reaktionszeit zu Beginn des Spiels etwas länger als zu Beginn des vorangegangenen Spiels, wird dann aber schneller kürzer (fällt steiler ab), als beim ersten Spiel derselben Kategorie.

Von der Kategorie des Spiels ist die Reaktionszeit nicht abhängig, auch nicht davon, um welche der vier Spielrunden es sich handelt. Die Reaktionszeit ist zwar individuell verschieden, ihre Entwicklung (Verkürzung) im Verlauf der 50 Spielzüge ist aber bei allen Probanden ähnlich. Daher ist die Reaktionszeit statistisch signifikant vom Faktor „Proband“ abhängig. Ihre Entwicklung im Spielverlauf ist ebenfalls vom Probanden abhängig, dieser Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant.

### 3.3 fMRT Ergebnisse

#### 3.3.1 Fehler der Belohnungserwartung

##### **Kontrast 1: Lineare Korrelation mit dem Fehler der Belohnungserwartung beim Belohnungs- und Bestrafungslernen**

Durchgeführt wurde ein *one-sample* T-Test. Dieser Kontrast zeigte eine Aktivierung im ventralen Striatum links ( $x = -10$ ,  $y = 14$ ,  $z = -8$ ,  $T = 7,64$ ) und rechts ( $x = 12$ ,  $y = 14$ ,  $z = -10$ ;  $T = 9,26$ ) (Abb. 17).

#### 3.3.2 Zeitpunkt der Resultatpräsentation

##### 3.3.2.1 Bestrafungslernen

##### **Kontrast 2: Anfangsphase > Spätphase**

Beim Bestrafungslernen zeigte sich in der Anfangsphase zum Zeitpunkt der Resultatpräsentation ein linearer Aktivitätsanstieg unter anderem im linken ventrolateralen präfrontalen Cortex ( $x = -24$ ,  $y = 36$ ,  $z = -4$ ,  $T = 5,71$ ), linken ventralen Striatum ( $x = -8$ ,  $y = 30$ ,  $z = -6$ ,  $T = 6,39$ ) und linken Precuneus ( $x = -14$ ,  $y = -56$ ,  $z = 26$ ,  $T = 7,46$ ) (Abb. 18).

### **Kontrast 3: Spätphase > Anfangsphase**

Beim Bestrafungslernen zeigte sich in der Spätphase zum Zeitpunkt der Resultatpräsentation ein linearer Aktivitätsanstieg unter anderem im linken dorsalen Nucleus caudatus ( $x = -14, y = 20, z = 6, T = 5,61$ ), rechten rostralen dorsalen Prämotorkortex ( $x = 38, y = -2, z = 6, T = 5,64$ ) und linken caudalen dorsalen Prämotorkortex ( $x = -26, y = -4, z = 66, T = 6,73$ ) (Abb. 19).

### **3.3.2.2 Belohnungslernen**

#### **Kontrast 4: Anfangsphase > Spätphase**

Beim Belohnungslernen zeigte sich in der Anfangsphase zum Zeitpunkt der Resultatpräsentation ein linearer Aktivitätsanstieg sowohl in ventralen als auch in dorsalen frontostriatalen Schleifen: unter anderem im linken ventralen Striatum ( $x = -12, y = 8, z = -10, T = 5,32$ ), rechten medialen präfrontalen Cortex ( $x = 20, y = 48, z = 38, T = 5,73$ ), linken medialen präfrontalen Cortex ( $x = -12, y = 50, z = 36, T = 5,44$ ), rechten caudalen dorsalen Prämotorcortex ( $x = 34, y = -22, z = 62, T = 6,33$ ) und der rechten rostralen supplementär-motorischen Areal ( $x = 16, y = 14, z = 62, T = 7,06$ ) (Abb. 20).

#### **Kontrast 5: Spätphase > Anfangsphase**

Beim Belohnungslernen zeigte sich in der Spätphase zum Zeitpunkt der Resultatpräsentation ein linearer Aktivitätsanstieg unter anderem im Parahippocampus links ( $x = -36, y = -10, z = -22, T = 7,14$ ) und rechts ( $x = 34, y = -18, z = -22, T = 5,82$ ) (Abb. 21).

## **3.4 Bilder und Tabellen**

Die Aktivierungskarten werden auf dem SPM8 „single subject“ MNI-Gehirn dargestellt (Collins et al., 1998).

### **3.4.1 Fehler der Belohnungserwartung**

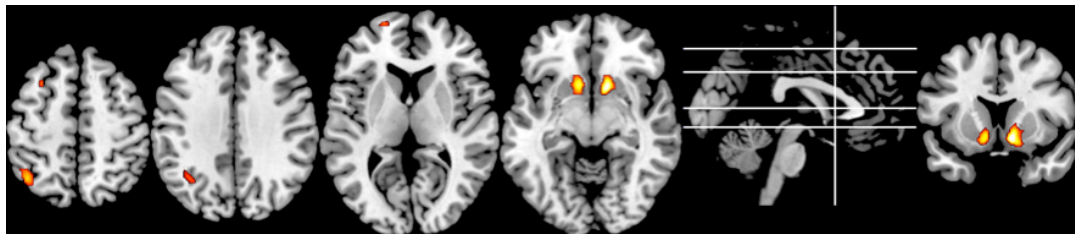


Abbildung 17: Korrelation des BOLD-Signals im ventralen Striatum beidseits mit dem Fehler der Belohnungserwartung

Tabelle 3: Belohnungs- und Bestrafungslernen,  
positive Korrelation mit dem Fehler der Belohnungserwartung:

Areal	Seite	Peak Voxel			
		T-Wert	x	y	z
Ventrales Striatum	L	7,64	-10	14	-8
Ventrales Striatum	R	9,26	12	14	-10
Frontopolarer Cortex	L	6,03	-20	64	10
Rostraler dorsaler PMC	L	6,30	-28	16	56
Gyrus angularis	L	5,76	-34	-60	34
Lobulus parietalis inferior	L	5,86	-52	-46	48
Lobulus parietalis inferior	L	7,20	-40	-60	52
Die Koordinaten (x, y, z) beziehen sich auf das MNI-Gehirn. PMC = Prämotorcortex					

### 3.4.2 Bestrafungslernen, Anstieg in der Anfangsphase

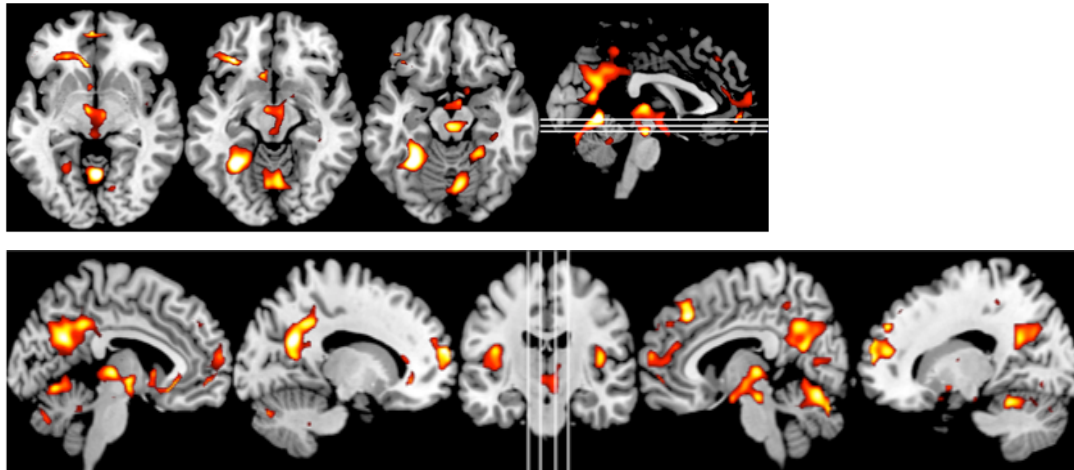


Abbildung 18: Beim Bestrafungslernen ansteigendes BOLD-Signal in ventralen Schleifen in der Anfangsphase signifikant stärker als in der Spätphase (Kontrast 2)

Tabelle 4: Bestrafungslernen, Anfangsphase > Spätphase,

Aktivierung durch Resultatpräsentation:

Areal	Seite	Spitzen-Voxel			
		T-Wert	x	y	z
Mesencephalon	R	6,38	0	-22	-16
Chiasma opticum	R	5,33	6	-2	-16
Ncl. subthalamicus	L	5,61	-6	-8	-10
Ncl. subthalamicus	L	6,08	-6	-8	-4
Ventrolat. PFC	L	5,71	-24	36	-4
Mittleres Cingulum	R	7,37	4	-4	30
Gyrus angularis	R	6,90	46	-56	26
Sulcus calcarinus	L	6,40	-18	-76	8
Sulcus calcarinus	R	5,31	6	-90	8
Kleinhirn IV, V	R	6,61	20	-46	-20
Kleinhirn VI	R	6,33	8	-68	-16
Ventrales Striatum	L	6,39	-8	30	-6
Anteriores Cingulum	R	6,10	14	50	16
Mittleres Cingulum	R	5,51	12	-18	48
Precuneus	L	7,46	-14	-56	26

Lateraler OFC	L	7,35	-32	32	-10
Lateraler OFC	R	8,57	40	34	-14
Gyrus frontalis inferior	R	6,63	44	22	12
Frontopolarer Cortex	L	5,95	-2	54	-6
Frontopolarer Cortex	R	5,50	8	54	-4
Frontopolarer Cortex	L	6,99	-14	62	18
Frontopolarer Cortex	L	6,82	-12	66	14
Medialer PFC	R	6,53	6	32	42
Medialer PFC	R	5,95	6	34	48
Medialer PFC	R	6,74	14	50	34
Gyrus fusiformis	L	7,86	-32	-50	-14
Insula	R	5,87	42	-16	14
Insula	R	5,70	44	0	4
Gyrus occipitalis medius	L	6,18	-40	-66	26
Precuneus	L	6,66	-6	-60	26
Precuneus	L	6,69	-14	-50	36
Precuneus	R	6,92	14	-54	26
Subgenuales Cingulum	L	6,13	-10	20	-12
Rolandisches Operculum	L	6,19	-42	-14	18
Rolandisches Operculum	R	5,42	46	-22	18
Gyrus supramarginalis	R	7,19	54	-24	26
Gyrus temporalis medius	L	6,61	-50	-62	16
Gyrus temporalis medius	R	7,06	48	-66	24
Posteriorer Thalamus	L	6,31	-6	-22	2
Posteriorer Thalamus	R	6,18	6	-22	2
Vermis cerebelli	R	7,61	2	-60	-6
Vermis cerebelli	R	6,37	6	-70	-14
Frontopolarer Cortex	R	6,35	18	62	12
Die Koordinaten (x, y, z) beziehen sich auf das MNI-Gehirn.					
OFC = Orbitofrontaler Cortex, PFC = Präfrontaler Cortex					

### 3.4.3 Bestrafungslernen, Anstieg in der Spätphase

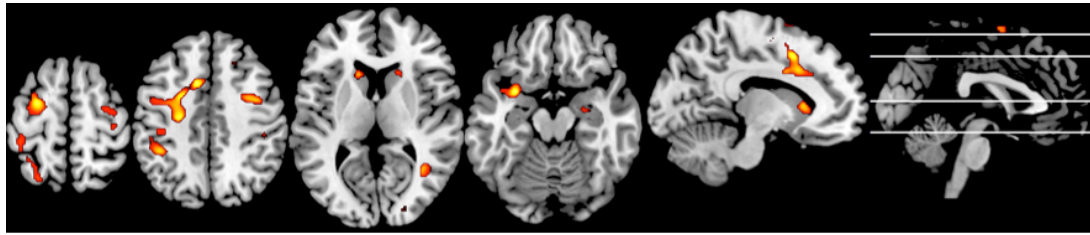


Abbildung 19: Beim Bestrafungslernen ansteigendes BOLD-Signal in dorsalen Schleifen in der Spätphase signifikant stärker als in der Anfangsphase (Kontrast 3)

Tabelle 5: Bestrafungslernen, Spätphase > Anfangsphase,

Aktivierung durch Resultatpräsentation:

Areal	Seite	Spitzen-Voxel			
		T-Wert	x	y	z
Dorsaler Nucleus caudatus	L	5,61	-14	20	6
Rostraler dorsaler PMC	R	5,64	38	-2	42
Caudaler dorsaler PMC	L	6,12	-30	-4	52
Caudaler dorsaler PMC	L	6,73	-26	-4	66
Gyrus postcentralis	L	5,30	-40	-24	52
Gyrus parietalis inferior	L	5,59	-40	-42	46
Dorsolateraler PFC	R	5,52	32	28	26
Rostrales SMA	L	6,52	-10	10	48
Dorsaler OFC	R	6,14	22	46	-2
Gyrus temporalis medius	R	5,37	38	-56	10
Gyrus frontalis inferior	R	5,89	32	16	24
Lobulus parietalis inferior	L	5,88	-40	-36	36
Gyrus supramarginalis	R	6,06	40	-28	36
Rostraler dorsaler PMC	L	6,06	-24	-14	46
Rostraler dorsaler PMC	L	6,06	-22	2	46
Temporalpol	L	6,31	-32	6	-18
Mittleres Cingulum	L	5,48	-12	16	34

Die Koordinaten (x, y, z) beziehen sich auf das MNI-Gehirn.

PMC = Prämotorcortex, PFC = Präfrontaler Cortex,

SMA = Supplementär-motorisches Areal, OFC = Orbitofrontaler Cortex

### 3.4.4 Belohnungslernen, Anstieg in der Anfangsphase

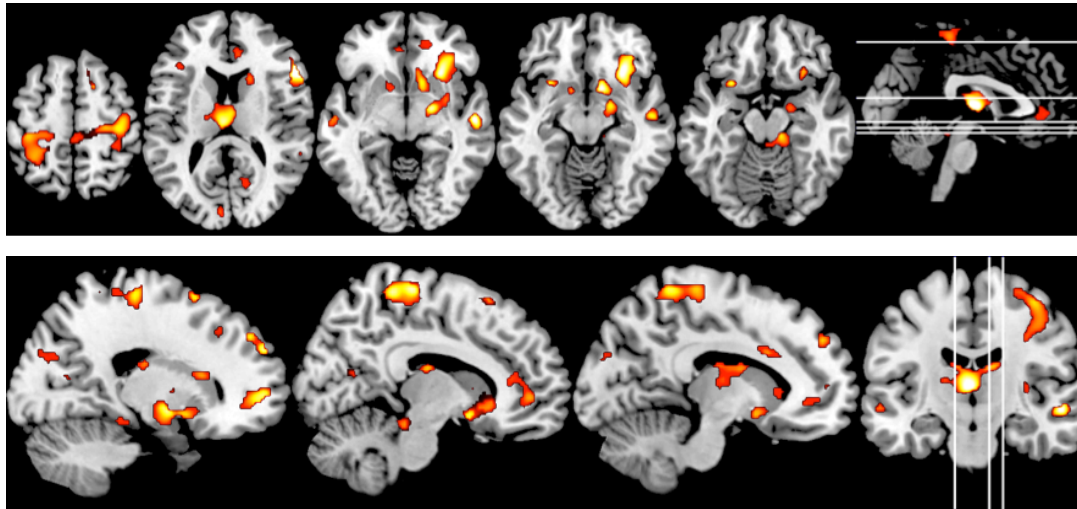


Abbildung 20: Beim Belohnungslernen ansteigendes BOLD-Signal in ventralen und dorsalen Schleifen in der Anfangsphase signifikant stärker als in der Spätphase (Kontrast 4)

Tabelle 6: Belohnungslernen, Anfangsphase > Spätphase,

Aktivierung durch Resultatpräsentation:

Areal	Seite	Spitzen-Voxel			
		T-Wert	x	y	z
Anteriore Insula	L	6,20	-28	14	-14
Anteriore Insula	R	6,84	28	22	-10
Ventrales Striatum	L	5,32	-12	8	-10
Globus pallidus lateralis	R	5,90	20	-2	4
Medialer Thalamus	L	7,44	-2	-12	6
Subgenuales Cingulum	R	6,68	12	10	-12
Precuneus	L	5,93	-12	-44	68
Gyrus precentralis	L	5,53	-36	-28	60
Caudaler dorsaler PMC	R	6,33	34	-22	62
Medialer PFC	R	6,24	20	56	30
Medialer PFC	L	5,44	-12	50	36
Medialer PFC	R	5,73	20	48	38
Gyrus postcentralis	L	5,56	-26	-40	64
Gyrus postcentralis	L	5,41	-32	-44	60
Gyrus temporalis medius	R	6,99	54	-14	-8

Gyrus occipitalis medius	L	5,39	-38	-64	4
Gyrus frontalis inferior	L	5,63	-46	36	18
Gyrus frontalis inferior	R	7,79	56	24	12
Rostrales SMA	R	7,06	16	14	62
Gyrus frontalis inferior	R	6,70	50	18	34
Dorsaler OFC	R	6,55	26	48	2
Globus pallidus internus	R	6,37	20	-6	-6
Gyrus frontalis inferior	R	7,33	32	14	26
Medialer PFC / frontopol.	L	5,47	-18	50	0
Gyrus frontalis inferior	R	5,34	36	-6	28
Medialer PFC	R	6,20	16	56	2
Lobulus paracentralis	L	5,42	-6	-32	68
Lobulus paracentralis	R	6,46	10	-26	68
Rostrales SMA	R	5,36	10	22	60

Die Koordinaten (x, y, z) beziehen sich auf das MNI-Gehirn.  
 PMC = Prämotorcortex, PFC = Präfrontaler Cortex,  
 OFC = Orbitofrontaler Cortex, SMA = Supplementär-motorisches Areal

### 3.4.5 Belohnungslernen, Anstieg in der Spätphase

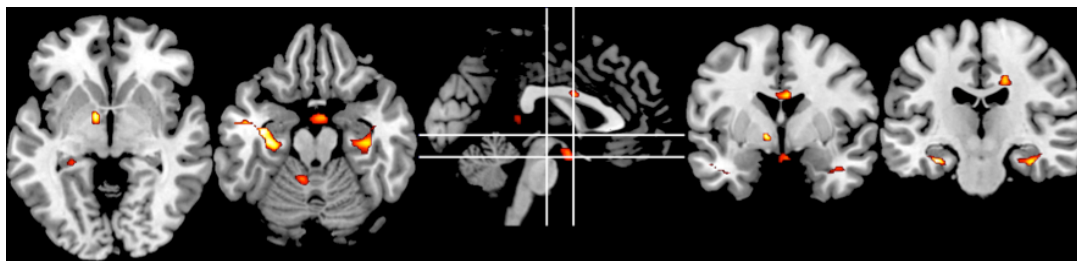


Abbildung 21: Beim Belohnungslernen ansteigendes BOLD-Signal in ventralen Schleifen in der Spätphase signifikant stärker als in der Anfangsphase (Kontrast 5)

Tabelle 7: Belohnungslernen, Spätphase > Anfangsphase,

Aktivierung durch Resultatpräsentation:

Areal	Seite	Spitzen-Voxel			
		T-Wert	x	y	z
Kleinhirn IV,V	L	5,63	-18	-44	-32



Temporalpol	R	5,33	52	10	-30
Gyrus parahippocampalis	L	7,14	-36	-10	-22
Gyrus parahippocampalis	R	5,82	34	-18	-22
Gyrus temporalis medius	L	6,19	-44	-6	-22
Gyrus temporalis medius	L	5,34	-44	-10	-18
Subgenuales Cingulum	R	5,35	4	-2	-18
Globus pallidus	L	6,37	-10	-2	-4
Mittleres Cingulum	R	5,95	4	2	26
Gyrus parietalis superior	R	5,39	22	-66	66
Die Koordinaten (x, y, z) beziehen sich auf das MNI-Gehirn.					

### **3.4.6 Maskierte Kontraste**

Aus den Kontrasten zwei bis fünf (Abb. 17-21) geht hervor, dass beim Bestrafungslernen der dorsale Nucleus caudatus und der Prämotorkortex erst in der Spätphase ansteigende Aktivität zeigen. Beim Belohnungslernen hingegen zeigen sowohl ventrale als auch dorsale Schleifen bereits in der Anfangsphase einen Aktivitätsanstieg. Um die Beobachtung, dass die dorsalen Netzwerke beim Belohnungslernen früher beteiligt sind, als beim Bestrafungslernen, sichtbar zu machen, wurden die Kontrastbilder miteinander maskiert: Abb. 22-24 zeigen die ventralen Netzwerke, die sowohl beim Bestrafungs- als auch beim Belohnungslernen in der Anfangsphase ansteigen. Abb. 25 und 26 zeigen die dorsalen Netzwerke, die beim Bestrafungslernen erst in der Spätphase ansteigen beim Belohnungslernen hingegen schon in der Anfangsphase.

### 3.4.6.1 Maskierte Kontraste: ventrale Netzwerke

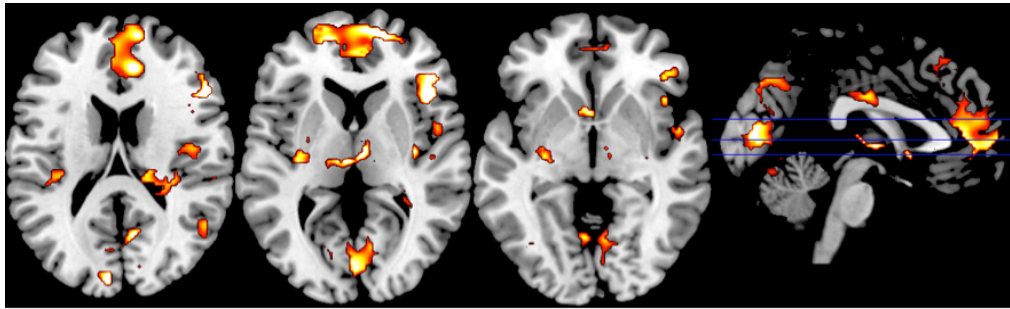


Abbildung 22: Beim Bestrafungs- und Belohnungslernen in der Anfangsphase ansteigende Aktivität in ventralen Netzwerken (axial)

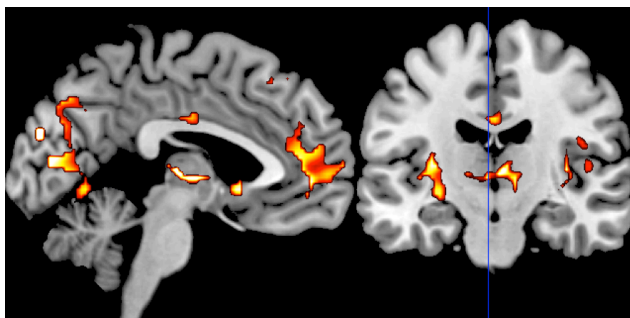


Abbildung 23: Beim Bestrafungs- und Belohnungslernen in der Anfangsphase ansteigende Aktivität in ventralen Netzwerken links (sagittal)

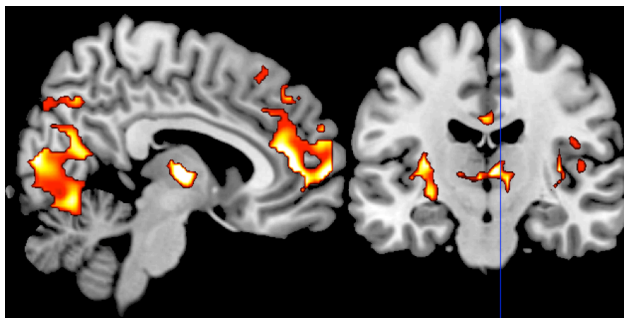


Abbildung 24: Beim Bestrafungs- und Belohnungslernen in der Anfangsphase ansteigende Aktivität in ventralen Netzwerken rechts (sagittal)

### 3.4.6.2 Maskierte Kontraste: dorsale Netzwerke

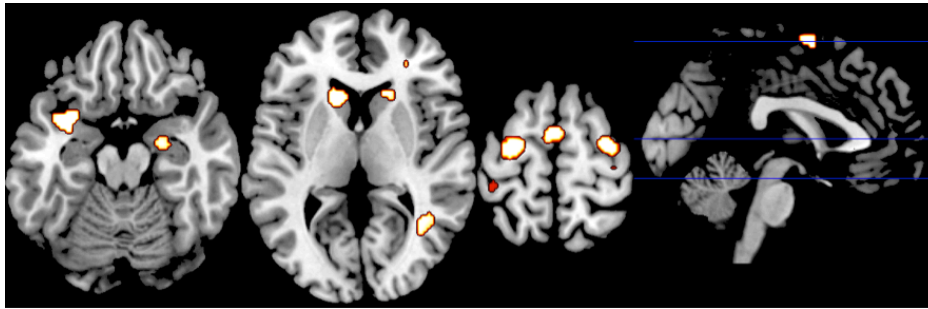


Abbildung 25: Beim Bestrafungslernen in der Spätphase und Belohnungslernen in der Anfangsphase ansteigende Aktivität in dorsalen Netzwerken (axial)

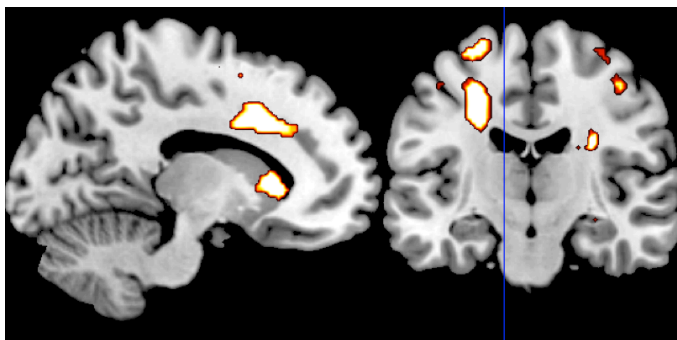


Abbildung 26: Beim Bestrafungslernen in der Spätphase und Belohnungslernen in der Anfangsphase ansteigende Aktivität in dorsalen Netzwerken (sagittal)

## **4. Interpretation und Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Methode**

#### ***4.1.1 Die Stichprobe***

Eine Stichprobe von fünfzehn Probanden genügt, um Daten zu erhalten, die aussagekräftig genug sind, um einen eindeutigen Trend aufzuzeigen. Um zuverlässige Aussagen über das allgemeine Vorhandensein eines Merkmals in der untersuchten Population zu treffen, sind Probandengruppen von mehreren hundert Personen notwendig, das war jedoch nicht Intention dieser Studie. Frauen wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Das liegt zum einen daran, dass die zyklusabhängigen hormonellen Schwankungen eine zusätzliche mögliche Einflussgröße auf neuronale Vorgänge sind, die bei der Auswertung berücksichtigt werden müssten, zum anderen, dass vor der Durchführung einer Magnetresonanztomographie der Ausschluss einer Schwangerschaft vorgeschrieben ist. Linkshänder, Personen mit unklarer Händigkeit und solche, die als Kinder von Links- auf Rechtshändigkeit umgewöhnt wurden, wurden von der Studie ausgeschlossen. Es wurden zwecks besserer Vergleichbarkeit nur Rechtshänder untersucht, da deren dominante Gehirnhälfte dann mit hoher Wahrscheinlichkeit die linke ist. Personen mit chronischen körperlichen oder seelischen Erkrankungen wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen, da davon auszugehen ist, dass neuronale Strukturen und Abläufe davon geprägt werden. Die Altersgruppe wurde auf 21-30 Jahre festgelegt, weil diese Personen volljährig sind, sich in einer vergleichbaren Lebensphase befinden und erfahrungsgemäß leichter zu rekrutieren sind als ältere Menschen.

#### ***4.1.2 Das Paradigma Two Way Iowa Gambling Task***

##### **4.1.2.1 Objektiv versus subjektiv richtige Stapelwahl**

Die vom Probanden getroffene Auswahl wird als richtige Entscheidung gewertet, wenn der Proband den Stapel gewählt hat, der aus objektiver Sicht der bessere ist. Durch gute Mischung der Karten soll gewährleistet werden, dass die Probanden ein möglichst realistisches Bild der Stapel bekommen. Es kann jedoch, gerade zu Beginn eines Spiels, passieren, dass der Spieler aufgrund der wenigen Karten, die er von einem Stapel bisher gesehen hat, ein irreführendes Bild von der Hierarchie bekommt. Dann wählt er einen Stapel, den er aufgrund seines Kenntnisstandes zu Recht für den besseren hält. Er hat also gut gelernt

und trotzdem wird die Entscheidung als falsch gewertet. Ein Lösungsansatz für dieses Problem wäre der Einsatz eines Bayes'schen Schätzers, um bei der Bewertung des Lernverhaltens die bisherige Auswahl gezeigter Kartenwerte zu berücksichtigen. Dabei handelt es sich um eine Schätzfunktion, die eventuelles Vorwissen über einen zu schätzenden Parameter berücksichtigt. Der zu schätzende Parameter ist in diesem Fall der Mittelwert des Stapels. Man könnte somit den Mittelwert auf Grundlage der bisher gezeigten Karten berechnen und auf dieser Grundlage bestimmen, ob die Probanden die Wahl des besten Stapels subjektiv korrekt getroffen haben. Dabei wäre es außerdem möglich, den Schätzer so zu programmieren, dass länger zurückliegende Kartenwerte weniger stark in die Schätzung einfließen als kürzer zurückliegende. Das Ausmaß, in dem ältere Kartenwerte „verblässen“, ließe sich dabei variieren. So könnte man annäherungsweise ermitteln, wie sich dieser Effekt des Vergessens auf das Entscheidungsverhalten der Probanden auswirkt. Das Problem, dass die Probanden aufgrund der ersten Karten einen irreführenden Eindruck von dem Stapel bekommen und deshalb ihre Entscheidung trotz bestmöglicher Leistung als falsch gewertet wird, ließe sich auf diese Weise berücksichtigen.

#### **4.1.2.2 Strategie der Exploitation oder Exploration**

Bei der Interpretation der Lernkurve muss des Weiteren folgender Aspekt berücksichtigt werden: Gerade zu Beginn des Spiels ist es notwendig und ratsam, möglichst alle Stapel erst einmal kennen zu lernen. So kann es sein, dass ein Spieler in Kauf nimmt, möglicherweise den schlechteren der wählbaren Stapel zu nehmen, um ihn besser kennen zu lernen, weil er über den anderen Stapel schon mehr weiß. Eine solche explorative Entscheidung wird dann als falsche Entscheidung gewertet und die Lernkurve sieht schlechter aus als der Wissensstand des Probanden in Wirklichkeit ist. Dieses Problem haben wir jedoch in Kauf nehmen müssen, da wir keine Möglichkeit gesehen haben, zwischen diesen zwei verschiedenen Gründen für eine Entscheidung zu Gunsten des schlechteren Stapels zu differenzieren ohne das Spiel stark zu verändern. Ein denkbarer Weg, die Probanden zu einer „Exploitation“-Strategie zu zwingen, wäre, nach ein paar Runden keine Rückmeldung über die Kartenwerte mehr zu geben. Es würden also weiter Karten gezogen, aber die Gewinne und Verluste werden nicht direkt mitgeteilt, sondern einfach am Ende des Experiments berücksichtigt. In diesem Fall sollte der Spieler auf Exploration verzichten - ohne Kartenwerte bekommt er keine neuen Informationen - und stattdessen auf Basis seines bisherigen Wissens die bestmöglichen Entscheidungen treffen. Dieser Ansatz wurde jedoch nicht weiter verfolgt, da es nicht Ziel der Studie war, die unterschiedlichen Abläufe bei

verschiedenen, möglicherweise abwechselnd angewendeten, Strategien wie Exploration oder Exploitation herauszuarbeiten. Auf diesen Aspekt einzugehen würde den Ablauf des Experimentes unverhältnismäßig verzögert haben.

### **4.1.3 Auswertung**

#### **4.1.3.1 Aufteilung des Spiels in Früh- und Spätphase**

Es ist nicht möglich, genau festzustellen, wie viel ein Proband zu einem bestimmten Zeitpunkt gelernt hat. Die Anzahl richtiger Antworten reicht zur Beurteilung nicht aus. So hat ein Proband zu Beginn jeden Spiels bereits ohne Kenntnisse ca. 50% zufällig richtige Antworten. Bereits ein Kenntniszuwachs darüber, dass ein Stapel besser ist als ein anderer, bringt eine enorme Steigerung richtiger Antworten. Hinzu kommen die unter 4.1.2.1 und 4.1.2.2 beschriebenen Verfälschungen durch „schlecht gemischte“ Karten und eine explorative Spielstrategie. Es wäre für die Auswertung wünschenswert, den wirklichen Lernerfolg besser quantifizieren zu können. Da nicht genau messbar ist, wie sich der Wissenszuwachs entwickelt, ist es nicht möglich, die neuronale Aktivierung damit zu korrelieren. Wenn das möglich wäre, würde es die Auswertung sehr viel genauer machen. Bei der Auswertung der Daten wurden die Spiele deshalb in zwei Phasen zu je 25 Zügen unterteilt. Diese Unterteilung ist arbiträr, beruht aber auf folgenden Überlegungen: nach ca. 25 Spielzügen haben die Probanden mit 80% richtigen Entscheidungen ein relativ sicheres Wissen. Das lässt die Annahme zu, dass sie vor allem während der ersten 25 Spielzüge lernen und ihr Wissen in den letzten 25 Zügen anwenden. Auch methodisch ist diese Teilung günstig, da es für die statistische Auswertung von Vorteil ist, wenn die Phasen des Experiments gleich lang sind. Um die Auswertung genauer zu machen, wäre der nächste Schritt, bei jedem Probanden individuell anhand seiner Leistung festzulegen, bei welchem Zug die beiden Phasen getrennt werden.

#### **4.1.3.2 Statistische Schwellen**

Das Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  (unkorrigiert), das bei den Korrelation mit der Ergebnispräsentation verwendet wurde, ist ein relativ liberaler Schwellenwert. Ein Wert von  $p < 0,001$  bedeutet für einzelne Tests zwar eine hoch signifikante Ergebnisse, nämlich eine Wahrscheinlichkeit zufälliger Effekte von nur 0,1%. Bei der Auswertung von fMRT-Daten werden jedoch sehr viele Tests durchgeführt, da jeder Bildpunkt einzeln getestet wird. Deshalb ist bei  $p < 0,001$  ohne Korrektur für multiple Vergleiche die Möglichkeit von zufälligen Effekten höher als bei korrigierten Verfahren. Aufgrund des explorativen Ansatzes

dieser Studie, eine Aussage über die Beteiligung frontaler und dorsaler neuronaler Netzwerke beim Belohnungs- und Bestrafungslernen zu treffen, wurde es jedoch in Kauf genommen, dass die Ergebnisse auch zufällige Befunde enthalten können. Nach einer Korrektur für multiple Vergleiche würden nur noch einzelne Bildpunkte übrig bleiben, was eine Aussage über beteiligte Netzwerke erschweren würde.

Bei der Korrelation mit dem Fehler der Belohnungserwartung wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  (FWE-korrigiert) verwendet. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, einen Zusammenhang zu beobachten, der rein zufällig zustande gekommen ist, für jeden einzelnen Test bei 5% liegt. Aufgrund der Vielzahl an Tests ist das Ergebnis aber trotzdem sehr signifikant, da hier eine Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt wurde. Die FWE-Korrektur ist eine Form der Korrektur für multiple Vergleiche, bei der berücksichtigt wird, dass benachbarte Voxel, wenn sie zu einem zusammenhängenden neuronalen Areal gehören, eine gemeinsame Aktivierung zeigen.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### ***4.2.1 Diskussion der Verhaltensdaten***

#### **4.2.1.1 Lernkurven in den Trainingsspielen**

Fast die Hälfte der Probanden hat sich im Verlauf der fünf Spiele beider Kategorien immer weiter verbessert (Abb. 13 und 14). Diese Probanden haben offenbar keine Schwierigkeitsstufe erreicht, bei der sie maximal gefordert waren. Ihnen sind die Spiele im fMRT vermutlich etwas leichter gefallen als den anderen Probanden. Möglicherweise hätte durch weiteres Training erreicht werden können, dass sich alle Probanden in einem stabilen Level einfinden. Jedoch zeigte sich, dass nach anderthalb Stunden Spielen die Konzentration der Probanden nachließ, so dass ein längeres Training nicht sinnvoll erschien.

#### **4.2.1.2 Lernkurve im fMRT**

Durch die individuelle Anpassung der Schwierigkeit ist es gelungen, im fMRT stabile Lernkurven ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen Belohnungs- und Bestrafungslernen zu erreichen (Abb. 15).

#### **4.2.1.3 Reaktionszeit im fMRT**

Die Entwicklung der Reaktionszeit der Probanden weist im Verlauf der Spiele im fMRT keine signifikanten Unterschiede auf (Abb. 16). Es zeichnet sich jedoch als Trend ab, dass sie

zu Beginn eines Spiels zunächst länger und etwa ab dem fünfzehnten Spielzug wieder kürzer wird. Möglicherweise steht diese Entwicklung in Zusammenhang mit der Schwierigkeit der Entscheidung. Die Reaktionszeit bei Entscheidungen hängt mit der Schwierigkeit zusammen, da man beispielsweise für eine Entscheidung länger braucht, je komplexer die Wahlmöglichkeiten sind. Der niederländische Physiologe Franciscus Cornelis Donders beschrieb 1869 in seinem Werk „Die Schnelligkeit psychischer Prozesse“, dass die Reaktion auf einfache Reize ohne Wahlmöglichkeit schneller erfolgt, als auf Reize mit Wahlmöglichkeit. Der britische Mediziner William Edmung Hick beschrieb 1952, dass bei einer Wahlentscheidung die Reaktionszeit linear mit der Zunahme der Reizinformation zusammenhängt (Hick-Hyman-Gesetz). Zu Beginn eines Spiels dieser Studie haben die Probanden keine Informationen über die Stapel. Das heißt, sie entscheiden entweder zufällig, welchen sie aufdecken, oder folgen dabei einer (explorativen) Strategie. Beide Varianten würden eine kurze Reaktionszeit erklären. Sobald sie mehr Informationen über die Stapel haben, haben sie eine Grundlage, länger zu überlegen, welchen sie auswählen. Wenn sie dann eine klare, auf Kenntnissen beruhende Handlungsstrategie entwickelt haben, treffen sie die Entscheidungen wieder schneller.

#### ***4.2.2 Diskussion der fMRT Ergebnisse***

##### **4.2.2.1 Einordnung der primären Ergebnisse**

In dieser Studie wurde die Dynamik der Aktivierung in den frontostriatalen Netzwerken in Zusammenhang mit einer Lernaufgabe untersucht. Erwartungsgemäß zeigte sich eine Korrelation mit dem Fehler der Belohnungserwartung in Arealen des dopaminergen Verstärkungssystems, insbesondere dem ventralen Striatum. Die frontostriatalen Netzwerke zeigten eine Aktivierung, deren zeitliche Dynamik in einem Zusammenhang mit dem Lernerfolg steht. Dabei zeichnete sich folgende Tendenz ab: ventrale Netzwerke zeigten beim Lernen durch Belohnung und Bestrafung eine ansteigende Aktivierung in der ersten Phase. Dorsale Netzwerke zeigten beim Lernen durch Belohnung eine ansteigende Aktivierung bereits in der ersten Phase, beim Lernen durch Bestrafung erst in der zweiten Phase. Die Probanden spielten vier Durchgänge eines Kartenspiels mit zwei Varianten, das Entscheidungsverhalten und Erlernen eines Verhaltensmusters durch positive und negative Verstärkung abbildet. Bei der Auswertung wurden die Spiele in zwei Phasen unterteilt. Dem lag die Beobachtung zugrunde, dass die Probanden nach der Hälfte der Spielzüge im Schnitt 80% richtige Entscheidungen trafen. Insofern hatten sie weitestgehend „ausgelernt“ und wandten das ausgereifte Verhaltensmuster für den Rest des Spiels nur noch an.



Die Aktivierung der frontostriatalen Netzwerke entsprach grundsätzlich den Erwartungen, die dieser Studie zugrunde lagen. Die zentrale Hypothese, dass ventrale Netzwerke eher während der Planung und Verhaltensentwicklung, also in der Anfangsphase, aktiv sind, und dorsale Netzwerke eher der Speicherung und (motorischen) Ausführung dienen, also in der Spätphase aktiv sind, wurde bestätigt. Es gab allerdings auch überraschende Aspekte. So hätte man erwarten können, dass es beim Lernen durch Belohnung und Bestrafung eine ähnliche Dynamik gibt, dass nämlich die Aktivierung in den dorsalen Netzwerken nach den ventralen ansteigt. Dieses Muster zeigte sich allerdings nur beim Lernen durch Bestrafung. Beim Lernen durch Belohnung zeigten sowohl ventrale als auch dorsale Netzwerke schon in der Anfangsphase eine gleichsinnig ansteigende Aktivierung. Beim Lernen durch Bestrafung scheinen die dorsalen Netzwerke erst mit größerem zeitlichen Abstand zu folgen, obwohl der Verlauf der Lernkurven in beiden Spielvarianten annähernd gleich war. Zentrales Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist also, dass die Aktivierung dorsaler frontostriataler Netzwerke beim Lernen durch Belohnung früher stattfindet als beim Lernen durch Bestrafung. Hierfür sind verschiedene Erklärungen möglich:

- Zufallsstreuung: Die Varianz der fMRT-Daten könnte zufällig in diese Richtung geprägt worden sein, ohne dass es dafür eine physiologische Entsprechung gibt. Angenommen, der Effekt wäre reproduzierbar, gäbe es dafür folgende Erklärungsmodelle:
- Schnelleres Lernen durch Belohnung: Das frühere Ansteigen dorsaler Netzwerke beim Lernen durch Belohnung könnte daran liegen, dass durch Belohnung schneller gelernt wurde. Durch die individuelle Anpassung der Schwierigkeit für jeden Probanden und jede Spielkategorie wurde versucht, solche Unterschiede zu vermeiden, mit dem Erfolg, dass die Lernkurven der Probanden sehr stabil waren und keine Unterschiede zwischen Lernen durch Belohnung und Bestrafung gemessen wurden. Es könnte jedoch trotzdem sein, dass die Messung ungenau war und in Wirklichkeit in den Spielen mit Belohnung schneller gelernt wurde.
- Schnellere Gewohnheitsentwicklung durch Belohnung: Die beim Belohnungslernen bereits in der Anfangsphase ansteigende Aktivierung der dorsalen Netzwerke könnte bedeuten, dass - bei gleichem äußeren Lernerfolg wie beim Lernen durch Bestrafung - Gewohnheitsentwicklung und Automatisierung des gelernten Musters deutlich früher stattfinden.

Im Folgenden sollen die neuronalen Strukturen und Aktivierungsmuster, die im Zusammenhang mit den Ergebnissen dieser Studie bedeutsam sind, diskutiert werden.

#### **4.2.2.2 Ventrales Striatum: Fehler der Belohnungserwartung**

Sowohl beim Belohnungs- als auch beim Bestrafungslernen zeigte sich eine Aktivierung im ventralen Striatum, die linear mit dem Fehler der Belohnungserwartung korrelierte (Kontrast 1). Das ventrale Striatum und seine Rolle in der Belohnungsverarbeitung wurden in vielen Studien untersucht. An Affen konnte gezeigt werden, dass nach Erhalt einer Belohnung die dopaminerge Projektion aus der ventralen tegmental Area der Differenz zwischen erwarteter und erhaltener Belohnung entspricht (Schultz et al., 1997). Eine erhaltene Strafe führt zu einem Abfall der Dopaminausschüttung unter Normalniveau (Mirenowicz & Schultz, 1996). In neuronalen Bildgebungsstudien am Menschen wurde gezeigt, dass die funktionelle Aktivität im ventralen Striatum mit dem Fehler der Belohnungserwartung korreliert (O'Doherty et al., 2004; Pessiglione et al., 2006). Darüber hinaus scheint die individuelle Fähigkeit zur fluiden Intelligenz (komplexe Problemlösung und schnelle Verhaltensanpassung) möglicherweise mit der Aktivierung des ventralen Striatum beim Belohnungslernen zusammenzuhängen (Schlagenhauf et al., 2013).

#### **4.2.2.3 Precuneus**

Sowohl beim Bestrafungs- als auch beim Belohnungslernen zeigte sich in der Anfangsphase eine ansteigende Aktivierung im Precuneus (Kontraste 2 und 4). Der Precuneus ist ein Teil der Großhirnrinde und liegt im Interhemisphärenspalt. Er gehört zum posterioren parietalen Cortex, welcher als sensomotorische Schnittstelle beschrieben wird, an der visuelle Information über ein Zielobjekt in Bewegungsabsichten umgewandelt werden (Andersen & Buneo, 2002; Buneo & Andersen, 2006).

Der Precuneus scheint insbesondere bei der Gedächtnisbildung für räumliche Zusammenhänge eine Rolle zu spielen. In einer Studie mittels fMRT sollten die Probanden kontinuierlich neue Informationen über den Aufbau eines Labyrinthes lernen. Ziel der Studie war, Gehirnaktivität während der Entwicklung einer räumlichen Repräsentation sichtbar zu machen. Dabei wurde gezeigt, dass der Precuneus (beidseits) von Beginn an Informationen über den räumlichen Aufbau sammelt und seine Aktivität mit jedem Informationszuwachs steigt. Dabei ging vermehrte Aktivität im Precuneus mit vermehrt auf Erinnerung basierendem Verhalten einher (Brodt et al., 2016). Insofern erscheint die in der vorliegenden Studie gemessene vermehrte Aktivität im Precuneus während der Anfangsphase passend, da in der Anfangsphase die neuronale Repräsentation der Anordnung der Stapel angepasst wird.

#### **4.2.2.4 Ventrale Netzwerke: Aktivierung in der Anfangsphase beim Bestrafungs- und Belohnungslernen**

Beim Lernen durch Bestrafung (Kontrast 2) wie durch Belohnung (Kontrast 4) zeigt sich während der ersten Hälfte des Spiels zum Zeitpunkt der Präsentation des Kartenwertes eine ansteigende Aktivierung in Arealen, die zu den ventralen frontostriatalen Schleifen gehören: im rechten ventrolateralen präfrontalen Cortex (auch im medialen, lateralen orbitofrontalen und frontopolen Cortex) und im ventralen Striatum. Die wichtige Rolle des ventralen präfrontalen Cortex (und ventraler frontostriataler Netze) beim Verstärkungslernen (Chase et al., 2015) und insbesondere des ventromedialen präfrontalen Cortex beim ökonomischen Entscheidungsverhalten wurde in vielen Studien untersucht. In einer funktionellen Bildgebungsstudie mit einem Paradigma in Form eines Kartenspiels wurde beispielsweise die Beteiligung ventraler frontostriataler Netzwerke bei Entscheidungen untersucht. Fokus der Studie war die Rolle des dorsalen anterioren Cingulum und des ventromedialen präfrontalen Cortex bei ökonomischen Entscheidungen im Vergleich zu sogenannten *foraging*-Entscheidungen. *Foraging* (wörtlich „Hamstern“) bedeutet eine Abfolge von Entscheidungen zwischen dem Beibehalten der bisher gewählten Option und dem Wechsel zu einer anderen Option. Einige Autoren grenzen *foraging*-Entscheidungen gegenüber klassischen ökonomischen Entscheidungen ab. Letztere sind typischerweise dadurch gekennzeichnet, dass Optionen mit einer unterschiedlicher Kombination von Belohnung und Risiko zur Wahl stehen. Ergebnis der Studie war, dass beide Areale (mit den zugehörigen Netzwerken) bei beiden Entscheidungsformen gleichermaßen beteiligt sind. Es zeigte sich, dass die Aktivierung im dorsalen anterioren Cingulum die Schwere der aktuellen Entscheidung (relativer Wert der nicht gewählten Entscheidung) widerspiegelte und die Aktivierung im ventromedialen präfrontalen Cortex die relative „Leichtigkeit“ der Wahl (im Sinne der Höhe der Differenz der Auswahlmöglichkeiten) (Shenhav et al., 2016). Da die Entscheidungen beim Paradigma dieser Studie in der Anfangsphase Aspekte beider Entscheidungstypen aufweisen (siehe unter 4.1.2.2 *explore* vs. *exploit*-Strategie), ergänzen diese Ergebnisse die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die ventralen frontostriatalen Netzwerke sowohl beim Bestrafungs- als auch beim Belohnungslernen in der Anfangsphase, also während der Anpassung der Strategie, aktiv sind.

#### **4.2.2.5 Dorsale Netzwerke: Aktivierung in der Anfangsphase beim Belohnungslernen und der Spätphase beim Bestrafungslernen**

Eine Aktivierung der dorsalen frontostriatalen Netzwerke zeigte sich bei beiden

Lernvarianten in dieser Studie. Sie setzte jedoch beim Lernen durch Belohnung schon in der Anfangsphase (Kontrast 4) ein, beim Lernen durch Bestrafung hingegen erst in der Spätphase (Kontrast 3). Diese Aktivierung umfasst zahlreiche motorische Areale: rostraler und caudaler dorsaler Prämotorcortex, rostrales supplementär-motorisches Areal (SMA), primär-motorische Rinde, dorsaler Nucleus caudatus sowie somatosensorischer Cortex. Das supplementär-motorische Areal dient, gemeinsam mit dem rostral gelegenen prä-SMA, der Planung und Vorbereitung einer Reihenfolge von Bewegungen, deren Ablauf aus dem Gedächtnis abgerufen wird. Dies konnte sowohl an Tieren (Tanji & Shima, 1994; Halsband et al., 1994; Shima & Tanji 2000) als auch mittels transkranieller Magnetstimulation beim Menschen (Gerloff et al., 1997) gezeigt werden. Das prä-SMA ist - im Gegensatz zum supplementär-motorischen Areal - insbesondere dann aktiv, wenn auf einen visuellen Hinweis eine einzelne Bewegung ausgewählt werden muss (Matsuzaka et al., 1992). Der primäre Motorcortex zeigt Aktivierung bei der Durchführung von Bewegungsabfolgen, unabhängig davon, ob sie aus dem Gedächtnis oder aufgrund externer Stimuli ausgeführt werden. Dadurch unterscheidet er sich von Prämotorcortex, supplementär-motorischem Areal und prä-SMA (Halsband et al., 1994). Der Prämotorcortex erhält im Vergleich zum supplementär-motorischen Areal mehr sensorische Afferenzen (Kubota & Hamada, 1978). Auf verschiedenen Wegen erhält er visuelle und somatische Informationen direkt aus dem paritalen Cortex (Jones et al., 1978) und über cerebello-thalamische Projektionen (Matelli et al., 1989) aus dem Kleinhirn.

#### **4.2.2.6 Differenzielle Beteiligung ventraler und dorsaler Netzwerke im Zusammenhang mit Lernen und Gewohnheitsentwicklung**

Die differenzielle Beteiligung ventraler und dorsaler Netzwerke lässt sich insbesondere beim Bestrafungslernen deutlich beobachten, weil dort während der Verhaltensanpassung in der Anfangsphase die ventralen Netze aktiv sind, während der Anwendung des gelernten Musters in der Spätphase hingegen die dorsalen Netze. Eine Verschiebung der Aktivität (bzw. anderer Korrelate neuronaler Aktivität) von ventral nach dorsal zeigte sich auch in Studien zur Gewohnheitsentwicklung oder instrumentellem Lernen am Tiermodell wie auch am Menschen.

#### Verschiedene Verhaltensmodelle zur Interpretation von Anfangs- und Spätphase:

Nach der heute üblichen Terminologie weisen Gewohnheiten fünf Charakteristika auf: erstens werden sie durch neuronale Plastizität auf der Grundlage von Erfahrungen mit der

Umwelt geformt, zweitens laufen sie wiederholt über Tage oder Jahre ziemlich ähnlich ab, drittens laufen sie fast automatisiert, quasi unbewusst ab, so dass die Aufmerksamkeit auf etwas anderes gerichtet werden kann, viertens beinhalten sie in der Regel eine feste Abfolge von Handlungen, die auf einen bestimmten Stimulus hin ablaufen, fünftens können Gewohnheiten sowohl kognitiver Art (Denkgewohnheiten), als auch motorischer Art sein. Die Ausführung von Gewohnheiten steht gemäß dieser Definition weniger in Zusammenhang mit ihrem momentanen oder zukünftigen Zweck, sondern eher in Zusammenhang mit einem früheren Ziel und dem Verhalten, das zum Erreichen dieses Ziels am erfolgreichsten war (Graybiel, 2008). Zweckgebundene Handlungen werden durch den jeweils aktuellen Wert ihres Ergebnisses und das Wissen über den instrumentellen Zusammenhang zwischen der Handlung und ihrer Konsequenz reguliert. Eine Gewohnheit ist das Beibehalten eines Verhaltens, auch wenn der Wert des Ergebnisses gemindert wird (Dickinson, 1985). Henry Yin beschreibt zielorientiertes Verhalten und stimulusbedingte Gewohnheiten – neben Pawlowscher Konditionierung – als zwei Hauptkategorien instrumentellen Lernens, die durch Manipulation des Belohnungswertes und der Kontingenz voneinander unterschieden werden können (Yin & Knowlton, 2006).

Gemäß dieser Kategorien lassen sich die Ergebnisse dieser Studie so interpretieren, dass zu Beginn eines Spiels zunächst ein zweckgebundenes, zielorientiertes *action-outcome* Verhalten vorliegt, welches durch den Belohnungswert dynamisch angepasst wird. Später, wenn die Hierarchie der Stapel gelernt worden ist, ändert sich das Verhalten eher zu einem Stimulus-Antwort-Verhalten vergleichbar mit einer Gewohnheit.

#### Ventral-dorsal Verschiebung während der instrumentellen Konditionierung an Ratten:

Die unterschiedliche Rolle des ventralen und dorsalen Striatums während verschiedener Phasen instrumentellen Lernens wurde beispielsweise an Ratten untersucht. Indem beide Areale vorübergehend chemisch deaktiviert wurden, wurde sichtbar gemacht, dass das ventrale Striatum für das Erlernen entscheidend ist, während das dorsale Striatum für die Ausführung des Gelernten wichtig ist, und ausdrücklich nicht für das Erlernen (Atallah et al., 2007).

#### Konsolidierung instrumentell gelerntes Verhaltens durch Plastizität im ventralen Striatum bei Ratten:

Das ventrale Striatum ist in frühen Lernphasen auch zur Konsolidierung des Gelernten wichtig. Das ist das Ergebnis einer Studie, an Ratten, in der die Proteinsynthese blockiert

wurde. Proteinsynthese ist Voraussetzung für neuronale Plastizität und damit für die Konsolidierung des erlernten Verhaltens. Es zeigte sich, dass Proteinsynthese im ventralen Striatum in der frühen Lernphase notwendig ist. Wurde sie im Anschluss an die Lernphase blockiert, wurde die Konsolidierung des Gelernten dadurch verhindert. Eine spätere Hemmung beeinträchtigt das Lernen nicht (Hernandez et al., 2002).

#### Läsionsstudien an Ratten zur differenziellen Beteiligung neuronaler Netze bei *action-outcome*-Verhalten vs. *stimulus-response*-Verhalten:

Läsionen des assoziativen (caudomedialen) Striatum oder des prelimbischen präfrontalen Cortex führten bei Ratten zu einer Beeinträchtigung des zielorientierten Verhaltens (Killcross & Coutureau, 2003; Yin et al., 2005). Läsionen des sensomotorischen Striatum (dorsolaterales Caudoputamen) oder des infralimbischen präfrontalen Cortex führten zu einer Beeinträchtigung der Gewohnheitsentwicklung (Killcross & Coutureau, 2003; Yin & Knowlton, 2004; Graybiel, 2008). Der prelimbischen präfrontale Cortex der Ratten dient limbisch-kognitiven Funktionen und entspricht dem dorsolateralen präfrontalen Cortex bei Primaten. Der infralimbische präfrontalen Cortex der Ratten dient der viszeralen/autonomen Kontrolle und entspricht dem orbitomedialen präfrontalen Cortex bei Primaten. (Vertes, 2004). Somit wurde gezeigt, dass das assoziative/mediale Striatum (entspricht dem Nucleus caudatus bei Primaten) für die frühe zielorientierte Lernphase entscheidend ist, das sensomotorische/seitliche Striatum (entspricht dem Putamen bei Primaten) hingegen eher für die spätere, mehr gewohnheitsmäßige Phase (Yin, 2008).

#### Neuronale Plastizität und Feuerrate im dorsalen Striatum (Maus) während der Gewohnheitsentwicklung:

An Mäusen konnte gezeigt werden, dass sich die Feuerrate der striatalen Projektionsneurone bei der Gewohnheitsentwicklung spezifisch verändert. In einer Studie an Mäusen wurde eine Gewohnheitsentwicklung beim Drücken eines Hebels durch Belohnung mit Zuckerpellets erreicht. Den Tieren wurde zunächst durch kontinuierliche Belohnung „beigebracht“, dass auf einen Hebeldruck eine Belohnung durch Zucker folgt. Ein Teil der Ratten wurde dann durch *random ratio*, ein anderer Teil durch *random interval* Verstärkung trainiert. Dann wurden die Ratten *ad libitum* mit Zuckerpellets gefüttert, um den spezifisch mit dem Hebeldruck verknüpften Belohnungswert zu reduzieren. Anschließend folgte ein Intervall, in dem sie den Hebel drücken sollten, ohne dass eine Belohnung erfolgte. Es wurde (mittels 2-Photon-Laserscanmikroskopie) beobachtet, dass die Feuerrate der Projektionsneurone des

dorsalen Striatums bei der Gewohnheitsentwicklung sowohl zum direkten als auch zum indirekten Pfad zunahm. Dabei wurde der direkte Pfad zeitlich vor dem indirekten angeregt. Die Ratten, die nach dem *random ratio* Schema belohnt worden waren, zeigten dabei eine etwas deutlichere Gewohnheitsentwicklung. (O’Hare et al., 2016).

#### Traktstärke weißer Substanz in ventralen und dorsalen Netzwerken als Korrelat zielorientierten bzw. gewohnheitsmäßiges Verhaltens beim Menschen:

In einer Studie mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung wurde untersucht, warum manche Menschen mehr als andere zu unflexiblen Gewohnheiten neigen. Es zeigte sich, dass sich individuelle Ausprägungen von eher zielorientiertem oder eher gewohnheitsmäßigem Verhalten anhand der Konnektivität im Gehirn vorhersagen lassen. Und zwar korrelierte die individuelle Anfälligkeit für gewohnheitsmäßige „Rückfälle“ in nicht mehr gewinnbringendes Verhalten mit der gemessenen Stärke des Traktes weißer Substanz im Premotorkortex, ausgehend vom posterioren Putamen, sowie mit der Dichte der grauen Substanz im posterioren Putamen. Im Gegensatz dazu korrelierte flexibles, zielorientiertes Verhalten mit der gemessenen Stärke des Traktes weißer Substanz im ventromedialen präfrontalen Kortex, ausgehend vom Nucleus caudatus (de Wit et al., 2012). Da die Traktstärke das Ergebnis neuronaler Plastizität ist, welche wiederum Ausdruck vermehrter Aktivität ist, scheint dieser Befund zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie zu passen, dass das zielorientierte Verhalten in der Anfangsphase eher die ventralen frontostriatalen Netzwerken involviert, während in späteren Stadien der Gewohnheitsentwicklung ein Aktivitätsshift zu dorsalen frontostriatalen Netzwerken stattfindet.

#### **4.2.2.7 Überschneidung der neuronalen Netzwerke für Belohnung und Suchtentwicklung**

Beim Bestrafungslernen zeigte sich ein Aktivitätsshift von ventralen frontostriatalen Netzwerken in der Lern- bzw. Anpassungsphase hin zu dorsalen Netzwerken in der Automatisierungsphase, also erst, nachdem das Verhalten relativ erfolgreich war. Beim Belohnungslernen hingegen zeigte sich ein anderes Muster: Die Aktivität der ventralen und der dorsalen frontostriatalen Netzwerke nahm schon in der Lernphase zu.

Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass ein Verhaltensmuster, welches durch Belohnung verstärkt wird, wesentlich früher automatisiert wird, als es beim Lernen durch Bestrafung der Fall ist. Offenbar findet die Automatisierung in den dorsalen Schleifen fast von Beginn an statt, auch wenn das Verhaltensmuster zeitgleich in den ventralen Schleifen noch weiter

angepasst wird. Diese Befunde untermauern die Beobachtung aus der Verhaltensbiologie und Lerntheorie, dass Belohnung zu einer schnelleren und nachhaltigeren Verhaltensanpassung führt, als Bestrafung. Möglicherweise liegen auch der schnellen Gewohnheitsentwicklung beim Konsum von Suchtmitteln ähnliche Mechanismen zugrunde. Beinahe alle Stoffe, die zu Abhängigkeit und Sucht führen, entfalten eine Wirkung auf das mesolimbische Dopaminsystem. Möglicherweise trägt die schnellere Automatisierung durch eine früher einsetzende Aktivierung dorsaler frontostriataler Schleifen zur Suchtentwicklung bei. In einer Metaanalyse von 176 neuronalen Bildgebungsstudien (5573 Probanden) zu Drogen, Alkohol, Glücksspiel und natürlichen Belohnungsstimuli zeigten sich weite Überschneidungen der neuronalen Reaktionsmuster auf alle diese Formen von Belohnung. Dabei handelt es sich um die neuronalen Netzwerke für Belohnungsverarbeitung, emotionale Bewertung und Gewohnheitsentwicklung. Dies untermauert laut Interpretation der Autoren die Hypothese, dass durch Schlüsselreize ausgelöstes *craving* (Verlangen) nach Drogen auf neuronalen Mechanismen beruht, die nicht allein Suchterkrankungen vorbehalten sind sondern eher Bestandteile der Verarbeitungswege für die Belohnungsverarbeitung, emotionale Reaktionen, nicht-deklaratives Gedächtnis (für Fähigkeiten und Gewohnheiten) und Zwangserkrankungen darstellen (Noori et al., 2016). Möglicherweise beeinflussen alle suchterzeugenden Drogen die überlappenden neuronalen Netzwerke rund um die Basalganglien, welche für Handlungsauswahl und Gewohnheitsentwicklung bedeutsam sind und verändern die Lernabläufe in diesen Netzwerken. Durch Einfluss auf die neuronale Plastizität in diesen Netzwerken – insbesondere im Striatum – führen sie möglicherweise zu einer schnelleren Umwandlung von Handlungen in Gewohnheiten (Yin, 2008).

#### **4.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse / Fazit/ Ausblick**

Unsere Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass die Entstehung von Handlungsgewohnheiten ein Umschalten von ventralen auf dorsale frontostriatale neuronale Schleifen beinhaltet. Des weiteren zeigte sich, dass diese Aktivitätsverschiebung beim Lernen durch Belohnung schneller abläuft, als beim Lernen durch Bestrafung. Die frühere Beteiligung dorsaler Netzwerke könnte eine Erklärung dafür liefern, dass Verhaltensanpassung und Lernen durch Belohnung schneller und nachhaltiger funktionieren, als durch Bestrafung. Die früher einsetzende Automatisierung beim Belohnungslernen könnte des Weiteren einen Erklärungsansatz für schnelle Gewohnheitsentwicklung bei Suchterkrankungen bieten.



## **5. Anhang**

### **5.1 Abkürzungen**

BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependent
Cortex (cerebri)	Großhirnrinde
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
MNI	Montreal Neurological Institute
ms	Millisekunde
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SPM	Statistical Parametric Mapping

## 5.2 Abbildungen

<i>Abbildung 1: Projektion der dopaminergen Mittelhirnneurone (Telzer, 2016)</i> .....	3
<i>Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Schleifen des frontostriatalen Netzwerks (Aarts et al., 2011)</i> .....	7
<i>Abbildung 3: Der Präfrontale Cortex (<a href="http://physiologie.cc/XV.8.htm">http://physiologie.cc/XV.8.htm</a>)</i> .....	8
<i>Abbildung 4: Motorische Areale (violett) im Frontallappen der Großhirnrinde (<a href="http://physiologie.cc/XV.8.htm">http://physiologie.cc/XV.8.htm</a>)</i> .....	13
<i>Abbildung 5: Die Basalganglien (<a href="http://healthfixit.com/wp-content/uploads/2014/07/The-Basal-Ganglia-image.jpg">http://healthfixit.com/wp-content/uploads/2014/07/The-Basal-Ganglia-image.jpg</a>)</i> .....	14
<i>Abbildung 6: Die hämodynamische Antwortfunktion zeigt den zeitlichen Verlauf der Signaländerung durch den BOLD-Effekt (Kornak et al., 2011)</i> .....	18
<i>Abbildung 7: Two Way Iowa Gambling Task, Präsentation von Stimulus (wählbare Stapel) und Ergebnis (Kartenwert)</i> .....	20
<i>Abbildung 8: Die implizite Hierarchie der Stapel bei einem Gewinn-Spiel durch unterschiedliche Verteilung der Kartenwerte</i> .....	21
<i>Abbildung 9: Algorithmus zur Anpassung der Schwierigkeit</i> .....	24
<i>Abbildung 10: Zeitlicher Ablauf eines Spielzuges der Trainingsspiele</i> .....	25
<i>Abbildung 11: Zeitlicher Ablauf eines Spielzuges im fMRT</i> .....	26
<i>Abbildung 12: Vorverarbeitung der Bilddaten (Glaser, 2016)</i> .....	29
<i>Abbildung 13: Erreichte Level in den Verlust-Spielen</i> .....	34
<i>Abbildung 14: Erreichte Level in den Gewinn-Spielen</i> .....	34
<i>Abbildung 15: Lernkurve im fMRT gemittelt über beide Spiele einer Kategorie (oben Verlust-, unten Gewinn-Spiele). Legende: Schwarzer Balken: Mittelwert, Kasten: Standardabweichung, gestrichelte Linien: 90% Konfidenzintervall, Kreise: Ausreißer</i> .....	35
<i>Abbildung 16: Reaktionszeiten aller Probanden gemittelt in den Verlust-Spielen (oben) und Gewinn-Spielen (unten)</i> .....	36
<i>Abbildung 17: Korrelation des BOLD-Signals im ventralen Striatum beidseits mit dem Fehler der Belohnungserwartung</i> .....	38
<i>Abbildung 18: Beim Bestrafungslernen ansteigendes BOLD-Signal in ventralen Schleifen in der Anfangsphase signifikant stärker als in der Spätphase (Kontrast 2)</i> .....	40
<i>Abbildung 19: Beim Bestrafungslernen ansteigendes BOLD-Signal in dorsalen Schleifen in der Spätphase signifikant stärker als in der Anfangsphase (Kontrast 3)</i> .....	42
<i>Abbildung 20: Beim Belohnungslernen ansteigendes BOLD-Signal in ventralen und dorsalen Schleifen in der Anfangsphase signifikant stärker als in der Spätphase (Kontrast 4)</i> .....	43
<i>Abbildung 21: Beim Belohnungslernen ansteigendes BOLD-Signal in ventralen Schleifen in der Spätphase signifikant stärker als in der Anfangsphase (Kontrast 5)</i> .....	44
<i>Abbildung 22: Beim Bestrafungs- und Belohnungslernen in der Anfangsphase ansteigende Aktivität in ventralen Netzwerken (axial)</i> .....	46

<i>Abbildung 23: Beim Bestrafungs- und Belohnungslernen in der Anfangsphase ansteigende Aktivität in ventralen Netzwerken links (sagittal) .....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 24: Beim Bestrafungs- und Belohnungslernen in der Anfangsphase ansteigende Aktivität in ventralen Netzwerken rechts (sagittal) .....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 25: Beim Bestrafungslernen in der Spätphase und Belohnungslernen in der Anfangsphase ansteigende Aktivität in dorsalen Netzwerken (axial) .....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 26: Beim Bestrafungslernen in der Spätphase und Belohnungslernen in der Anfangsphase ansteigende Aktivität in dorsalen Netzwerken (sagittal) .....</i>	<i>47</i>

### 5.3 Tabellen

<i>Tabelle 1: Übersicht über die Kontrastbilder .....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 2: ANOVA für linearen Anstieg zum Zeitpunkt der Resultatpräsentation: .....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 3: Belohnungs- und Bestrafungslernen, .....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 4: Bestrafungslernen, Anfangsphase &gt; Spätphase,.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 5: Bestrafungslernen, Spätphase &gt; Anfangsphase,.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 6: Belohnungslernen, Anfangsphase &gt; Spätphase,.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 7: Belohnungslernen, Spätphase &gt; Anfangsphase,.....</i>	<i>44</i>

## 5.4 Literatur

- Aarts, Esther, Mieke van Holstein, and Roshan Cools. "Striatal Dopamine and the Interface between Motivation and Cognition." *Frontiers in Psychology* 2 (2011): 163. doi:10.3389/fpsyg.2011.00163.
- Alexander, G. E., M. R. DeLong, and P. L. Strick. "Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex." *Annual Review of Neuroscience* 9, no. 1 (1986): 357–81. doi:10.1146/annurev.ne.09.030186.002041.
- Andersen, Richard A., and Christopher A. Buneo. "Intentional Maps in Posterior Parietal Cortex." *Annual Review of Neuroscience* 25, no. 1 (March 1, 2002): 189–220. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142922.
- Atallah, Hisham E., Dan Lopez-Paniagua, Jerry W. Rudy, and Randall C. O'Reilly. "Separate Neural Substrates for Skill Learning and Performance in the Ventral and Dorsal Striatum." *Nature Neuroscience* 10, no. 1 (January 2007): 126–31. doi:10.1038/nn1817.
- Balleine, Bernard W., Mauricio R. Delgado, and Okihide Hikosaka. "The Role of the Dorsal Striatum in Reward and Decision-Making." *The Journal of Neuroscience* 27, no. 31 (August 1, 2007): 8161–65. doi:10.1523/JNEUROSCI.1554-07.2007.
- Bechara, A., A. R. Damasio, H. Damasio, and S. W. Anderson. "Insensitivity to Future Consequences Following Damage to Human Prefrontal Cortex." *Cognition* 50, no. 1–3 (June 1994): 7–15.
- Berger, B., P. Gaspar, and C. Verney. "Dopaminergic Innervation of the Cerebral Cortex: Unexpected Differences between Rodents and Primates." *Trends in Neurosciences* 14, no. 1 (January 1991): 21–27.
- Berridge, K. C., and T. E. Robinson. "What Is the Role of Dopamine in Reward: Hedonic Impact, Reward Learning, or Incentive Salience?" *Brain Research. Brain Research Reviews* 28, no. 3 (December 1998): 309–69.
- Björklund, Anders, and Stephen B. Dunnett. "Dopamine Neuron Systems in the Brain: An Update." *Trends in Neurosciences* 30, no. 5 (May 2007): 194–202. doi:10.1016/j.tins.2007.03.006.
- Boorman, Eric D., Timothy E. J. Behrens, Mark W. Woolrich, and Matthew F. S. Rushworth. "How Green Is the Grass on the Other Side? Frontopolar Cortex and the Evidence in Favor of Alternative Courses of Action." *Neuron* 62, no. 5 (June 11, 2009): 733–43. doi:10.1016/j.neuron.2009.05.014.
- Brodts, Svenja, Dorothee Pöhlchen, Virginia L. Flanagin, Stefan Glasauer, Steffen Gais, and Monika Schönauer. "Rapid and Independent Memory Formation in the Parietal Cortex." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, November 1, 2016. doi:10.1073/pnas.1605719113.
- Bromberg-Martin, Ethan S., Masayuki Matsumoto, and Okihide Hikosaka. "Dopamine in Motivational Control: Rewarding, Aversive, and Alerting." *Neuron* 68, no. 5 (December 9, 2010): 815–34. doi:10.1016/j.neuron.2010.11.022.
- Buneo, Christopher A., and Richard A. Andersen. "The Posterior Parietal Cortex: Sensorimotor Interface for the Planning and Online Control of Visually Guided Movements." *Neuropsychologia, Visuomotor Functions of the Posterior Parietal Cortex*, 44, no. 13 (2006): 2594–2606. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.011.
- Chase, Henry W., Poornima Kumar, Simon B. Eickhoff, and Alexandre Y. Dombrovski. "Reinforcement Learning Models and Their Neural Correlates: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis." *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 15, no. 2 (June 2015): 435–59. doi:10.3758/s13415-015-0338-7.
- Christopoulos, George I., Philippe N. Tobler, Peter Bossaerts, Raymond J. Dolan, and Wolfram Schultz. "Neural Correlates of Value, Risk, and Risk Aversion Contributing to Decision Making under Risk." *The Journal of*

- Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29, no. 40 (October 7, 2009): 12574–83. doi:10.1523/JNEUROSCI.2614-09.2009.
- Collins, D. L., A. P. Zijdenbos, V. Kollokian, J. G. Sled, N. J. Kabani, C. J. Holmes, and A. C. Evans. “Design and Construction of a Realistic Digital Brain Phantom.” *IEEE Transactions on Medical Imaging* 17, no. 3 (June 1998): 463–68. doi:10.1109/42.712135.
- Dickinson, A. „Actions and habits: The development of behavioural autonomy.“ *Philosophical Transactions of the Royal Society* B308:67–78, 1985.
- Donders, F. C. “On the Speed of Mental Processes.” *Acta Psychologica* 30 (1969): 412–31.
- Eickhoff, Simon B., Klaas E. Stephan, Hartmut Mohlberg, Christian Grefkes, Gereon R. Fink, Katrin Amunts, and Karl Zilles. “A New SPM Toolbox for Combining Probabilistic Cytoarchitectonic Maps and Functional Imaging Data.” *NeuroImage* 25, no. 4 (May 1, 2005): 1325–35. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.034.
- Eimeren, Thilo van, Ji H Ko, Giovanna Pellechia, Sang S Cho, Sylvain Houle, and Antonio P Strafella. “Prefrontal D2-Receptor Stimulation Mediates Flexible Adaptation of Economic Preference Hierarchies.” *Human Brain Mapping* 34, no. 1 (January 2013): 226–32. doi:10.1002/hbm.21425.
- Fiorillo, Christopher D., Philippe N. Tobler, and Wolfram Schultz. “Discrete Coding of Reward Probability and Uncertainty by Dopamine Neurons.” *Science (New York, N.Y.)* 299, no. 5614 (March 21, 2003): 1898–1902. doi:10.1126/science.1077349.
- Frank, Michael J., and John A. Fossella. “Neurogenetics and Pharmacology of Learning, Motivation, and Cognition.” *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 36, no. 1 (January 2011): 133–52. doi:10.1038/npp.2010.96.
- Frank, Michael J. “Dynamic Dopamine Modulation in the Basal Ganglia: A Neurocomputational Account of Cognitive Deficits in Medicated and Nonmedicated Parkinsonism.” *Journal of Cognitive Neuroscience* 17, no. 1 (January 2005): 51–72. doi:10.1162/0898929052880093.
- Frank, M. J., B. Loughry, and R. C. O’Reilly. “Interactions between Frontal Cortex and Basal Ganglia in Working Memory: A Computational Model.” *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 1, no. 2 (June 2001): 137–60.
- Glaser, Christian: „Vorverarbeitung – Realignment, Normalisierung, Smoothing“ *Vorlesungsunterlagen zum SPM Kurs 2016, Institut für Systemische Neurowissenschaften, UKE Hamburg*: <https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/systemische-neurowissenschaften/lehrangebote-fortbildungen/spm-kurs-2016-vorlesungen.html>
- Gerloff, C., B. Corwell, R. Chen, M. Hallett, and L. G. Cohen. “Stimulation over the Human Supplementary Motor Area Interferes with the Organization of Future Elements in Complex Motor Sequences.” *Brain: A Journal of Neurology* 120 ( Pt 9) (September 1997): 1587–1602.
- Grace, A. A. “Phasic versus Tonic Dopamine Release and the Modulation of Dopamine System Responsivity: A Hypothesis for the Etiology of Schizophrenia.” *Neuroscience* 41, no. 1 (1991): 1–24.
- Grace, Anthony A., Stan B. Floresco, Yukiori Goto, and Daniel J. Lodge. “Regulation of Firing of Dopaminergic Neurons and Control of Goal-Directed Behaviors.” *Trends in Neurosciences* 30, no. 5 (May 2007): 220–27. doi:10.1016/j.tins.2007.03.003.
- Graybiel, Ann M. “Habits, Rituals, and the Evaluative Brain.” *Annual Review of Neuroscience* 31 (2008): 359–87. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112851.

- Grecksch, G., and H. Matties. "The Role of Dopaminergic Mechanisms in the Rat Hippocampus for the Consolidation in a Brightness Discrimination." *Psychopharmacology* 75, no. 2 (1981): 165–68.
- Hale, James B., Catherine A. Fiorello (2004). *School neuropsychology: A Practitioner's Handbook*. Guilford Press. pp. 64–65. ISBN 1593850115.
- Halsband, Ulrike, Yoshiya Matsuzaka, and Jun Tanji. "Neuronal Activity in the Primate Supplementary, Pre-Supplementary and Premotor Cortex during Externally and Internally Instructed Sequential Movements." *Neuroscience Research* 20, no. 2 (August 1994): 149–55. doi:10.1016/0168-0102(94)90032-9.
- Hayden, Benjamin Y., Sarah R. Heilbronner, John M. Pearson, and Michael L. Platt. "Surprise Signals in Anterior Cingulate Cortex: Neuronal Encoding of Unsigned Reward Prediction Errors Driving Adjustment in Behavior." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31, no. 11 (March 16, 2011): 4178–87. doi:10.1523/JNEUROSCI.4652-10.2011.
- Hernandez, Pepe J., Kenneth Sadeghian, and Ann E. Kelley. "Early Consolidation of Instrumental Learning Requires Protein Synthesis in the Nucleus Accumbens." *Nature Neuroscience* 5, no. 12 (December 2002): 1327–31. doi:10.1038/nn973.
- Hikosaka, Okihide. "Basal Ganglia Mechanisms of Reward-Oriented Eye Movement." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1104 (May 2007): 229–49. doi:10.1196/annals.1390.012.
- Hitchcott, Paul K., Jennifer J. Quinn, and Jane R. Taylor. "Bidirectional Modulation of Goal-Directed Actions by Prefrontal Cortical Dopamine." *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 17, no. 12 (December 2007): 2820–27. doi:10.1093/cercor/bhm010.
- Hollerman, J. R., and W. Schultz. "Dopamine Neurons Report an Error in the Temporal Prediction of Reward during Learning." *Nature Neuroscience* 1, no. 4 (August 1998): 304–9. doi:10.1038/1124.
- Holroyd, Clay B., and G. H. Coles. "The Neural Basis of Human Error Processing: Reinforcement Learning, Dopamine, and the Error-Related Negativity." *Psychological Review* 109, no. 4 (2002): 679–709. doi:10.1037/0033-295X.109.4.679.
- Jones, E. G., J. D. Coulter, and S. H. Hendry. "Intracortical Connectivity of Architectonic Fields in the Somatic Sensory, Motor and Parietal Cortex of Monkeys." *The Journal of Comparative Neurology* 181, no. 2 (September 15, 1978): 291–347. doi:10.1002/cne.901810206.
- Kable, Joseph W., and Paul W. Glimcher. "The Neurobiology of Decision: Consensus and Controversy." *Neuron* 63, no. 6 (September 24, 2009): 733–45. doi:10.1016/j.neuron.2009.09.003.
- Killcross, Simon, and Etienne Coutureau. "Coordination of Actions and Habits in the Medial Prefrontal Cortex of Rats." *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 13, no. 4 (April 2003): 400–408.
- Kornak, John, Deborah A Hall, and Mark P Haggard. "Spatially Extended fMRI Signal Response to Stimulus in Non-Functionally Relevant Regions of the Human Brain: Preliminary Results." *The Open Neuroimaging Journal* 5 (May 11, 2011): 24–32. doi:10.2174/1874440001105010024.
- Kubota, K., and I. Hamada. "Visual Tracking and Neuron Activity in the Post-Arcuate Area in Monkeys." *Journal De Physiologie* 74, no. 3 (1978): 297–312.
- Künzle, H. "Bilateral Projections from Precentral Motor Cortex to the Putamen and Other Parts of the Basal Ganglia. An Autoradiographic Study in Macaca Fascicularis." *Brain Research* 88, no. 2 (May 2, 1975): 195–209.
- Künzle, H. "Projections from the Primary Somatosensory Cortex to Basal Ganglia and Thalamus in the Monkey." *Experimental Brain Research* 30, no. 4 (December 19, 1977): 481–92.

- Liu, Zheng, Barry J. Richmond, Elisabeth A. Murray, Richard C. Saunders, Sara Steenrod, Barbara K. Stubblefield, Deidra M. Montague, and Edward I. Ginns. "DNA Targeting of Rhinal Cortex D2 Receptor Protein Reversibly Blocks Learning of Cues That Predict Reward." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, no. 33 (August 17, 2004): 12336–41. doi:10.1073/pnas.0403639101.
- Li, Xiangrui, Zhong-Lin Lu, Arnaud D'Argembeau, Marie Ng, and Antoine Bechara. "The Iowa Gambling Task in fMRI Images." *Human Brain Mapping* 31, no. 3 (March 2010): 410–23. doi:10.1002/hbm.20875.
- Ljungberg, T., P. Apicella, and W. Schultz. "Responses of Monkey Dopamine Neurons during Learning of Behavioral Reactions." *Journal of Neurophysiology* 67, no. 1 (January 1992): 145–63.
- Logothetis, N. K., J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, and A. Oeltermann. "Neurophysiological Investigation of the Basis of the fMRI Signal." *Nature* 412, no. 6843 (July 12, 2001): 150–57. doi:10.1038/35084005.
- Matelli, M., G. Luppino, L. Fogassi, and G. Rizzolatti. "Thalamic Input to Inferior Area 6 and Area 4 in the Macaque Monkey." *The Journal of Comparative Neurology* 280, no. 3 (February 15, 1989): 468–88. doi:10.1002/cne.902800311.
- Matsuzaka, Y., H. Aizawa, and J. Tanji. "A Motor Area Rostral to the Supplementary Motor Area (presupplementary Motor Area) in the Monkey: Neuronal Activity during a Learned Motor Task." *Journal of Neurophysiology* 68, no. 3 (September 1992): 653–62.
- Miller, Bruce L., and Jeffrey L. Cummings. *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders*. Guilford Press, 2007.
- Mirenowicz, J., and W. Schultz. "Preferential Activation of Midbrain Dopamine Neurons by Appetitive rather than Aversive Stimuli." *Nature* 379, no. 6564 (February 1, 1996): 449–51. doi:10.1038/379449a0.
- Montague, P. R., P. Dayan, and T. J. Sejnowski. "A Framework for Mesencephalic Dopamine Systems Based on Predictive Hebbian Learning." *The Journal of Neuroscience* 16, no. 5 (March 1, 1996): 1936–47.
- Neve, Kim A., Jeremy K. Seamans, and Heather Trantham-Davidson. "Dopamine Receptor Signaling." *Journal of Receptor and Signal Transduction Research* 24, no. 3 (August 2004): 165–205.
- Noori, Hamid R., Alejandro Cosa Linan, and Rainer Spanagel. "Largely Overlapping Neuronal Substrates of Reactivity to Drug, Gambling, Food and Sexual Cues: A Comprehensive Meta-Analysis." *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 26, no. 9 (September 2016): 1419–30. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.06.013.
- Nystrom, L. E., T. S. Braver, F. W. Sabb, M. R. Delgado, D. C. Noll, and J. D. Cohen. "Working Memory for Letters, Shapes, and Locations: fMRI Evidence against Stimulus-Based Regional Organization in Human Prefrontal Cortex." *NeuroImage* 11, no. 5 Pt 1 (May 2000): 424–46. doi:10.1006/nimg.2000.0572.
- O'Doherty, John, Peter Dayan, Johannes Schultz, Ralf Deichmann, Karl Friston, and Raymond J. Dolan. "Dissociable Roles of Ventral and Dorsal Striatum in Instrumental Conditioning." *Science (New York, N.Y.)* 304, no. 5669 (April 16, 2004): 452–54. doi:10.1126/science.1094285.
- Ogawa, S, T M Lee, A R Kay, and D W Tank. "Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87, no. 24 (December 1990): 9868–72.
- O'Hare, Justin K., Kristen K. Ade, Tatyana Sukharnikova, Stephen D. Van Hooser, Mark L. Palmeri, Henry H. Yin, and Nicole Calakos. "Pathway-Specific Striatal Substrates for Habitual Behavior." *Neuron* 89, no. 3 (February 3, 2016): 472–79. doi:10.1016/j.neuron.2015.12.032.



- Packard, M. G., and N. M. White. "Dissociation of Hippocampus and Caudate Nucleus Memory Systems by Posttraining Intracerebral Injection of Dopamine Agonists." *Behavioral Neuroscience* 105, no. 2 (April 1991): 295–306.
- Padoa-Schioppa, Camillo. "Orbitofrontal Cortex and the Computation of Economic Value." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1121 (December 2007): 232–53. doi:10.1196/annals.1401.011.
- Paus, T. "Primate Anterior Cingulate Cortex: Where Motor Control, Drive and Cognition Interface." *Nature Reviews. Neuroscience* 2, no. 6 (June 2001): 417–24. doi:10.1038/35077500.
- Pessiglione, Mathias, Ben Seymour, Guillaume Flandin, Raymond J. Dolan, and Chris D. Frith. "Dopamine-Dependent Prediction Errors Underpin Reward-Seeking Behaviour in Humans." *Nature* 442, no. 7106 (August 31, 2006): 1042–45. doi:10.1038/nature05051.
- Phillips, Gavin D., Emily Salusolia, and Paul K. Hitchcott. "Role of the Mesoamygdaloid Dopamine Projection in Emotional Learning." *Psychopharmacology* 210, no. 3 (June 2010): 303–16. doi:10.1007/s00213-010-1813-z.
- Polanía, Rafael, Ian Krajbich, Marcus Grueschow, and Christian C. Ruff. "Neural Oscillations and Synchronization Differentially Support Evidence Accumulation in Perceptual and Value-Based Decision Making." *Neuron* 82, no. 3 (May 7, 2014): 709–20. doi:10.1016/j.neuron.2014.03.014.
- Polanía, Rafael, Marius Moisa, Alexander Opitz, Marcus Grueschow, and Christian C. Ruff. "The Precision of Value-Based Choices Depends Causally on Fronto-Parietal Phase Coupling." *Nature Communications* 6 (2015): 8090. doi:10.1038/ncomms9090.
- Reynolds, J. N., B. I. Hyland, and J. R. Wickens. "A Cellular Mechanism of Reward-Related Learning." *Nature* 413, no. 6851 (September 6, 2001): 67–70. doi:10.1038/35092560.
- Schell, G. R., and P. L. Strick. "The Origin of Thalamic Inputs to the Arcuate Premotor and Supplementary Motor Areas." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 4, no. 2 (February 1984): 539–60.
- Schlagenhauf, Florian, Michael A. Rapp, Quentin J. M. Huys, Anne Beck, Torsten Wüstenberg, Lorenz Deserno, Hans-Georg Buchholz, et al. "Ventral Striatal Prediction Error Signaling Is Associated with Dopamine Synthesis Capacity and Fluid Intelligence." *Human Brain Mapping* 34, no. 6 (June 2013): 1490–99. doi:10.1002/hbm.22000.
- Schoenbaum, Geoffrey, Matthew R. Roesch, Thomas A. Stalnaker, and Yuji K. Takahashi. "A New Perspective on the Role of the Orbitofrontal Cortex in Adaptive Behaviour." *Nature Reviews. Neuroscience* 10, no. 12 (December 2009): 885–92. doi:10.1038/nrn2753.
- Schultz, W. "Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons." *Journal of Neurophysiology* 80, no. 1 (July 1998): 1–27.
- Schultz, W., P. Apicella, and T. Ljungberg. "Responses of Monkey Dopamine Neurons to Reward and Conditioned Stimuli during Successive Steps of Learning a Delayed Response Task." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 13, no. 3 (March 1993): 900–913.
- Schultz, W., P. Dayan, and P. R. Montague. "A Neural Substrate of Prediction and Reward." *Science (New York, N.Y.)* 275, no. 5306 (March 14, 1997): 1593–99.
- Schultz, Wolfram. "Multiple Dopamine Functions at Different Time Courses." *Annual Review of Neuroscience* 30 (2007): 259–88. doi:10.1146/annurev.neuro.28.061604.135722.

- Schultz, Wolfram, Kerstin Preuschoff, Colin Camerer, Ming Hsu, Christopher D. Fiorillo, Philippe N. Tobler, and Peter Bossaerts. "Explicit Neural Signals Reflecting Reward Uncertainty." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 363, no. 1511 (December 12, 2008): 3801–11. doi:10.1098/rstb.2008.0152.
- Shenhav, Amitai, Mark A. Straccia, Matthew M. Botvinick, and Jonathan D. Cohen. "Dorsal Anterior Cingulate and Ventromedial Prefrontal Cortex Have Inverse Roles in Both Foraging and Economic Choice." *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, August 31, 2016. doi:10.3758/s13415-016-0458-8.
- Shima, K., and J. Tanji. "Neuronal Activity in the Supplementary and Presupplementary Motor Areas for Temporal Organization of Multiple Movements." *Journal of Neurophysiology* 84, no. 4 (October 2000): 2148–60.
- Takahashi, Yuji K., Matthew R. Roesch, Thomas A. Stalnaker, Richard Z. Haney, Donna J. Calu, Adam R. Taylor, Kathryn A. Burke, and Geoffrey Schoenbaum. "The Orbitofrontal Cortex and Ventral Tegmental Area Are Necessary for Learning from Unexpected Outcomes." *Neuron* 62, no. 2 (April 30, 2009): 269–80. doi:10.1016/j.neuron.2009.03.005.
- Tanji, J., and K. Shima. "Role for Supplementary Motor Area Cells in Planning Several Movements Ahead." *Nature* 371, no. 6496 (September 29, 1994): 413–16. doi:10.1038/371413a0.
- Telzer, Eva H. "Dopaminergic Reward Sensitivity Can Promote Adolescent Health: A New Perspective on the Mechanism of Ventral Striatum Activation." *Developmental Cognitive Neuroscience*, Special Section: The Developmental Neuroscience of Adolescence: Revisiting, Refining, and Extending Seminal Models, 17 (February 2016): 57–67. doi:10.1016/j.dcn.2015.10.010.
- Trepel, Martin (2004). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion (3. Auflage, 2. Nachdruck)*. Urban & Fischer. ISBN 978-3437412974.
- Vertes, Robert P. "Differential Projections of the Infralimbic and Prelimbic Cortex in the Rat." *Synapse (New York, N.Y.)* 51, no. 1 (January 2004): 32–58. doi:10.1002/syn.10279.
- Walton, Mark E., Timothy E. J. Behrens, Mark J. Buckley, Peter H. Rudebeck, and Matthew F. S. Rushworth. "Separable Learning Systems in the Macaque Brain and the Role of Orbitofrontal Cortex in Contingent Learning." *Neuron* 65, no. 6 (March 25, 2010): 927–39. doi:10.1016/j.neuron.2010.02.027.
- Wilkinson, L. S., T. Humby, A. S. Killcross, E. M. Torres, B. J. Everitt, and T. W. Robbins. "Dissociations in Dopamine Release in Medial Prefrontal Cortex and Ventral Striatum during the Acquisition and Extinction of Classical Aversive Conditioning in the Rat." *The European Journal of Neuroscience* 10, no. 3 (March 1998): 1019–26.
- Wise, Roy A. "Forebrain Substrates of Reward and Motivation." *The Journal of Comparative Neurology* 493, no. 1 (December 5, 2005): 115–21. doi:10.1002/cne.20689.
- Wit, Sanne de, Poppy Watson, Helga A. Harsay, Michael X. Cohen, Irene van de Vijver, and K. Richard Ridderinkhof. "Corticostriatal Connectivity Underlies Individual Differences in the Balance between Habitual and Goal-Directed Action Control." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32, no. 35 (August 29, 2012): 12066–75. doi:10.1523/JNEUROSCI.1088-12.2012.
- Yacubian, Juliana, Jan Gläscher, Katrin Schroeder, Tobias Sommer, Dieter F. Braus, and Christian Büchel. "Dissociable Systems for Gain- and Loss-Related Value Predictions and Errors of Prediction in the Human Brain." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26, no. 37 (September 13, 2006): 9530–37. doi:10.1523/JNEUROSCI.2915-06.2006.

- Yin, Henry H. "From Actions to Habits: Neuroadaptations Leading to Dependence." *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 31, no. 4 (2008): 340–44.
- Yin, Henry H., and Barbara J. Knowlton. "Contributions of Striatal Subregions to Place and Response Learning." *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 11, no. 4 (August 2004): 459–63. doi:10.1101/lm.81004.
- Yin, Henry H., and Barbara J. Knowlton. "The Role of the Basal Ganglia in Habit Formation." *Nature Reviews. Neuroscience* 7, no. 6 (June 2006): 464–76. doi:10.1038/nrn1919.
- Yin, Henry H., Barbara J. Knowlton, and Bernard W. Balleine. "Blockade of NMDA Receptors in the Dorsomedial Striatum Prevents Action-Outcome Learning in Instrumental Conditioning." *The European Journal of Neuroscience* 22, no. 2 (July 2005): 505–12. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04219.x.n.d.

## 5.5 Spielbeschreibung für die Probanden

### Spielbeschreibung: *Pick'em right*

#### **Willkommen!**

Bitte lies dir diese Anleitung sorgfältig durch. Wenn Du eine Frage hast oder dir irgendetwas unklar ist, zögere bitte nicht, nachzufragen.

#### **Einführung**

Du wirst zehn Spiele *Pick'em right* spielen. In diesem Spiel geht es darum, geschickt die Karten von vier Kartenstapeln aufzudecken um so viele Punkte wie möglich zu sammeln.

#### **Spielaufbau**

Vor einem Spiel werden 200 Karten verdeckt auf vier Stapel verteilt. Diese Stapel verhalten sich genau so wie Stapel aus echten Karten aus Papier: Sie verändern sich nicht während des Spiels. Auch, wenn du von einem Stapel mehrere Züge lang keine Karte aufdeckst, liegt immer noch dieselbe Karte zuoberst.

Bei jedem Zug sind zwei zufällige Stapel wählbar, die anderen beiden sind grau schattiert. Ein Spiel besteht aus fünfzig Zügen, das heißt, du kannst fünfzig Mal eine Karte von einem der Stapel aufdecken.

Wenn Du einen der beiden Stapel ausgewählt hast wird der andere Stapel ebenfalls grau. Kurze Zeit später wird die von dir gewählte Karte umgedreht und die Punktzahl wird sichtbar.

Du hast zwei Sekunden Zeit, deine Wahl zu treffen. Wartest Du zu lange, ertönt ein Strafton und dir werden 100 Punkte abgezogen.

Es gibt zwei unterschiedliche Arten von Spielen:

Einerseits „Gewinn-Spiele“, in denen Du nur Punkte hinzugewinnst. Hier sind alle Karten im positiven Bereich, zwischen +1 und +40.

Andererseits gibt es „Verlust-Spiele“, in denen alle Karten Minuspunkte enthalten, die zwischen -1 und -40 liegen.

Beide Spielarten kommen gleich oft und in festgesetzter Reihenfolge vor.

#### **Ziel des Spiels**

Um am Ende viele Punkte zu haben musst Du versuchen, in den Gewinn-Spielen möglichst viele Punkte zu sammeln und in den Verlust-Spielen möglichst wenige Punkte zu verlieren.

Dafür solltest Du folgendes beachten: Obwohl sich bei allen Stapeln die Punkte im selben Zahlenbereich befinden sind die Stapel unterschiedlich. Es gibt eine Rangordnung von einem besten Stapel, der besonders viele gute Karten enthält, bis zu einem schlechtesten Stapel, der besonders viele schlechte Karten enthält.

Vor jedem Spiel werden die Karten neu gemischt und die Stapel neu angeordnet.

#### **Zu den Punkten**

Alle Punkte, die du während der zehn Spiele heute und während der vier Spiele im Scanner gewinnst oder verlierst, werden zusammengezählt und am Ende in bares Geld umgerechnet: für jeweils 250 Punkte bekommst du 1€.

### **Hinweise**

Wir haben das Spiel schon gespielt und möchten dir ein paar Hinweise geben:

- Bei einem „Gewinn-Spiel“ kommen in jedem Stapel Punkte von +1 bis +40 vor, bei einem „Verlust-Spiel“ entsprechend von -1 bis -40. Wenn du also in einem Stapel z.B. die +40 aufdeckst, muss das noch nicht bedeuten, dass es sich um einen guten Stapel handelt, denn es kann sein, dass der Stapel trotzdem insgesamt eher viele niedrige Zahlen enthält.
- Denk daran, dass die räumliche Anordnung der guten und schlechten Stapel von dem Kartengeber vor jedem Spiel willkürlich festgelegt wird und sich bei jedem Spiel ändert.

### **Ablauf**

Du wählst die Stapel per Tastenklick aus. Mit ‚B‘ wählst du den linken der wählbaren Stapel, mit ‚N‘ den rechten. Dafür benutzt du den Zeigefinger und den Mittelfinger deiner rechten Hand.

Nach jedem Spiel gibt es eine Pause von anderthalb Minuten. Nutze diese Zeit um die Augen zu schließen und dich zu entspannen.

Ein Signalton ertönt einige Sekunden bevor das nächste Spiel beginnt.

Das ist alles. Wir wünschen Dir viel Erfolg!

## 5.6 Dank

Mein Doktorvater Prof. Dr. Thilo van Eimeren hat mich durch die vielen Schritte vom Beginn bis zum Abschluss dieser Arbeit außerordentlich zuverlässig begleitet, ermutigt und unterstützt. Er schenkte mir, gerade in der wichtigen Anfangsphase, viel Raum für Gespräche. Er nahm sich immer die Zeit, meine vielen Fragen zu beantworten. Dadurch hat er mir ermöglicht, viel zu verstehen und zu lernen. Die Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe „funktionelle Bildgebung“ führte mich in viele anregende Vorträge und Veranstaltungen. Nicht zuletzt machten die fröhliche Stimmung und der persönliche Ton in seiner Gruppe die gemeinsame Arbeit zu einem wichtigen Teil meiner Zeit in Kiel und stärkten meine Identifikation mit der Fakultät. Ihm gilt mein besonderer Dank.

Den zwanzig Probanden, die bereit waren, für die Studie eine Stunde lang im MRT zu liegen, danke ich für ihre Teilnahme. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Dank ihrer Zuverlässigkeit ist die Phase der Messungen reibungslos, dank ihrer Neugierde vergnüglich verlaufen.

Oliver Granert danke ich ganz besonders herzlich für seine Unterstützung. Er half sowohl beim Programmieren des Spiels als auch bei der Auswertung der Ergebnisse und dem Erstellen der Grafiken. Seine Informatik-Kenntnisse und seine Erfahrung waren mir dabei eine unschätzbare Hilfe.

Stephan Wolff danke ich für die fachkundige Betreuung der Messungen am MRT. Dank seiner Hilfe bei der Termin-Koordination konnte ich am einzigen MRT der Klinik, das sowohl von Klinik als auch Forschung intensiv genutzt wird, die Messungen zügig durchführen.

Meinen Eltern Arnulf und Gabriele Baring danke ich für ihre Unterstützung und Begleitung meines gesamten Studiums einschließlich der Promotion. Dass ich einen Medizinstudienplatz in Deutschland bekommen habe, verdanke ich zum großen Teil der engagierten Hilfe meiner Mutter bei den Bewerbungen. Sie hat mich auch ermutigt, neben dem Studium recht bald eine Promotion zu beginnen, wofür ich im Nachhinein sehr dankbar bin. Auch für die finanzielle Unterstützung danke ich meinen Eltern. Sie hat es mir ermöglicht, diese Arbeit fertigzustellen.