Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Neurofunktionelle Alterseffekte in Regionen des mesolimbischen dopaminergen Belohnungsystems unter Verwendung des Desire-Reason-Dilemma-Paradigmas

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Martin Gerd Kramer

aus
Lahnstein

Göttingen 2018

Dekan:	Prof. Dr. Wolfgang Brück
Betreuer	Prof. Dr. Oliver Gruber/ i.V. PD Dr. David Zilles-Wegner
Korreferentin:	Prof. Dr. Melanie Wilke
Promotor:	Prof. Dr. Martin Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 10.11.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "*Neurofunktionelle Alters-
effekte in Regionen des mesolimbischen dopaminergen Belohnungsys-
tems unter Verwendung des Desire-Reason-Dilemma-Paradigmas*" ei-
genständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen
Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Kempen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
Glossar.....	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Allgemeiner wissenschaftlicher Hintergrund	1
1.1.1 Das menschliche Belohnungssystem.....	1
1.1.2 Grundlegende Anatomie des Belohnungssystems	2
1.1.3 Klinische Relevanz des Belohnungssystems	3
1.2 Alterseffekte in neurofunktionellen Systemen	4
1.2.1 Strukturelle Hirnveränderungen mit steigendem Lebensalter	4
1.2.1.1 Graue und weiße Substanz	4
1.2.1.2 Gefäßsystem	5
1.2.1.3 Dopamin	6
1.2.1.4 Implikationen für die Nutzung und Interpretation von fMRT-Daten in der Seneszenzforschung	7
1.2.2 Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit mit steigendem Lebensalter	8
1.2.2.1 Wahrnehmungs- und Auffassungsleistung	8
1.2.2.2 Exekutive/kognitive Kontrolle	9
1.2.2.3 Arbeitsgedächtnis.....	9
1.3 Die neuronale Verarbeitung von Belohnung und Verlust	10
1.3.1 Belohnungsassoziiertes Lernen	11
1.3.2 Alterseffekte in der Belohnungsverarbeitung	11
1.3.3 Das <i>Desire-Reason</i> -Dilemma-Paradigma	12
1.4 Zielsetzung.....	14
2 Methoden	15
2.1 Zeitraum und Untersuchungsgruppe	15
2.2 Studiendesign	16
2.2.1 Rekrutierung der Stichprobe	16

2.2.2	Versuchsablauf	16
2.2.2.1	DRD-Konditionierungsaufgabe	18
2.2.2.2	Ablauf des DRD-Paradigmas.....	19
2.3	Verwendete Messinstrumente	21
2.3.1	fMRT und BOLD-Effekt	21
2.3.2	Datengewinnung mittels Magnetresonanztomographie (MRT)	22
2.3.3	Analyse der MRT-Datensätze	24
2.3.3.1	Datenvorverarbeitung	24
2.3.3.2	Statistische Analyse der fMRT-Daten	24
2.3.4	Statistische Analyse der Verhaltensdaten	26
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Verhaltensdaten	27
3.1.1	Reaktionszeiten	27
3.1.1.1	Durchschnittliche Reaktionszeiten im DRD-Paradigma	27
3.1.1.2	Durchschnittliche Reaktionszeiten im <i>Desire Context</i>	28
3.1.1.2.1	Alterseffekte auf die Reaktionszeiten im <i>Desire Context</i>	28
3.1.1.2.2	Geschlechtseffekte auf die Reaktionszeit im <i>Desire Context</i>	29
3.1.2	Anteil korrekt gelöster Aufgaben	29
3.1.2.1	Anteil korrekt gelöster Aufgaben im Vergleich der Aufgabenmodi	29
3.1.2.2	Anteil korrekt gelöster Aufgaben im <i>Desire Context</i>	29
3.2	Bildgebung	30
3.2.1	Neurofunktionelle Effekte des Lebensalters im DRD-Paradigma.....	30
3.2.2	Neurofunktionelle Alterseffekte im <i>Desire Context</i>	32
3.2.3	Reproduktion neurofunktioneller Befunde aus Vorstudien.....	35
3.2.4	Neurofunktionelle Interaktionseffekte im <i>Desire Context</i>	35
3.2.5	Neurofunktionelle Geschlechtseffekte während des DRD-Paradigmas.....	36
4	Diskussion.....	37
4.1	Diskussion der Testergebnisse.....	37
4.1.1	Verhaltensdaten.....	38
4.1.2	Neurofunktionelle Alterseffekte	41

4.1.2.1	Neurofunktionelle Alterseffekte in DRD-relevanten Regionen	41
4.1.2.2	Neurofunktioneller Alterseffekt im pregenualen ACC	42
4.1.2.3	Neurofunktioneller Alterseffekt im rechten Precuneus	43
4.1.2.4	Neurofunktionelle Alterseffekte in parietalen Cortexregionen.....	44
4.1.2.5	Neurofunktionelle Alterseffekte in subcorticalen Regionen	45
4.1.2.5.1	Neurofunktioneller Alterseffekt des rechten dorsalen Striatums.....	45
4.1.2.5.2	Neurofunktioneller Alterseffekt des linken Hippocampus	46
4.1.3	Neurofunktionelle Geschlechtseffekte	47
4.2	Stärken und Limitationen der Arbeit.....	49
5	Zusammenfassung.....	51
6	Anhang.....	52
6.1	Ergänzende Abbildungen	52
6.1.1	Bildgebung – Reproduktion von Vorstudien	52
6.2	Probandeninformationen und Fragebögen	53
6.2.1	Probandeninformation.....	53
6.2.2	Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und MRT-Untersuchung	56
6.2.3	MRT-Information	58
6.2.4	Soziodemographischer Fragebogen	60
6.2.5	Wortschatztest	63
7	Literaturverzeichnis	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mögliche Farben in der DRD-Konditionierungsaufgabe	18
Abbildung 2: Ablauf der DRD-Konditionierungsaufgabe	18
Abbildung 3: Ablauf des DRD-Paradigmas.....	20
Abbildung 4: Darstellung der durchschnittlichen Reaktionszeiten während des DRD-Paradigmas	27
Abbildung 5: Reaktionszeiten im <i>Desire Context</i>	29
Abbildung 6: FWE-signifikante Alterseffekte (RC und DC) im rechten pgACC.....	30
Abbildung 7: FWE-signifikante Alterseffekte (RC und DC) im linken Cuneus (F-Kontrast) und rechten Precuneus (T-Kontrast)	31
Abbildung 8: Weitere Haupteffekte des Lebensalters (RC und DC). Darstellung nach Bildung der F-Kontraste.....	31
Abbildung 9: Auftragung der extrahierten Beta-Werte des <i>Desire Context</i>	32
Abbildung 10: Grafische Darstellung der T-Kontraste für Regionen mit vermuteten signifikanten Aktivierungsunterschieden im <i>Desire Context</i>	34
Abbildung 11: Aktivierungen der gesamten Stichprobe im <i>Desire Context</i>	35
Abbildung 12: Interaktionseffekt zwischen Lebensalter und Geschlecht im <i>Desire Context</i> (F-Kontraste)	35
Abbildung 13: Hyperaktivierungen männlicher Probanden im Vergleich zu weiblichen Probanden während des DRD-Paradigmas	36
Abbildung 14: Aktivierungen während des Dilemma Context.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.....	15
Tabelle 2:	Alters- und Geschlechterverteilung in der Stichprobe.....	16
Tabelle 3:	Neurofunktionelle Systeme und Paradigmenfolge.....	17
Tabelle 4:	Punkteschlüssel zur Umwandlung der gewonnenen Bonuspunkte im DRD-Paradigma in einen Geldbetrag.....	19
Tabelle 5:	Technische Daten der MRT-Messesequenzen	23
Tabelle 6:	Etablierte DRD-relevante Regionen (<i>Region of interest</i> ; ROI) mit MNI- Koordinaten	25
Tabelle 7:	Ausschlusskriterien zur Auswertung der Verhaltensdaten.....	26
Tabelle 8:	Reaktionszeiten im <i>Desire Context</i> , Alterseffekte, post-hoc- Gruppenvergleiche	28
Tabelle 9:	Haupteffekte des Lebensalters im DRD-Paradigma.....	30
Tabelle 10:	T-Kontrast (31-40 Jahre > 41-50 Jahre) des rechten pgACC zur Untersuchung der vermuteten signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen der 31-40-Jährigen und 41-50-Jährigen.....	33
Tabelle 11:	T-Kontraste (51-60 Jahre > 21-30 Jahre) zur Untersuchung der vermuteten signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen der 51-60-Jährigen und 21-30-Jährigen	33
Tabelle 12:	T-Kontrast (41-50 Jahre > 31-40 Jahre) des linken Hippocampus zur Untersuchung der vermuteten signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen der 41-50-Jährigen und 31-40-Jährigen.....	34
Tabelle 13:	Mehraktivierungen der männlichen Probanden im Vergleich mit den weiblichen Probanden im DRD-Paradigma.	36

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom
AMY	Amygdala
AnG	Gyrus angularis
ANOVA	(engl.) <i>Analysis of variance</i>
avPFC	anteroventraler präfrontaler Cortex
BOLD	(engl.) <i>Blood-oxygen-level dependent</i>
cMRO ₂	(engl.) <i>Cerebral metabolic rate of oxygen</i>
CU	Cuneus
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Cortex
DC	<i>Desire Context</i>
DMN	<i>Default-mode</i> - Netzwerk
Dpt	Dioptrie
DS	dorsales Striatum
DSM–V	(engl.) <i>Statistical manual of mental disorders</i> , Version V, 2014
FWE	(engl.) <i>Family-wise error</i>
EPI	(engl.) <i>Echo planar imaging</i>
<i>Flip angle</i>	Pulswinkel
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	(engl.) <i>Field of view</i>
FWMH	(engl.) <i>Full width at half maximum</i>
<i>Gap</i>	Lücke zwischen zwei Schichten, die nicht gemessen wird
GLM	<i>General linear model</i>
HIP	Hippocampus
HSM	Herzschrittmacher
ICD	(engl.) <i>Implantable cardioverter defibrillator</i>
ICD-10	ICD-Klassifikationssystem, Ausgabe 10, 2008
IDA	<i>Incentive-Delay</i> -Aufgabe(n)
L-DOPA	Levodopa
mesencephal	zum Mittelhirn gehörig
Mesencephalon	Mittelhirn

MIDA	<i>Monetary-Incentive-Delay</i> -Aufgabe
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
mPFC	medialer präfrontaler Cortex
MRT	der Magnetresonanztomograph <u>oder</u> die Magnetresonanztomographie
OFC	orbitofrontaler Cortex
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
P _{FWE}	FWE-korrigiertes Signifikanzniveau
pgACC	pregenuealer ACC
RC	<i>Reason Context</i>
rCBF	(engl.) <i>Regional cerebral blood flow</i>
ROI	(engl.) <i>Region of interest</i>
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SMG	Gyrus supramarginalis
SN	Substantia nigra
SPL	superiorer Parietallappen
SPM	(engl.) <i>Statistical Parametric Mapping</i>
svc	(engl.) <i>Small volume correction</i>
T2*	T2*-Gewichtung
TE	(engl.) <i>Time echo</i> oder <i>time to echo</i>
TPN	<i>Task-positive</i> -Netzwerk
TR	(engl.) <i>Time repetition</i> oder <i>time to repeat</i>
unc.	(engl.) <i>uncorrected</i> , unkorrigiertes Signifikanzniveau
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Cortex
<i>Voxel size</i>	Voxelgröße
VP	ventrales Pallidum
VTA	Abk. für ventrales tegmentales Areal (VTA und ventrales Tegmentum werden in dieser Arbeit Synonym verwendet)

Glossar

<i>Default-mode-Netzwerk</i>	Netzwerk multipler Hirnregionen, das bei Beanspruchung durch externe Reize zunehmend deaktiviert wird
<i>Echo planar imaging</i>	Bildgebungstechnik in der fMRT mit sehr kurzen Messzeiten und dementsprechend hoher zeitlicher Auflösung
Flanker-Paradigmen	Experimenteller Ansatz in der Erforschung kognitiver Kontroll-, Aufmerksamkeits- und Verarbeitungsprozesse
FluoroDOPA-PET	Form einer funktionellen Bildgebung, bei der die Verteilung eines zuvor radioaktiv markierten Metaboliten mit Hilfe von MRT- oder CT-Verfahren detektiert werden kann. Im Rahmen des DOPA-PET ist so die Darstellung der basalen Dopaminsynthserate im untersuchten Abschnitt möglich
<i>Field of view</i>	Größe des gewählten Bildausschnitts
L-DOPA	Abk. für Levodopa, eine Aminosäure, aus der im Körper enzymatisch verschiedene Neurotransmitter gebildet werden
Pulswinkel	Auslenkungswinkel bei der Anregung des Spinsystems im MRT
<i>Stimulus-reward-coupling</i>	Vorgang der kognitiven Verknüpfung eines Stimulus und der daraus resultierenden Belohnung
T2*-Gewichtung	MRT-Sequenz zur Verwendung mit langer TE
<i>Task-positive-Netzwerk</i>	Bezeichnung eines neuronalen Netzwerks, das bei bestimmten kognitiven Funktionen vermehrt aktiviert wird
<i>Time (to) echo</i>	Echozeit: Zeitspanne zwischen Anregung der Spins und der Messung des MR-Signals
<i>Time (to) repetition</i>	Repetitionszeit: Die Zeitspanne, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht verstreicht
ventrales Striatum	Komplex aus Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens, der eine wichtige Rolle für das Belohnungssystem und das Motivationsverhalten spielt

1 Einleitung

1.1 Allgemeiner wissenschaftlicher Hintergrund

1.1.1 Das menschliche Belohnungssystem

„Rewards are attractive. They are motivating and make us exert an effort. [...] Thus any stimulus, object, event, activity or situation that has the potential to make us approach and consume it is by definition a reward.“

- Prof. Wolfram Schultz, University of Cambridge (Schultz 2015, S. 855) -

Die Fähigkeit zur Verarbeitung von Belohnungsreizen ist eine grundlegende Fähigkeit für das Überleben aller mobilen Organismen (McClure et al. 2004). Positives und negatives Feedback sind essentiell für die Entwicklung zielgerichteten Verhaltens. So führen z. B. Belohnungen zu positiven Gefühlen und subjektiver Zufriedenheit. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass sich positiv belohntes Verhalten wiederholt. Das Gegenteil gilt für bestraftes Verhalten (McClure et al. 2004; Berridge und Robinson 2003; Ridderinkhof et al. 2004; Schultz 2000).

Untersuchungen des tierischen und menschlichen Belohnungsverhaltens warfen in der Vergangenheit grundlegende Fragen auf. So sind Menschen dazu in der Lage, eine unmittelbare Belohnung zugunsten eines Langzeitziels deutlich länger zurückzustellen, teilweise um mehrere Jahrzehnte. Vergleichbare Säugetiere können dies nicht. Erstaunlicherweise zeigt der Mensch dieses Verhalten nicht nur sporadisch, sondern nahezu routiniert. Man geht davon aus, dass dies vor allem mit der relativen Größenzunahme des präfrontalen Cortex (PFC) beim Menschen zusammenhängt (Miller und Cohen 2001; McClure 2004). Das Abwägen zwischen unmittelbaren Gratifikationen und langfristigen Zielen sowie die dahingehende Anpassung des Denkens und Handelns sind demnach typisch menschliche Verhaltensweisen (McClure 2004).

Dysfunktionen des Belohnungssystems werden beim Menschen mit einer Vielzahl psychiatrischer Krankheitsbilder, wie etwa Suchterkrankungen, Depressionen, Schizophrenie, bipolaren Störungen oder ADHS assoziiert (Rademacher und Spreckelmeyer 2013). Die Besonderheit psychiatrischer Krankheitsbilder - im Vergleich zu denen anderer medizinischer Fachgebiete - bestand lange Zeit in Ihrer Unzugänglichkeit für apparative Untersuchungen. Dies führte dazu, dass sie im ICD-Klassifikationssystem nicht nach ihrem pathophysiologischen Ursprung, sondern anhand klinischer Symptomkomplexe klassifiziert werden. Mit der

Einführung weiterer Analysemethoden konnten in den letzten Jahren neue Einblicke in die Funktionsweise des menschlichen Gehirns und die Pathophysiologien verschiedener Erkrankungen gewonnen werden. Fortschritte sind durch molekulargenetische, neurochemische und vor allem funktionell bildgebende Verfahren erzielt worden. Besonders die Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) lieferte erste Hinweise, dass viele Störungen komplexer Gehirnfunktionen nicht alleine Pathologien in einzelnen Gehirnarealen zuzuschreiben sind, sondern vielmehr das Resultat gestörter Kommunikationskreisläufe zwischen multiplen Hirnregionen sind (Rademacher und Spreckelmeyer 2013). Ein besseres Verständnis dieser Abläufe könnte in Zukunft helfen, die Pathophysiologien psychiatrischer Erkrankungen aufzuklären und somit deren Diagnostik und Therapie zu objektivieren. Unter Umständen könnten bildgebende Verfahren in Kombination mit anderen Untersuchungen sogar in Primärprävention und Therapieevaluation eingesetzt werden (Gruber und Falkai 2009; Rademacher und Spreckelmeyer 2013).

Viele Faktoren beeinflussen die Stärke und das Muster neuronaler Erregung. Neben dem Geschlecht, zahlreichen Umweltfaktoren und interindividuellen Unterschieden spielt dabei auch das physiologische Altern eine erhebliche Rolle (Kukolja und Voss 2013). Während zahlreiche fMRT-Studien dies bereits für kognitive Funktionen, wie etwa das Arbeitsgedächtnis, dargelegt haben, existieren nur wenige Arbeiten, die sich mit dem Zusammenhang von Lebensalter und der Erregbarkeit neuronaler Netzwerke des Belohnungssystems auseinandersetzen (Glisky 2007). Diese Untersuchungen wären jedoch von grundlegender Relevanz für die weitere neurowissenschaftliche Erforschung des Belohnungssystems und eine spätere Umsetzung der Erkenntnisse in Forschung und klinischer Praxis (Gruber und Falkai 2009).

1.1.2 Grundlegende Anatomie des Belohnungssystems

Im Jahr 1954 veröffentlichten James Olds und Peter Milner die erste experimentelle Arbeit, die sich gezielt der Suche nach Belohnungszentren im Säugerhirn widmete. In Ihrer Studie mit Ratten, deren Gehirne sie an verschiedenen Stellen mit Hilfe elektrischer Stimulation erregten, konnten sie verschiedene Hirnareale ausmachen, die an der Verarbeitung von Belohnungsreizen beteiligt waren (Olds und Milner 1954). Nachfolgende, teilweise invasive psychopharmakologische Untersuchungen stützten ihre Thesen und lieferten weitere wichtige Erkenntnisse zur Makro- und Mikroanatomie des Belohnungssystems (Carr und White 1983; Carlezon und Wise 1996). Jüngere funktionelle bildgebende Verfahren haben Tierexperimente und experimentelle pharmakologische Versuchsanordnungen ergänzt. Mit Hilfe von PET und fMRT wurden z. B. spezifische belohnungsassoziierte neuronale Areale und Regelkreise lokalisiert (McClure et al. 2004).

Zentraler Bestandteil des Belohnungssystems ist ein Regelkreis zwischen präfrontalen Cortexregionen, Anteilen der subcortical gelegenen Basalganglienschleife sowie multiplen Arealen des Mesencephalons (Diekhof und Gruber 2010; Haber und Knutson 2010). Die wichtigsten beteiligten corticalen Strukturen sind der orbitofrontale (OFC), dorsale anteriore cinguläre (dACC), anteroventrale präfrontale (avPFC), ventromediale präfrontale (vmPFC) sowie der dorsale präfrontale (dPFC) Cortex. Ebenso beteiligt ist das ventrale Striatum (VS), das ventrale Pallidum (VP) sowie dopaminerge mesencephale Neurone, v. a. im ventralen Tegmentum (VTA) und der Substantia nigra (SN). Zusätzlich gibt es weitere Strukturen, wie die Amygdala (AMY), den Hippocampus (HIP), den Thalamus und weitere Kerngebiete im Hirnstamm, die an der Belohnungsverarbeitung beteiligt sind (Haber und Knutson 2010; McClure et al. 2004; Diekhof und Gruber 2010).

Zwischen diesen anatomischen Strukturen existieren komplexe funktionelle Netzwerke, die mit anderen spezialisierten Hirnregionen, z. B. motorischen Arealen, in Verbindung stehen. Diese Konnektivität und Integration machen eine effektive Belohnungsverarbeitung erst möglich (Haber und Knutson 2010).

1.1.3 Klinische Relevanz des Belohnungssystems

Dysfunktionen des Belohnungssystems werden mit zahlreichen psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Veränderungen im Lernen und Verlernen von Belohnung führen auf lange Sicht häufig zu gestörter Motivation und Entscheidungsfindung. Beides sind Symptome, die für eine Reihe psychiatrischer Erkrankungen prägend sind (Schneider und Fink 2013). Besonderes Interesse gilt hier seit langem der Entstehung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeitserkrankungen. Durch eine Sensitivierung des Belohnungssystems für suchbezogene Reize werden Aufmerksamkeit und Verhaltensweisen erzeugt, die zu Abhängigkeitsverhalten motivieren (Rademacher und Spreckelmeyer 2013; Schultz 2016). Depressionen, die sich klinisch unter anderem durch eine abgeschwächte Wahrnehmung von Belohnung auszeichnen, zeigen in fMRT-Studien eine verminderte Ansprechbarkeit des mesolimbischen Systems auf Belohnungsreize (Goya-Maldonado et al. 2015). Die Gruppe der bipolar-affektiven Störungen wurde ebenfalls mittels fMRT untersucht. So zeigten sich neben einer verminderten Aktivität in belohnungsassoziierten Arealen, wie dem ventralen Striatum, auch signifikante Einschränkungen der inhibitorischen Funktion des präfrontalen Cortex (Trost et al. 2014). Schließlich scheint auch das ADHS durch pathologische Prozesse im dopaminergen Belohnungssystem mitverursacht zu werden. So wurde nachgewiesen, dass die klinisch feststellbare Hyperaktivität bzw. Impulsivität mit einer verminderten Gehirnaktivität in Bezug auf antizipierte Belohnungsreize einhergeht. Das ge-

zeigte hyperaktive Verhalten könnte somit als Ausdruck einer gesteigerten Suche nach unmittelbarer Belohnung zu Lasten langfristiger Belohnung gedeutet werden (Rademacher und Spreckelmeyer 2013).

1.2 Alterseffekte in neurofunktionellen Systemen

1.2.1 Strukturelle Hirnveränderungen mit steigendem Lebensalter

Das menschliche Gehirn entwickelt sich im Laufe des Lebens auf vielfältige Art und Weise. Neben offensichtlichen Veränderungen während der ersten beiden Lebensjahrzehnte ist das Gehirn auch nach der vollständigen Reifung stetigen Wandlungsprozessen unterworfen. Vieles deutet darauf hin, dass der physiologische Alterungsprozess auch kognitive Funktionen in vielfältiger Weise beeinflussen kann (Glisky 2007). Mit steigendem Lebensalter ergeben sich verschiedene cerebrale Veränderungen auf makro- und mikroanatomischer Ebene sowie im Bereich der Neurochemie. Diese altersassoziierten strukturellen und funktionellen Entwicklungen könnten Einfluss auf die Funktionsweise des Belohnungssystems nehmen und zu messbaren Aktivierungsunterschieden in der fMRT führen. Deshalb sollen sie im Folgenden kurz erläutert werden (Raz 2008; Bosnell et al. 2008; Grady 2012).

1.2.1.1 Graue und weiße Substanz

Bereits makroanatomisch werden mit steigendem Lebensalter offensichtliche cerebrale Veränderungen apparent. So nimmt das globale Hirnvolumen nach Erreichen des fünften Lebensjahrzehnts um etwa 5 % pro Dekade ab. Dieser Trend beschleunigt sich mit Erreichen des 70. Lebensjahres erneut (Scahill et al. 2003; Resnick et al. 2003; Wei et al. 2018). Der Volumenverlust verläuft außerdem in Frontal- und Temporallappen schneller als in Parietal- und Okzipitallappen (Giorgio et al. 2010; Wei et al. 2018).

Auch die graue Substanz verliert ab dem vierten Lebensjahrzehnt nahezu linear an Volumen. Dieser Effekt ist in präfrontalen Cortexregionen besonders stark ausgeprägt (Giorgio et al. 2010). Ähnliche Volumenentwicklungen zeigen sich auch für subcortikale Areale grauer Substanz, die mit der Belohnungsverarbeitung assoziiert sind, wie etwa im ventralen Striatum und im Hippocampus (Scahill et al. 2003; Trollor und Valenzuela 2001; Walhovd et al. 2011). Auslöser scheint ein altersassoziiertes Wandel der Neuronen-Morphologie mit Verlust von Synapsen und dem Abbau apikaler Dendriten zu sein (Pannese 2011). Diese Entwicklung ist insbesondere für den PFC gut dokumentiert und wird mit der nachlassenden Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses im Alter in Verbindung gebracht (Samson und Barnes 2013).

Daneben zeigen sich altersabhängige Veränderungen weißer Faserbahnen. So kommt es etwa im 55. Lebensjahr zu einer deutlichen Abnahme des Volumens und der strukturellen Integrität der Myelinscheiden (Peters 2006; Giorgio et al. 2010; Walhovd et al. 2011). Diese Entwicklung akzeleriert sich mit Erreichen des 65. Lebensjahres (Peters 2006; Grady 2012; Salami et al. 2012). Intakte Myelinscheiden sind für eine optimale cerebrale Konnektivität von essentieller Bedeutung. Sie gewährleisten eine schnelle und verlustfreie cortico-corticale und cortico-subcorticale Informationsübertragung und sind damit ein integraler Bestandteil aller höheren kognitiven Funktionen (Persson et al. 2006).

Das Volumen und die strukturelle Integrität weißer Faserbahnen und corticaler sowie subcorticaler grauer Substanz im höheren Alter werden mit signifikant schlechteren kognitiven Leistungen, z. B. bei der sensorischen Wahrnehmung, der Reaktionsgeschwindigkeit und der Arbeitsgedächtnisfunktion, in Verbindung gebracht (Charlton et al. 2010; Salami et al. 2012; Hedden et al. 2012; Kanai und Rees 2011). Diese Entwicklungen könnten somit auch die adäquate Funktionsweise des Belohnungssystems beeinflussen.

1.2.1.2 Gefäßsystem

Die funktionelle Magnetresonanztomographie stützt sich auf die Nutzung des BOLD-Signals (vom engl. *blood oxygen level dependent*). Dies ist ein Maß für das Verhältnis von paramagnetischem desoxygeniertem zu nicht-paramagnetischem oxygeniertem Blut, das indirekt Rückschlüsse auf die neuronale Stoffwechselaktivität zulässt (Logothetis und Wandell 2004). Neuronale Aktivität äußert sich durch Veränderung mehrerer Faktoren, wie etwa des cerebralen Blutflusses, des cerebralen Blutvolumens und der Metabolisierungsrate des Sauerstoffs (Näheres dazu im Methodenteil, Kap. 2.3.1, S. 21). Das BOLD-Signal ist also vom intakten Zusammenspiel neuronaler Aktivität und der vaskulären Antwort auf diese abhängig. Der Vergleich von fMRT-Datensätzen multipler Individuen setzt voraus, dass diese „neurovaskuläre Kopplung“ ungestört funktioniert (D'Esposito et al. 2003).

Alleine der physiologische Alterungsprozess führt bereits ab dem vierten Lebensjahrzehnt zu verschiedensten Veränderungen der Gefäßarchitektur, wie Arteriosklerose, hyalinen Verdickungen der Gefäß-Intima, Nekrosen glatter Muskelzellen der Gefäß-Media, Dickenzunahme der Basalmembran u. a., die auch cerebrale Gefäße betreffen (Farkas und Luiten 2001; Furuta et al. 1991). Dies hat Einfluss auf die Dehnbarkeit und Elastizität der Gefäße und kann sich dementsprechend auch auf die Schnelligkeit und Stärke der vaskulären Antwort im Kontext der neurovaskulären Kopplung auswirken (D'Esposito et al. 2003). Daneben zeigen sich Unterschiede alternder Gefäße hinsichtlich ihrer Reaktion auf vasoregulierende Botenstoffe, wie etwa Kohlendioxid, Acetylcholin oder Adenosin. Des Weiteren steigen im höheren Lebensalter sowohl die Prävalenz chronischer als auch akuter cerebrovasculärer Erkrankungen mit potenziellem Effekt auf die neurovaskuläre Kopplung. Dazu

gehören ischämische Geschehen, subkortikale arterielle Encephalopathien oder extra- und intrakranielle Gefäßstenosen. So steigt z. B. die Prävalenz des akuten Schlaganfalls von ca. 1 % im Alter zwischen 40 und 49 Jahren auf etwa 7 % bei den 70- bis 79-Jährigen (Busch et al. 2013). Mit zunehmendem Alter steigt ebenso die Häufigkeit demenzieller Erkrankungen unterschiedlicher Genese an (Bickel 2012). Hinzu kommt, dass selbst bei klinisch und bildgebend gesunden älteren Probanden (> 50 Jahre) Veränderungen des cerebralen Blutflusses und der cerebralen Metabolisierungsrate feststellbar sind (D'Esposito et al. 2003).

1.2.1.3 Dopamin

Die Verfügbarkeit des Neurotransmitters Dopamin beeinflusst zum einen die Effizienz von Lernvorgängen, zum anderen wirkt sie sich auch auf die Belohnungsverarbeitung aus (Waelti et al. 2001; Düzel et al. 2010). Die Assoziation eines Stimulus mit der daraus resultierenden Konsequenz (Belohnung vs. Bestrafung) muss möglichst schnell und korrekt erlernt werden. Diese Fähigkeit wird *stimulus-reward coupling* genannt (Dreher et al. 2008). Ebenso wichtig ist es allerdings, auftretende Unstimmigkeiten innerhalb erworbener Assoziationsmuster zu erkennen. Dies könnte z. B. dann der Fall sein, wenn bei einem zuvor positiv konditionierten Stimulus die Belohnung entfällt oder das Verhalten sogar bestraft wird. Diese Diskrepanz zwischen erwartetem Resultat und tatsächlichem Ergebnis einer Entscheidung wird als *reward prediction error*, also „Fehler der Belohnungsvorhersage“ bezeichnet. Dieser bildet die Basis sämtlicher Konditionierungs- bzw. Lernvorgänge und ist in der fMRT messbar (Schultz 2015). Er wird durch dopaminerge Neurone des Mittelhirns, z. B. im ventralen Tegmentum, codiert. Diese wiederum projizieren in belohnungsverarbeitende Hirnareale wie etwa das ventrale Striatum (Schultz et al. 1997; Schultz 2015).

Sowohl bei Primaten als auch beim Menschen kommt es mit zunehmendem Alter zum Verlust dopaminerger Neurone im ventralen Tegmentum (Grady 2012). Außerdem lässt die aktuelle Studienlage den Schluss zu, dass die Dichte von Dopaminrezeptoren in striatalen und extrastriatalen Regionen im höheren Lebensalter abnimmt (Bäckman et al. 2010; Spaniol et al. 2015). Es liegt daher nahe, dass die durch diese Verluste bedingten neurochemischen Veränderungen ebenfalls Veränderungen im Lernen und Verlernen von Belohnung nach sich ziehen könnten. Gestützt wird diese These u. a. durch eine Studie von Chowdhury et al. (Chowdhury et al. 2013). Diese konnten bei einem Vergleich von 32 alten (Durchschnittsalter: 70 Jahre) und 22 jungen Probanden (Durchschnittsalter: 25,18 Jahre) feststellen, dass ein großer Anteil der älteren Probanden eine schlechtere Leistung im Erlernen neuer Belohnungsassoziationen zeigte – ein Befund, der sich mit den Ergebnissen von Verhaltensstudien deckt (Mell et al. 2005). Als neurofunktionelle Korrelate der kognitiv schlechteren Leistung zeigten diese Probanden im fMRT außerdem schwächere Aktivie-

rung der dopaminergen Neurone des Nucleus accumbens, die den Fehler der Belohnungsvorhersage codieren (*reward prediction errors*). In einem weiteren Schritt erhielten alle älteren Probanden ein L-DOPA-Präparat. Jene Probanden, die zuvor besonders schlechte Testleistungen gezeigt hatten, verbesserten sich (fast) alle signifikant, zum Teil bis auf das Level der jüngeren Vergleichsgruppe. Ältere Probanden allerdings, die zuvor schon gute Testleistungen auf dem Niveau der jüngeren Vergleichsgruppe gezeigt hatten, verbesserten sich entweder nicht oder zeigten nun sogar schlechtere Ergebnisse.

Dreher et al. untersuchten ebenfalls die neurofunktionellen Korrelate bei Belohnungsantizipation im Kontext der mesencephalen Dopaminsynthese. Dabei verglichen sie mit Hilfe von fMRT und Fluoro-DOPA-PET ein Kollektiv jüngerer ($25 \pm 3,7$ Jahre, $n = 13$) und älterer (66 ± 5 Jahre, $n = 8$) Probanden im Rahmen einer Glücksspielaufgabe (*slot machine gambling task*). Die älteren Probanden zeigten während der Antizipation einer Belohnung nicht nur Hypoaktivierungen des ventralen Striatums, sondern gleichzeitig auch niedrigere basale Dopaminsyntheseraten im Mesencephalon (Dreher et al. 2008).

Diese Studien verdeutlichen, dass altersabhängige neurochemische Alterationen, z. B. im dopaminergen System, Einfluss auf das Belohnungssystem nehmen können und ggf. als konfundierender Faktor zu berücksichtigen sind.

1.2.1.4 Implikationen für die Nutzung und Interpretation von fMRT-Daten in der Seneszenzforschung

Das Altern betrifft nicht alle Strukturen und Funktionen des menschlichen Gehirns in gleichem Maße. Ebenso wenig sind die oben erwähnten Tendenzen uniform auf sämtliche Individuen anzuwenden, da kognitive Funktionen große interindividuelle Unterschiede zeigen (Glisky et al. 1995; Nagel und Lindenberger 2015). Worauf sich diese Differenzen begründen, ist weiterhin Gegenstand der Forschung. Es wird jedoch angenommen, dass sie sowohl durch biologisch-psychologische und umweltbedingte Faktoren als auch durch individuelle Lebensführung und weitere Gesundheitsfaktoren bedingt sind (Raz 2008).

Neben den zuvor erwähnten Veränderungen in der grauen und weißen Substanz, des Neurotransmitterhaushalts und des Gefäßsystems gibt es eine Vielzahl weiterer Einflüsse auf die neuronale Aktivität, die daher auch das BOLD-Signal mitbestimmen. Dazu zählen z. B. die Einnahme vasoaktiver Medikamente und genetische Prädispositionen. (D'Esposito et al. 2003; Grady 2012).

Bereits bei der Planung des Experiments kann durch die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien der Grundstein für eine bessere Vergleichbarkeit individueller fMRT-Datensätze gelegt werden. Ebenso sollte eine sorgfältige Anamnese der Probanden erfolgen, die besonders bei Probanden über 40 Jahren mit entsprechendem vaskulärem Risikoprofil um

apparative Untersuchungen ergänzt werden kann. Dazu gehören z. B. die extra-/transkranielle Dopplersonographie zur Feststellung eventueller Flusshindernisse oder spezielle MRT-Sequenzen zur Untersuchung weißer Fasertrakte (Barkhof und Scheltens 2002).

Eine Schwierigkeit bei der Erforschung von Altersunterschieden mittels fMRT ergibt sich aus der Tatsache, dass die oben genannten Veränderungen Teil des physiologischen Alterungsprozesses sind. Damit können sie ihrerseits ursächlich für messbare Veränderungen kognitiver Leistung und funktioneller Aktivierbarkeit sein. Ein genereller Ausschluss dieser Probanden ist daher nicht zielführend. Vielmehr sollten diese Veränderungen als Faktoren in das Studiendesign sowie in die Auswertung der fMRT- und Verhaltensdaten mit einbezogen werden. So schlagen D'Esposito et al. z. B. vor, zunächst die individuelle hämodynamische Antwort jedes Probanden festzustellen. Im späteren Gruppenvergleich könnte so der Verlauf des BOLD-Signals suffizienter interpretiert werden (D'Esposito et al. 2003).

1.2.2 Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit mit steigendem Lebensalter

Die zuvor beschriebenen anatomisch-neurochemischen Entwicklungen werden von multiplen Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit begleitet. Neben bereits im Alltag offensichtlichen Effekten bei der sensorischen Wahrnehmung zeigen sich auch altersabhängige Unterschiede in Gebieten der fluiden Intelligenz. Dazu zählen neben der exekutiven Kontrolle und dem Arbeitsgedächtnis auch andere Gebiete, wie die Aufmerksamkeitssteuerung, die Fähigkeit zur Entscheidungsfindung und die Lernleistung (Park und Schwarz 2000). Ebenso scheinen sowohl die Verarbeitung von Emotionen und Affekt als auch das Motivationsverhalten betroffen zu sein (Samanez-Larkin und Knutson 2015).

1.2.2.1 Wahrnehmungs- und Auffassungsleistung

Die Fähigkeit zur sensorischen Wahrnehmung äußerer Reize hat einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und beeinflusst gleichermaßen andere kognitive Funktionen. Physiologischerweise nehmen die sensorischen Fähigkeiten mit steigendem Lebensalter ab, was in der modernen Welt häufig durch Hilfsmittel, wie etwa eine Brille oder ein Hörgerät, korrigierbar ist (Glisky 2007). Schlechtere Ergebnisse in kognitiven Tests können häufig durch Einschränkungen der Wahrnehmungsleistung bedingt sein (Schneider und Pichora-Fuller 2008). In der vorliegenden Arbeit wurde daher ein Dioptrien-Ausgleich bei der MRT-Untersuchung von Probanden mit Sehschwächen vorgenommen (s. Tabelle 1, S. 15).

1.2.2.2 Exekutive/kognitive Kontrolle

Exekutive oder kognitive Kontrolle bezeichnet die Fähigkeit zur flexiblen Steuerung kognitiver Prozesse und deren Anpassung an wechselnde Umweltbedingungen. Durch sie ist es dem Menschen möglich, seine Handlungen bewusst zu planen, deren Ausführung mit Hilfe seiner Ressourcen zu koordinieren, aus einer Vielzahl von Stimuli zu selektieren und sich gegenüber situativen Störungen abzuschirmen. Eine intakte exekutive Kontrolle ist somit ein Schlüsselement nahezu jeder kognitiven Fähigkeit. Dies betrifft vor allem das Lösen neuer, unbekannter Aufgaben, zu denen keine bereits erworbenen Handlungsstrategien existieren (Baddeley 2010).

Die exekutive Kontrolle ist funktionell-anatomisch im präfrontalen Cortex lokalisiert. Bestimmte hirnganische Störungen, die den Frontallappen betreffen, wie etwa die frontotemporale Demenz oder das Frontalhirnsyndrom, führen deshalb zu einer Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen (Glisky 2007). Nach der Frontallappenhypothese sind Kognitionseinschränkungen im Alter zu einem nicht unerheblichen Teil durch Defizite der Exekutivfunktionen im präfrontalen Cortex bedingt (West 1996; Glisky 2007; Raz 2008).

1.2.2.3 Arbeitsgedächtnis

Das Treffen adäquater Entscheidungen erfordert die Aufnahme, Analyse und kognitive Integration einer Vielzahl von Informationen. Ein wichtiger Baustein ist hierbei die Arbeitsgedächtnisfunktion als Teil der fluiden Intelligenz. Sie bezeichnet die Fähigkeit, eine begrenzte Anzahl an Informationen über kurze Zeiträume zu erinnern und diese in weitere Bearbeitungs- und Entscheidungsprozesse einzubinden (Baddeley 2010; Jonides et al. 2008). Die Abnahme der Arbeitsgedächtnisfunktion, gemessen mit biopsychologischen Testmethoden, beginnt bereits im vierten Lebensjahrzehnt und nimmt mit Erreichen des 60. Lebensjahres an Geschwindigkeit zu (Nagel und Lindenberger 2015; Zacks et al. 2008).

Funktionell fußt das Arbeitsgedächtnis auf einem groß angelegten Netzwerk multipler Hirnregionen. Basierend auf den in Kap. 1.2.1 dargestellten Faktoren liegt es nahe, dass mit anatomisch-strukturellen Veränderungen ebenso Effekte in dessen Funktion einhergehen. So konnten altersassoziierte Veränderungen in der Aktivierbarkeit von Hirnarealen nachgewiesen werden, die für die Funktion des Arbeitsgedächtnisses eine wichtige Rolle spielen (Nagel und Lindenberger 2015; Reuter-Lorenz and Sylvester 2010). Ältere Probanden zeigten stärkere Aktivierungen in frontocorticalen Regionen, die zusätzlich von einer leistungsabhängigen hemisphärischen Komponente begleitet wurden (Nagel und Lindenberger 2015). So werden bei guter Testleistung links-hemisphärische Überaktivierungen, bei schlechterer Testleistung rechts-hemisphärische Überaktivierungen beobachtet (Rajah and

D'Esposito 2005; Spreng et al. 2010). Die Interpretation dieser Befunde, sowie die Einordnung von Aktivierungsunterschieden im Altersvergleich zwischen jungen und alten Individuen ist jedoch Gegenstand aktueller Diskussionen.

1.3 Die neuronale Verarbeitung von Belohnung und Verlust

Die neuronale Verarbeitung von Belohnungen und Verlusten kann in zwei zeitlich aufeinanderfolgende Komponenten eingeteilt werden. Diese sind eine antizipatorische Phase, in der die Aussicht auf Gewinn oder Verlust besteht, gefolgt von einer Phase des eigentlichen Belohnungs- bzw. Verlusterhalts (Haber und Knutson 2010; Knutson et al. 2001a). Viele (mehrere hundert) fMRT-Studien haben sich bereits der Erforschung dieser Phasen und deren neurofunktionellen Korrelate beim gesunden Erwachsenen gewidmet. Übersichten dazu bieten u. a. Diekhof et al., Bartra et al. und Oldham et al. (Diekhof et al. 2012a; Bartra et al. 2013; Oldham et al. 2018).

Dabei konnten u. a. folgende wesentliche Kerngebiete des Belohnungssystems identifiziert werden (Knutson et al. 2001a; Knutson et al. 2001b; Knutson et al. 2003; Samanez-Larkin et al. 2007; Haber und Knutson 2010; Diekhof und Gruber 2010; McClure 2004; McClure et al. 2004):

- 1) Ventrales Striatum (VS) einschließlich des Nucleus accumbens (NAc)
- 2) Präfrontale Cortexregionen (OFC, vmPFC, avPFC)
- 3) Ventrales Tegmentum (VTA)

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs der Aktivierungen dieser Areale während Antizipation und Erhalt von Belohnungen oder Verlusten scheint es Überlappungen, aber auch spezifische Phasen, in denen einzelne Systeme vermehrt aktiv sind, zu geben. So wird z. B. das ventrale Striatum vermehrt bei Antizipation *und* Erhalt von Belohnungen aktiviert, während Aktivierungen präfrontaler Regionen besonders während der Phase des Belohnungserhalts zu finden sind (Diekhof et al. 2012a; Oldham et al. 2018).

Eine Herausforderung in der Erforschung der Belohnungs- und Verlustverarbeitung sowie der späteren Einordnung der Erkenntnisse in den wissenschaftlichen Kontext besteht in der Heterogenität der verwendeten Paradigmen. Diese differieren teilweise erheblich im konzeptionellen Aufbau ihrer Versuchsabläufe, in der Komplexität der gestellten Aufgabe und der verwendeten Stimuli (Oldham et al. 2018; Sala-Llonch et al. 2015). So konnten z. B. Sescousse et al. in ihrer Metaanalyse an über 80 Studien (n = 1452 Probanden) zu neurofunktionellen Effekten im Belohnungssystems darstellen, dass sekundäre Stimuli in Form monetärer Anreize zu anderen Aktivierungsmustern im präfrontalen Cortex führten als primäre Stimuli (Sescousse et al. 2013).

Von Bedeutung für die Erforschung von Alterseffekten im Belohnungssystem könnten auch motivationale Elemente wie etwa die Form des verwendeten sekundären Stimulus sein (Rademacher et al. 2014). So konnten etwa Carstensen et al. nachweisen, dass der Wert, der einer Belohnung beigemessen wird, im Zusammenhang mit der zu erwartenden Restlebensdauer steht (Carstensen 2006). Dies könnte Auswirkungen auf die Bewertung und das Verhalten von unmittelbaren und zeitlich verzögerten Belohnungen haben. Weitere Studien liefern außerdem Hinweise, dass vor allem ältere Menschen durch die Antizipation positiver Gefühle und Erfahrungen im Kontext sozialer, zwischenmenschlicher Kontakte und Erfahrungen positiv motiviert werden (Carstensen 1995; Kryla-Lighthall und Mather 2009).

1.3.1 Belohnungsassoziertes Lernen

Belohnungsassoziertes Lernen bezeichnet die Fähigkeit des Organismus, positives und negatives Feedback zu nutzen, um externe Stimuli mit Belohnung oder Bestrafung in Verbindung zu bringen und somit zielgerichtetes Verhalten zu erlernen (Ridderinkhof et al. 2004). Das ventrale Striatum und der PFC sowie dopaminerge Projektionen des mesencephalen ventralen Tegmentums haben modulierenden Einfluss auf diese Fähigkeit (Vink et al. 2015).

Die erfolgreiche Konditionierung eines positiv belohnten Stimulus wird auf neurofunktionaler Ebene von einer zeitlichen Verlagerung der VS-Aktivität begleitet. So finden sich die Hauptaktivierungen dieser Region im Anschluss an die Konditionierung nicht mehr beim Erhalt des belohnten Stimulus, sondern bereits bei dessen Antizipation (Schultz et al. 1997; Hollerman et al. 2000). Schultz et. al. konnten in neurophysiologischen Studien an Primaten und Menschen die Basis dieses neurofunktionellen Effekts aufdecken. So kommt es bereits bei Präsentation eines positiv konditionierten Stimulus zu einer vermehrten Dopaminausschüttung in Kerngebieten des Mittelhirns, die u. a. in das ventrale Striatum projizieren. Dies führt zu Mehraktivierungen des VS, die mittels fMRT dargestellt werden können (Schultz et al. 1997; Hollerman et al. 2000; Schultz 2015).

Präfrontale Cortexregionen werden bislang mit der Wertattribution von Stimuli und auch mit der kontinuierlichen Überwachung laufender Entscheidungsprozesse in Verbindung gebracht (Haber und Knutson 2010; Diekhof und Gruber 2010). Außerdem werden sie bei Belohnungserhalt vermehrt aktiviert (Oldham et al. 2018; Diekhof et al. 2012a) und scheinen gleichzeitig eine wichtige Rolle bei der Verfolgung von Langzeitzielen zu spielen (Gruber et al. 2010).

1.3.2 Alterseffekte in der Belohnungsverarbeitung

Bislang haben nur wenige fMRT-Studien die Belohnungsverarbeitung im Kontext steigenden Lebensalters untersucht (Samanez-Larkin et al. 2007; Dreher et al. 2008; Cox et al.

2008; Mell et al. 2009; Rademacher et al. 2014; Lorenz et al. 2014; Vink et al. 2015; Schott et al. 2007). Fast alle haben dabei Probanden im jungen Erwachsenenalter (< 30 Jahre) mit solchen im höheren Erwachsenenalter (>60 Jahre) verglichen. Lediglich Vink et al. schlossen eine mittelalte Gruppe von 40-50 Jahren ein. Weitere Differenzen bestanden hinsichtlich der verwendeten Paradigmen und der Stichprobenumfänge. Dementsprechend unterschiedlich und teilweise widersprüchlich sind die bisher gewonnen Erkenntnisse.

Bezüglich der neurofunktionellen Korrelate der Belohnungsantizipation postulieren einige Studien eine reduzierte striatale Aktivierbarkeit mit steigendem Lebensalter (Schott et al. 2007; Dreher et al. 2008), während andere diese Ergebnisse nicht reproduzieren konnten (Rademacher et al. 2014; Lorenz et al. 2014). Interessanterweise wurde bei Studien, die die Aktivität des ventralen Striatums sowohl bei Antizipation als auch bei Erhalt von Belohnung untersuchten, eine zeitliche Verschiebung der striatalen Aktivität sichtbar. So gibt es Hinweise, dass die von konditionierten Stimuli ausgehende Aktivierung des ventralen Striatums bei älteren Menschen später, nämlich in der Phase des Belohnungserhalts stattfindet (Schott et al. 2007; Vink et al. 2015; Dreher et al. 2008). Dies legt nahe, dass ältere und jüngere Menschen Belohnungen neuronal unterschiedlich verarbeiten.

Ergänzend dazu wurden bisher keine altersassoziierten Veränderungen in der Aktivierbarkeit des vmPFC im Kontext der Belohnungsassoziation gefunden (Vink et al. 2015).

1.3.3 Das *Desire-Reason-Dilemma-Paradigma*

Die vorliegende Arbeit verwendet das *Desire-Reason-Dilemma*-(DRD-)Paradigma, das von Diekhof und Gruber entwickelt wurde (Diekhof und Gruber 2010). Es ermöglicht die Darstellung der neurofunktionellen Korrelate verschiedener Phasen der Belohnungsverarbeitung. Außerdem können, je nach experimentellem Modus, neuronale Aktivierungen und Suppressionseffekte bei der Verfolgung eines Langzeitziels untersucht werden (s. Kap. 2.2.2, S. 16). Es besteht aus zwei Aufgabenmodi, bei denen ein konditionierter Bonusreiz entweder angenommen werden kann und direkt belohnt wird (*Desire Context*, Abkürzung: DC) oder zugunsten eines Langzeitziels mit noch höherer Belohnung abgelehnt werden muss (*Reason Context*, Abkürzung: RC). Somit konkurriert in diesem Versuchsablauf der Wunsch nach unmittelbarer Gratifikation (*Desire*) mit der Ablehnung einer kurzfristigen Belohnung zugunsten eines Langzeitziels (*Reason*). Daher auch die Bezeichnung als *Desire-Reason-Dilemma-Paradigma*.

Sowohl die erste Studie von Diekhof und Gruber als auch spätere Studien konnten zeigen, dass während der Bearbeitung des Paradigmas wesentliche Gebiete des dopaminergen Belohnungssystems (VS/NAc, OFC/avPFC/vmPFC, VTA) beständig aktiviert werden (Diekhof und Gruber 2010; Diekhof et al. 2012b; Fanelli 2013; Trost et al. 2014; Goya-Maldonado et al. 2015; Richter et al. 2015; Jakob 2012).

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf der Untersuchung möglicher Alterseffekte in der antizipatorischen Phase der Verarbeitung eines zuvor positiv konditionierten Farbstimulus.

1.4 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit war es, konfundierende Effekte des Lebensalters auf Hauptregionen des Belohnungssystems darzustellen, die für das DRD-Paradigma relevant sind. Sie beschränkte sich dabei auf die antizipatorische Phase der Belohnungsverarbeitung, vor allem im *Desire Context*. Eine allumfassende Darstellung der Effekte bei Antizipation *und* Belohnungserhalt im gesamten Paradigma hätte den gewünschten Gesamtumfang der Arbeit erheblich überschreiten.

Verwendet wurde eine Stichprobe gesunder Probanden zwischen 21 und 60 Jahren ($n = 62$; 31 männlich). Diese wurden anhand ihres Lebensalters in vier Altersgruppen nach Dekadenabständen eingeteilt. Als grobe Orientierung diente dabei die Querschnittsstudie zu Alterseffekten im Belohnungssystem von Vink et al. (Vink et al. 2015).

Wie im Einführungsteil dargelegt, scheint es sowohl auf anatomisch-neurochemischer Ebene als auch im Bereich der funktionellen Bildgebung Effekte zu geben, die mit steigendem Lebensalter assoziiert sind. Die bisherige Datenlage zu Effekten in präfrontalen Cortexregionen lässt vermuten, dass während der Antizipation von Belohnung keine altersassoziierten Effekte nachweisbar sind. Die aktuelle Literatur zu belohnungsassoziierten altersabhängigen Aktivierungsunterschieden im ventralen Striatum ist bisher inkonsistent. Sie legt jedoch nahe, dass es während der Antizipation eines positiv konditionierten Stimulus bei den 41- bis 60-jährigen Probanden zu reduzierten Aktivierungen dieser Region kommt (Samanez-Larkin et al. 2007; Dreher et al. 2008; Cox et al. 2008; Mell et al. 2009; Rademacher et al. 2014; Lorenz et al. 2014; Vink et al. 2015; Schott et al. 2007).

Vorstudien, die das DRD-Paradigma verwendet haben, widmeten sich bisher entweder allgemeinen (Diekhof und Gruber 2010) oder geschlechtsspezifischen Effekten (Diekhof et al. 2012b), dem Vergleich Gesunder und psychisch Erkrankter (Trost et al. 2014; Goya-Maldonado et al. 2015; Richter et al. 2015) oder Effekten im Kontext des ausgeübten Berufes (Keil 2015). Wie in Kap. 1.1.3 dargestellt, zeigten sich dabei Aktivierungsunterschiede in multiplen zentralen Arealen des Belohnungssystems. Die in diesen Studien verwendeten Stichproben rekrutierten sich vorwiegend aus jüngeren Bevölkerungsgruppen. Zur weiteren Etablierung des DRD-Paradigmas in der Erforschung des Belohnungssystems ist ein alleiniges Matching im Hinblick auf die zuvor genannten Faktoren jedoch nicht ausreichend. Wichtig ist die Etablierung eines gesunden Referenzkollektivs bis in höhere Altersklassen. Die vorliegende Arbeit soll dazu einen Beitrag leisten.

Außerdem erfolgte eine Untersuchung von Alters- und Geschlechtseffekten außerhalb belohnungsassoziierteter Areale, die in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet wurden.

2 Methoden

2.1 Zeitraum und Untersuchungsgruppe

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen (Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Jens Wiltfang) in der Arbeitsgruppe für „Systemische Neurowissenschaften in der Psychiatrie“ unter der Leitung von Prof. Dr. med. Oliver Gruber durchgeführt. Der Studienzeitraum erstreckte sich von Januar 2014 bis November 2015. Insgesamt nahmen 75 gesunde Probanden und Probandinnen im Alter von 21 bis 60 Jahren freiwillig teil. Deren Auswahl erfolgte nach den in den Ethikanträgen 4/9/08 und 14/3/09 der Universitätsmedizin Göttingen festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Tabelle 1). Außerdem wurden Datensätze aus Vorstudien mit exakt gleichem Versuchs- und Messaufbau sowie identischen Zulassungskriterien verwendet.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

(nach Ethikanträgen 4/9/08 und 14/3/09)

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Alter: 21 – 60 Jahre • Rechtshänder • Keine psychiatrische Störung gemäß ICD-10/DSM-V (sowohl beim Probanden als auch bei dessen erstgradig Verwandten) • Abgeschlossenes oder laufendes Hochschulstudium
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlendes Einverständnis • Hirnorganische Beeinträchtigungen und neurologische Erkrankungen (cerebrale und intracranielle Raumforderungen, Z.n. Schädel-Hirn-Trauma, entzündliche Prozesse, Epilepsie, demenzielle Erkrankungen, mentale Retardierung) • Einzelne Erkrankungen (Erkrankungen der Atemwege und des Herz-Kreislauf-Systems, Schilddrüsenerkrankungen, Klaustrophobie) • Metallische Implantate (ICD und HSM, künstliche Herzklappen, Gelenkprothesen, Piercings, Tätowierungen, Zahnimplantate, Zahnklammern, Retainer und Zahnbrücken) • Einnahme von Medikamenten, die den Hirnmetabolismus beeinflussen (Psychopharmaka) • Sehbehinderung (-9/+3 Dioptrien) • Bei Frauen: Schwangerschaft, Stillzeit, Kupferspirale • Drogenkonsum im letzten Monat • Lese- oder Rechtschreibschwäche

2.2 Studiendesign

2.2.1 Rekrutierung der Stichprobe

Potenzielle Probanden und Probandinnen wurden durch Aushänge in der Universitätsmedizin sowie weiteren Instituten der Universität Göttingen und örtlich ansässigen Forschungseinrichtungen geworben. Ihre Eignung wurde vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien im telefonischen Gespräch oder per Email-Kontakt abgefragt. Eine genaue Prüfung erfolgte schließlich im persönlichen Gespräch mit Hilfe standardisierter Fragebögen (s. Anhang Kapitel 6.2, S. 53).

Zum Einschluss der Probanden in die endgültige Auswertung der Studie wurden sowohl die Qualität der MRT-Datensätze als auch die Testleistung und Reaktionszeiten der Probanden, im Weiteren als „Verhaltensdaten“ bezeichnet, ausgewertet. Nach deren Prüfung konnten schließlich 62 Probanden und Probandinnen in die Studiauswertung eingeschlossen werden. Diese wurden vier Altersgruppen zugeordnet, die anhand von Dekadenabständen definiert waren (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Alters- und Geschlechterverteilung in der Stichprobe

		Probandengruppen nach Lebensalter in Jahren (Stichprobenumfang pro Gruppe)			
		21 – 30 (n=18)	31 – 40 (n=18)	41 – 50 (n=13)	51 – 60 (n=13)
Lebensalter MW (SD)	Jahre	24,9 (2,5)	32,7 (2,3)	46,0 (3,3)	54,8 (2,9)
Geschlechterverteilung	Männlich	n=9	n=9	n=8	n=5
	Weiblich	n=9	n=9	n=5	n=8

2.2.2 Versuchsablauf

Alle Probanden durchliefen einen standardisierten Versuchsablauf. Zunächst wurden die Teilnehmer mündlich und schriftlich über den Studienverlauf informiert (s. 6.2.1, S. 53), über Risiken und Nebenwirkungen der MRT-Untersuchung (s. 6.2.2, S. 56) aufgeklärt und gebeten, ihre schriftliche Einwilligung zur Untersuchung zu geben (6.2.2, S. 56). Etwaige Ausschlussgründe für eine MRT-Untersuchung, wie etwa Metallimplantate, wurden mittels eines Fragebogens überprüft (s. 6.2.3, S. 58). Alle Teilnehmer mussten soziodemographische Angaben zu ihrer Lebens- und Sozialanamnese machen (s. 6.2.4, S. 60) und einen Wortschatztest absolvieren (s. 6.2.5, S. 63).

Vor den funktionellen MRT-Messungen fand ein Training des Paradigmas im Testlabor der Arbeitsgruppe statt. Trainiert wurde unter standardisierten Bedingungen in einer stets gleichen Paradigmenfolge (s. Tabelle 3). Wie bereits im Einleitungsteil erwähnt, ist lediglich das DRD-Paradigma und dessen notwendige Vorkonditionierungsaufgabe Gegenstand dieser Promotionsarbeit. Die weiteren getesteten Paradigmen werden hier aus Gründen der Vollständigkeit dennoch aufgeführt (s. Tabelle 3, graue Schriftfarbe). Ihre Datenanalyse erfolgte jedoch in separaten Projekten der Arbeitsgruppe.

Tabelle 3: Neurofunktionelle Systeme und Paradigmenfolge

Neurofunktionelles System	Paradigma
Dopaminerges Belohnungssystem	<i>Desire-Reason-Dilemma-Paradigma, Konditionierungsaufgabe</i> (<u>nicht</u> im MRT gemessen)
Dopaminerges Belohnungssystem	<i>Desire-Reason-Dilemma-Paradigma (DRD-Paradigma)</i>
Artikulatorisches Rehearsal-System	Verbales Sternberg-Paradigma (mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung)
Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnissystem	Visuell-räumliches Sternberg-Paradigma
System zur Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle	Kombiniertes Oddball- und Inkongruenz-Paradigma

Als Untersuchungssoftware, mit deren Hilfe die Aufgaben präsentiert wurden, kam das Programm „Presentation®“ (Version 14.4 Build 02.24.10) der Firma NBS (Neurobehavioral Systems, Albany, USA) zum Einsatz.

Vor dem Training des Paradigmas wurde den Probanden die jeweilige Aufgabenstellung durch den Versuchsleiter ausführlich erläutert und demonstriert. Außerdem wurde durch Testfragen und Probedurchläufe sichergestellt, dass die Aufgaben richtig verstanden wurden. Der Versuchsleiter war während der gesamten Trainingszeit von etwa 1 ½ Stunden anwesend und stand für Rückfragen zur Verfügung. Die experimentelle Untersuchung im MRT wurde daraufhin in der Abteilung „Kognitive Neurologie/Serviceeinheit MR-Forschung“ (Leitung: PD Dr. Peter Dechent) durchgeführt. Nach standardisierter Lagerung durch die zuständige MTRA erfolgte die MRT-Messung mit einer Gesamtdauer von etwa 60 Minuten.

2.2.2.1 DRD-Konditionierungsaufgabe

Zur Konditionierung der Bonusstimuli fand während des Trainings eine fünf Minuten dauernde Konditionierungsaufgabe statt (s. Abbildung 2). Als Stimuli wurden acht farbige Quadrate verwendet (s. Abbildung 1). Diese wurden den Probanden wiederholt in zufälliger Rei-

Abbildung 1: Mögliche Farben in der DRD-Konditionierungsaufgabe

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von M. Keil (Keil 2015, S. 15)

henfolge präsentiert. Nach Erscheinen eines farbigen Quadrats wurden die Probanden aufgefordert, nach eigenem Belieben eine von zwei Antwortmöglichkeiten auf der Tastatur zu drücken. Sie hatten entweder die Wahl das Quadrat anzunehmen, oder es abzulehnen. Die Quadrate wurden solange auf dem Bildschirm angezeigt, bis die Probanden eine der beiden möglichen Antworttasten gedrückt hatten. Nach jedem Tastendruck erhielten die Probanden ein unmittelbares Feedback ihrer Entscheidung in Form eines Punktwerts. Die zu konditionierenden Bonusfarben Rot und Grün wurden dabei mit 10 Punkten belohnt. Bei den verbleibenden Farben konnten die Teilnehmer mit 0 Punkten entweder ein neutrales Ergebnis (kein Zugewinn oder Verlust von Punkten) erzielen, oder mit -10 sogar Punkte verlieren.

Das Ziel der Aufgabe war es, die Farben Rot und Grün als belohnte Stimuli zu konditionieren.

Abbildung 2: Ablauf der DRD-Konditionierungsaufgabe

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von M. Keil (Keil 2015, S. 16)

2.2.2.2 Ablauf des DRD-Paradigmas

Es folgte der experimentelle Teil des Paradigmas. Dieser wurde zunächst zweifach am PC trainiert und später ebenfalls zweimal im fMRT durchgeführt. Ein Durchlauf dauerte 5 Minuten und 59 Sekunden. Die Teilnehmer konnten in beiden Durchläufen Punkte sammeln, die auf ein Punktekonto übertragen wurden. Entsprechend der erreichten Gesamtpunktzahl wurde ihnen später ein Bonusgeldbetrag gutgeschrieben, welcher zur pauschalen Aufwandsentschädigung von 30 Euro hinzuaddiert wurde. Der maximal erreichbare Geldwert betrug 60 Euro (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Punkteschlüssel zur Umwandlung der gewonnenen Bonuspunkte im DRD-Paradigma in einen Geldbetrag

Betrag in €	Gesamtpunktzahl beider DRD-Durchläufe
1	0 – 1499
5	1500 - 1999
10	2000 – 2099
15	2100 – 2199
20	2200 – 2299
30	2300

Während des Experiments wurden zwei verschiedene Aufgabenmodi im Wechsel bearbeitet (s. Abbildung 3, unten). Die unterschiedlichen Aufgabentypen waren der *Reason Context* und der *Desire Context*. Jeder Aufgabenmodus wurde zweimal hintereinander als Block durchgeführt, wobei der Aufgabenwechsel jeweils entweder mit „Z“ (Zielverfolgungsrunde, entspricht dem *Reason Context*) oder „B“ (Bonusrunde, entspricht dem *Desire Context*) kenntlich gemacht wurde. Zu Beginn des Paradigmas wurde für 7800 ms ein weißes Fixationskreuz präsentiert. Daraufhin folgte der erste Block des *Desire Context*.

Zu Beginn jedes Blocks erschienen zeitgleich zwei Quadrate unterschiedlicher Farbe nebeneinander. Mögliche Farben waren Türkis, Gelb, Blau, Violett oder Pink, welche in der vorigen Konditionierung als neutrale Stimuli erlernt worden waren. Die Probanden waren nun aufgefordert sich diese präsentierte Farbkombination aus zwei Farben als „Hinweisstimulus“ zu merken. Darauffolgend wurden nacheinander einzelne Quadrate mit zufällig ausgewählter Farbe gezeigt. Zwischen diesen Quadraten erschien immer wieder ein grauer Hintergrund. Ziel war es nun, die mit dem Hinweisstimulus übereinstimmenden Farben durch Drücken mit dem Zeigefinger anzunehmen. Im Gegenzug sollten alle anderen, nicht mit dem Hinweisstimulus übereinstimmenden Farben durch drücken mit dem Mittelfinger abgelehnt werden. Erschienen im *Desire Context* die Farben Rot und Grün, die in der DRD-

Abbildung 3: Ablauf des DRD-Paradigmas (Abdruck mit freundlicher Genehmigung von M. Keil 2015, S.18)

Vergleichende Darstellung der beiden Aufgabenmodi *Reason Context* (Z, links) und *Desire Context* (B, rechts) mit den entsprechenden Zeiten [ms] anhand eines Ausschnitts. Während des *Reason Context* sollten lediglich die als Hinweisstimulus präsentierten Farben (hier blau und gelb) angenommen werden (Zeigefinger, Pfeiltaste nach links). Alle nicht damit übereinstimmenden Farbstimuli (hier die Farbe pink) sollten abgelehnt werden (Mittelfinger, Pfeiltaste nach unten). Im *Desire Context* (rechts) konnten durch Annahme der vorkonditionierten Stimuli Rot und Grün (hier Rot) Zusatzpunkte als Belohnung (hier 10) gesammelt werden. Am Ende jedes Blocks erschien ein Block-Feedback mit Angabe der Punkte.

Konditionierungsaufgabe positiv konditioniert worden waren, sollten die Probanden diese auch annehmen, obwohl sie nicht Teil des Hinweisstimulus gewesen waren. Dadurch war es den Probanden möglich, Bonuspunkte zu sammeln, was unmittelbar mit +10 Punkten belohnt wurde. Bei Ablehnung der vorkonditionierten Stimuli im *Desire Context* entfiel diese Belohnung. Der Block konnte aber, wenn auch ohne Bonuspunktgewinn, bis zum Ende gespielt werden.

Jeder Antwort-Tastendruck musste in ein Zeitfenster von 900 ms fallen; darauf folgte ein unmittelbares Feedback durch Anzeige der erhaltenen Punkte. Hatte der Proband falsch oder zu langsam gedrückt, erschien das Feedback „Ziel verfehlt“, woraufhin der Block abgebrochen und mit dem nächsten Block fortgefahren wurde. Am Ende jedes erfolgreichen Blocks, in dem alle Entscheidungen korrekt waren, erschien ein Feedback mit Angabe der erspielten Punkte (s. Abbildung 3).

Während die Probanden im *Desire Context* durch Annahme der vorkonditionierten Farben eine Belohnung erhielten, bestand die Aufgabe im *Reason Context* darin, nur jene Farben anzunehmen, die als Hinweisstimuli präsentiert worden waren. Dies bedeutete, die positiv konditionierten Farben Rot und Grün im RC zugunsten eines Langzeitziels, sprich eines höheren Punktgewinns, abzulehnen. Bei zu langsamen oder falschen Tasteneingaben, wie dem Auswählen einer Farbe, die nicht einem Hinweisstimulus entsprach, wurde der Block des *Reason Context* mit dem Hinweis „Ziel verfehlt“ abgebrochen. Die Probanden erhielten dann in diesem Block keine Punkte.

Zum Abschluss des gesamten DRD-Paradigmas wurde den Teilnehmern ihre Gesamtpunktzahl angezeigt. Maximal konnten in jedem DRD-Durchgang 1150 Punkte erreicht werden. Das Paradigma wurde nach einer kurzen Pause erneut durchgeführt und die Punkte aus beiden Durchgängen zu einem Endpunktestand addiert.

Zum Abschluss der Gesamtuntersuchung erfolgte ein sogenannter *resting state scan*, der den physiologischen funktionellen Ruhezustand des Gehirns erfasste. Die Probanden waren aufgefordert, für 5 Minuten und 20 Sekunden auf ein weißes Fixationskreuz zu schauen und dabei möglichst an nichts zu denken.

2.3 Verwendete Messinstrumente

2.3.1 fMRT und BOLD-Effekt

Im Gegensatz zu anderen Verfahren, wie etwa der Positronenemissionstomographie (PET), ist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) nichtinvasiv und benötigt kein (radioaktives) Kontrastmittel. Die fMRT bedient sich stattdessen des sogenannten BOLD-Effektes, der 1990 erstmalig beschrieben wurde (Ogawa et al. 1990). Dabei nutzt sie

das im Blut vorhandene Hämoglobin der Erythrozyten als Signalquelle. Möglich wird dies durch die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins, die sich in Abhängigkeit von dessen Oxygenierungszustand verändern (Ogawa et al. 1990). Auf molekularer Ebene besteht jedes Hämoglobin-Molekül aus vier Häm-Gruppen. Diese Häm-Gruppen sind Komplexverbindungen und tragen jeweils ein Eisen-Ion im Zentrum. Entscheidend für die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins ist die Konfiguration der vier Eisen-Ionen. Im oxygenierten Hämoglobin werden die magnetischen Kräfte des Eisens weitgehend maskiert, es verhält sich diamagnetisch. Desoxygeniertes Hämoglobin hingegen wirkt paramagnetisch (Zborowski et al. 2003), wodurch es in seiner Umgebung Magnetfeldinhomogenitäten induziert. Mit Hilfe der fMRT sind diese Veränderungen messbar.

Vermehrte Zellaktivität geht im menschlichen Körper stets mit einer erhöhten Metabolisierungsrate, also einem gesteigerten Umsatz energiehaltiger Ausgangsstoffe zur Aufrechterhaltung der Zellfunktion, einher. Neurone nutzen hierzu Glucose und Sauerstoff, die beide gemeinsam über den arteriellen Schenkel des Gefäßsystems an ihren Zielort transportiert werden. Steigt die Aktivität eines neuronalen Netzwerks, erhöht sich in diesem Bereich die cerebrale Metabolisierungsrate des Sauerstoffs (cMRO_2). Als Antwort auf den gesteigerten Energiebedarf kommt es zu einer kompensatorischen Steigerung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF), wodurch mehr Sauerstoff antransportiert wird, als verbraucht wird (Goebel und Kriegeskorte 2005). Dies hat zur Folge, dass im venösen System der prozentuale Anteil des oxygenierten Hämoglobins relativ zum Desoxyhämoglobin steigt (Buxton 2010). Die so entstandene relative Abnahme des paramagnetischen Desoxyhämoglobins führt wiederum zur Verringerung der Magnetfeldinhomogenitäten. Schließlich kommt es dadurch zu einer langsameren Dephasierung des Protonenspins in der angeregten Schicht und einem Signalanstieg in Bildern mit T2^* -Gewichtung (Goebel und Kriegeskorte 2005). Aus der indirekten Messung der Sauerstoffsättigung im venösen Blut können demnach Rückschlüsse auf die Aktivierung im untersuchten Hirnareal gezogen werden.

Wichtig für das Design von fMRT-Paradigmen ist, dass Veränderungen von cMRO_2 und rCBF sowie die Messung der BOLD-Antwort nicht zeitgleich ablaufen. Während die cMRO_2 eine unmittelbare Anpassungsreaktion des Neurons darstellt, folgt die Steigerung des rCBF mit 1-2 Sekunden Verspätung. Die Messung des BOLD-Signals erfolgt an dessen Höhepunkt, der 4-6 Sekunden nach der initialen Aktivierung des Neurons liegt (Buxton 2010).

2.3.2 Datengewinnung mittels Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei den kernspintomographischen Messungen kam ein Magnetresonanztomograph mit 3,0 Tesla Magnetfeldstärke (Magnetom TIM Trio, Siemens, Erlangen) in Kombination mit einer 8-Kanal Kopfspule zum Einsatz.

Der Proband wurde auf dem Rücken und mit dem Kopf voran auf dem Messtisch gelagert. Er wurde außerdem mit einer Brille (VisuaStim Digital®, Resonance Technology Inc., CA, USA) ausgestattet, über die er die Stimuli gezeigt bekam. Sofern Sehfehler vorhanden waren, konnten diese in einem Bereich von +3 bis -9 Dioptrien korrigiert werden. Der Kopf des Probanden wurde beidseits mit Schaumstoffkissen fixiert, um Eigenbewegungen zu minimieren. Die Antworten konnten die Teilnehmer über eine Tastbox (Fiber optic response pad, Current Designs, Inc., PA, USA) geben, die sie mit der rechten Hand bedienten.

Zu Untersuchungsbeginn wurden Scout- und Localizer-Aufnahmen angefertigt, deren Übersichtsbilder der Planung der MRT-Untersuchung dienten. Es folgte eine hochauflösende anatomische Messung in T1-Gewichtung mit sagittaler Schnittführung. Die funktionellen Messungen wurden in axialer Schnittführung in einer zur vorderen und hinteren Kommissur parallelen Ebene mit Hilfe T2*-gewichteter EPI-Sequenzen gewonnen. Insgesamt wurden so 370 Bilddatensätze in kaudokranial aufsteigender Reihenfolge akquiriert (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Technische Daten der MRT-Messesequenzen

	Anatomische Messung (T1- Gewichtung)	Funktionelle Aufnahmen (EPI-Sequenzen, T2*-Gewichtung)
Gesamtmesszeit	8 min	5 min 59 s (x2)
Schichtorientierung	sagittal	axial
Schichtdicke	1 mm	3 mm
Schichten	192	31
Gap		20 %
Time to repeat (TR)	2250 ms	1900 ms
Time to echo (TE)	3,29 s	30 ms
Flip angle	9°	70°
Voxel size	1 x 1 x 1 mm ³	3 x 3 x 3,6 mm ³
Field of View (FOV)	256 mm	192 mm

2.3.3 Analyse der MRT-Datensätze

2.3.3.1 Datenvorverarbeitung

Sowohl die Datenvorverarbeitung als auch die spätere Analyse erfolgte mit Hilfe des Programms SPM 12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK), einer Applikation für die Software MATLAB (The MathWorks Inc., Sherborn, MA, USA, Version 2012b).

Jede fMRT-Messung bestand aus vielen, zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommenen Einzelbildern, was eine Korrektur physiologischer Bewegungsartefakte nötig machte (*realign and unwarp*).

Auf Grund der schichtweisen Aufnahmetechnik wurden verschiedene Schichten zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen. Daraus ergab sich das Phänomen, dass das BOLD-Signal zu einem späten Aufnahmezeitpunkt vermeintlich früher sein Maximum erreicht, obwohl dem Messsignal dieselbe Aktivität eines Hirn-Areals zugrunde liegt. Um diesen Effekt auszugleichen, wurde eine *slice time correction* durchgeführt.

Anschließend wurden die fMRT-Bilder mit einer Voxelgröße von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ auf ein MNI-Standardgehirn (*Montreal Neurological Institute*) normalisiert (*downsampling and normalization*). Um später eine FWE-korrigierte statistische Auswertung zu ermöglichen und das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern erfolgte ein Glätten der Bilder mit Hilfe eines Gauß-Filters mit 6 mm FWHM (*full width at half maximum*).

2.3.3.2 Statistische Analyse der fMRT-Daten

Die statistische Auswertung stützte sich auf ein *general linear model* (GLM), in das insgesamt elf unabhängige Variablen eingingen. Dazu gehörten die Präsentation der Zielstimuli, der neutral konditionierten Stimuli, die beiden konditionierten Stimuli im *Desire*- und *Reason Context*, die Block-Hinweise („Z“ und „B“), das Block-Feedback und die Präsentation der Zielstimuli am Blockbeginn. Abgebrochene Blöcke und Runden des *Reason Context*, in denen kein Bonusstimulus angenommen worden war, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

Es wurden zeitliche Onset-Vektoren in Bezug auf die jeweilige Stimulus-Präsentation erstellt, welche mit einer *haemodynamic response function* gefaltet wurden (Konvolution), um für jede experimentelle Bedingung eine zu erwartende hämodynamische Antwort zu erhalten. Im Rahmen der *first-level*-Analyse wurden im Anschluss lineare t-Kontraste auf Probanden-Ebene definiert, um die unterschiedlichen Effekte der jeweiligen experimentellen Bedingung darzustellen.

Mit Hilfe dieser Kontraste wurde anschließend eine second-level-Gruppenvergleichsanalyse durchgeführt. Diese erfolgte anhand eines *full-factorial design* mit den Faktoren Lebensalter und Geschlecht, in das die *first-level*-Daten bei Annahme der Bonusstimuli im DC und die Ablehnung derselben im RC eingingen.

Statistisch signifikante Effekte auf *whole-brain*-Ebene wurden bei $p < 0,05$ FWE (*family-wise error*) berichtet. In Regionen, in denen auf Grund von Vorstudien bereits a-priori Hypothesen vorlagen, erfolgte eine *small volume* korrigierte Analyse (*small volume correction*; Abk.: svc) bei $p < 0,05$ (Worsley et al. 1996). Verwendet wurden dazu etablierte, für das dopaminerge Belohnungssystem und das DRD-Paradigma relevante MNI-Koordinaten (s. Tabelle 6). Der Suchradius für die *small volume correction* war eine Sphäre mit 5 mm Radius. Die Beta-Werte wurden mit Hilfe von MarsBar extrahiert (Matthew et al. 2002).

Tabelle 6: Etablierte DRD-relevante Regionen (*Region of interest*; ROI) mit MNI-Koordinaten

[aus:(Krämer und Gruber 2015)]

<i>Region of interest</i> (ROI)	MNI-Koordinaten [x y z]
Nucleus accumbens (NAc), links	[-12 12 -4]
Nucleus accumbens, rechts	[12 12 -4]
Ventrales Tegmentum (VTA), links	[-8 -20 -12]
Ventrales Tegmentum (VTA), links, rechts	[8 -20 -16]
Anteroventraler präfrontaler Cortex (vmPFC), links	[-30 48 12]
Anteroventraler präfrontaler Cortex, rechts	[30 48 12]

Signifikante fMRT-Befunde wurden, falls nicht anders angegeben, als Grafiken bei $p < 0,001$ (unc.) mit Hilfe von SPM 12 dargestellt.

2.3.4 Statistische Analyse der Verhaltensdaten

Im Vorfeld waren Ausschlusskriterien für alle Aufgabenbedingungen festgelegt worden (s. Tabelle 7). Wurden diese Grenzwerte bei unzureichender Testleistung nicht erreicht, erfolgte der nachträgliche Ausschluss des Probanden.

Tabelle 7: Ausschlusskriterien zur Auswertung der Verhaltensdaten

Untersuchungsbedingung	Ausschlusskriterium
Rundenabbrüche innerhalb des DRD-Paradigmas	< 20 Abbrüche, entsprechend 25 % der gesamt möglichen Abbrüche
Richtig angenommene Boni innerhalb des <i>Desire Context</i>	< 50 %
Richtig abgelehnte Boni innerhalb des <i>Reason Context</i>	< 50 %

Die Verhaltensdaten wurden mit Hilfe der Statistik-Software SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 25, IBM, NY, USA) weiterverarbeitet. Es wurde ein vollständiger Versuchsplan (*Full factorial design*) mit den Faktoren Lebensalter, Geschlecht und Aufgabe (*Desire-* oder *Reason Context*) verwendet und eine multifaktorielle ANOVA durchgeführt. Abhängige Variablen waren die Reaktionszeiten und Fehlerraten der Probanden. Signifikante Effekte werden bei $p < 0,05$ berichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

3.1.1 Reaktionszeiten

3.1.1.1 Durchschnittliche Reaktionszeiten im DRD-Paradigma

Im Vergleich der Reaktionszeiten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Aufgabenmodi. Die Reaktionszeiten während des *Desire Context* waren höher als jene im *Reason Context* ($p < 0,035$). Für den Faktor Altersgruppe ergab sich im gesamten DRD-Paradigma ein signifikanter Effekt ($p < 0,005$; vgl. Abbildung 4).

Abbildung 4: Darstellung der durchschnittlichen Reaktionszeiten während des DRD-Paradigmas

A: Verlauf der kombinierten Reaktionszeiten aus *Desire*- und *Reason Context*

Aufgetragen sind die vier Altersgruppen und die kombinierte durchschnittliche Reaktionszeit aus DC und RC beider Geschlechter. Es waren signifikante Alters- ($p < 0,005$) und Geschlechtseffekte ($p < 0,011$) feststellbar.

B: Geschlechtseffekt auf die Reaktionsgeschwindigkeit und signifikanter Effekt des Faktors Aufgabenmodus

Frauen waren während des gesamten DRD-Paradigmas signifikant ($p < 0,011$) schneller als Männer. Außerdem stellt sich der signifikante Unterschied ($p < 0,035$) in der Reaktionszeit zwischen DC und RC grafisch dar.

Während des DRD-Paradigmas zeigten Frauen signifikant schnellere Reaktionszeiten als Männer. ($p < 0,011$; vgl. Abbildung 4).

Bei der Interaktion von Altersgruppe und Geschlecht lag kein signifikanter Effekt vor ($p < 0,063$). Auf paarweise Vergleiche wurde deshalb verzichtet. Zusammenfassend hatten die kategorialen Variablen Lebensalter und Geschlecht Einfluss auf die gemessenen Reaktionszeiten im DRD-Paradigma.

3.1.1.2 Durchschnittliche Reaktionszeiten im *Desire Context*

3.1.1.2.1 Alterseffekte auf die Reaktionszeiten im *Desire Context*

Beim Vergleich der durchschnittlichen Reaktionszeiten des *Desire Context* zeigte sich für den Faktor Alter ein signifikanter Effekt ($p < 0,003$)

Im Anschluss wurden post-hoc Gruppenvergleiche zwischen den Altersklassen durchgeführt. Es ergaben sich die in Tabelle 8 dargestellten signifikanten Unterschiede. Dabei ließ sich eine tendenzielle Entwicklung mit signifikanter Zunahme der Reaktionszeit ab der Altersgruppe der 41-50-Jährigen erkennen.

Tabelle 8: Reaktionszeiten im *Desire Context*, Alterseffekte, post-hoc-Gruppenvergleiche

Die ersten beiden Spalten kennzeichnen die Vergleichsgruppe (I) und die Testgruppe (J). Dort wo in der Spalte „Signifikanz“ ein Wert $< 0,05$ vorliegt, besteht ein signifikanter Unterschied. Dieser ist in der Spalte „Signifikanz“ fett markiert und bei „Mittlere Differenz“ mit * gekennzeichnet.

Die Spalte „Mittlere Differenz“ gibt Unterschiede der Reaktionszeiten in ms an. Bei negativen Werten ist die Vergleichsgruppe (I) schneller, bei positiven die Testgruppe (J). So war z. B. die Altersgruppe der 21–30-Jährigen signifikant schneller, als die Altersgruppe der 41–50-Jährigen (siehe dazu auch Abbildung 5, S. 29).

(I) Vergleichsgruppe	(J) Testgruppe	Mittlere Differenz	
		(Zeit in ms)	Signifikanz
21-30 Jahre	31-40 Jahre	-14,055	,815
	41-50 Jahre	-69,615*	,001
	51-60 Jahre	-48,275*	,040
31-40 Jahre	20-30 Jahre	14,055	,815
	41-50 Jahre	-55,560*	,011
	51-60 Jahre	-34,220	,205
41-50 Jahre	20-30 Jahre	69,615*	,001
	31-40 Jahre	55,560*	,011
	51-60 Jahre	21,339	,668
51-60 Jahre	20-30 Jahre	48,275*	,040
	31-40 Jahre	34,220	,205
	41-50 Jahre	-21,339	,668

Abbildung 5: Reaktionszeiten im *Desire Context*

Im Vergleich der Reaktionszeiten des *Desire Context* zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Lebensalters ($p < 0,003$). Dieser wurde durch post-hoc Tests weiter untersucht, um signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen festzustellen. (s. Tabelle 8, S. 28). Zur inhaltlichen Einordnung des Verlaufs der ältesten männlichen Probandengruppe wird auf den Diskussionsteil verwiesen (Kap. 4.1.1, S. 38).

3.1.1.2.2 Geschlechtseffekte auf die Reaktionszeit im *Desire Context*

Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Reaktionszeiten im *Desire Context* ($p < 0,051$).

3.1.2 Anteil korrekt gelöster Aufgaben

3.1.2.1 Anteil korrekt gelöster Aufgaben im Vergleich der Aufgabenmodi

In der weiteren Analyse wurde die Leistung der Probanden in Bezug auf das richtige Lösen der Aufgaben für das gesamte DRD-Paradigma untersucht. Hier zeigte sich, dass im DC signifikant weniger Aufgaben korrekt gelöst wurden als im RC ($p < 0,001$).

3.1.2.2 Anteil korrekt gelöster Aufgaben im *Desire Context*

Bei isolierter Betrachtung des DC zeigte sich kein signifikanter Alterseffekt auf den Anteil richtig gelöster Aufgaben ($p < 0,105$). Im multiplen Gruppenvergleich war dennoch ein paarweiser Vergleich signifikant. So löste die Gruppe der 31–40-jährigen signifikant mehr Aufgaben korrekt als die Gruppe der 41–50-jährigen ($p < 0,018$). Außerdem konnte eine signifikante Interaktion von Altersgruppe und Geschlecht festgestellt werden ($p < 0,021$).

3.2 Bildgebung

3.2.1 Neurofunktionelle Effekte des Lebensalters im DRD-Paradigma

Die faktorielle Analyse ergab beim Vergleich der Altersgruppen für FWE-signifikante Aktivierungsunterschiede in sieben Regionen (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Haupteffekte des Lebensalters im DRD-Paradigma

Darstellung nach Bildung entsprechender F-Kontraste. Absteigend geordnet nach Z-Wert.

Cluster- äquivalent (Voxelgröße)	P _{FWE} (FWE- korrigiert)	F-Wert	Z-Wert	MNI-Koordinaten [x y z]	Region
4	0,000	17,43	5,84	[10 58 0]	Rechter pregenualer ACC (pgACC)
7	0,003	15,61	5,52	[18 22 12]	Rechtes dorsales Striatum (DS)
5	0,003	15,35	5,47	[42 -64 28]	Rechter Gyrus angularis (AnG)
1	0,012	14,14	5,25	[-32 -20 -14]	Linker Hippocampus (HIP)
1	0,020	13,62	5,15	[-4 -74 20]	Linker Cuneus (CU)
1	0,021	13,58	5,14	[-24 -76 50]	Linker superiorer Parietallappen (SPL)
1	0,044	12,80	4,98	[-48 -40 36]	Linker Gyrus supramarginalis (SMG)

Der stärkste Effekt wurde im rechten pregenualen ACC ($P_{FWE} < 0,000$; $Z = 5,84$) beobachtet (s. Tabelle 9). Bei weiterer Analyse fand sich im entsprechenden T-Kontrast ein signifikanter ($P_{FWE} < 0,001$; $Z = 5,68$) positiver Alterseffekt mit Mehraktivierungen in der Gruppe der 31-40-Jährigen im direkten Vergleich mit der Gruppe der 41-50-Jährigen (s. Abbildung 6).

Abbildung 6: FWE-signifikante Alterseffekte (RC und DC) im rechten pgACC (Grafiken bei $p < 0,001$ unc.)

(A) F-Kontrast: Haupteffekt des Lebensalters (Koordinaten: 10 58 0; $P_{FWE} < 0,000$; Z -Wert = 5,84)

(B) T-Kontrast: 31-40 Jahre > 41-50 Jahre (Koordinaten: 10 58 0; $P_{FWE} < 0,001$; Z -Wert = 5,68)

Ein weiterer Haupteffekt stellte sich im linken Cuneus ($P_{FWE} < 0,020$; $Z = 5,15$) unmittelbar an der Mantelkante dar (s. Tabelle 9, oben). Im direkten Gruppenvergleich (T-Kontrast, 31-40 > 41-50 Jahre) fanden sich hingegen Mehraktivierungen der Gruppe der 31-40-Jährigen im Vergleich mit der Gruppe der 41-50-Jährigen am rechten Precuneus ($P_{FWE} < 0,044$; $Z = 4,917$) (s. Abbildung 7).

Abbildung 7: FWE-signifikante Alterseffekte (RC und DC) im linken Cuneus (F-Kontrast) und rechten Precuneus (T-Kontrast) (Grafiken bei $p < 0,001$ unc.)

(A) Li. Cuneus; F-Kontrast: Haupteffekt des Lebensalters (Koordinaten: -4 -74 20; $P_{FWE} < 0,020$; Z-Wert = 5,15)

(B) Re. Precuneus; T-Kontrast: 31-40 Jahre > 41-50 Jahre (Koordinaten: 4 -56 22; $P_{FWE} < 0,044$; Z-Wert = 5,21)

Außerdem fanden sich fünf weitere Regionen mit FWE-signifikanten Haupteffekten des Lebensalters. Dazu gehörten das rechte dorsale Striatum ($P_{FWE} < 0,003$; $Z = 5,52$), der linke Hippocampus ($P_{FWE} < 0,003$; $Z = 5,25$), der linke superiore Parietallappen ($P_{FWE} < 0,021$; $Z = 5,14$), der linke Gyrus supramarginalis ($P_{FWE} < 0,044$; $Z = 4,98$) und der rechte Gyrus angularis ($P_{FWE} < 0,003$; $Z = 5,47$) (vgl. Tabelle 9, S. 30 und Abbildung 8).

In allen fünf aufgeführten Regionen konnten jedoch nach Bildung entsprechender T-Kontraste *keine* signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Abbildung 8: Weitere Haupteffekte des Lebensalters (RC und DC). Darstellung nach Bildung der F-Kontraste. (Grafiken bei $p < 0,001$ unc.)

(A) Rechtes dorsales Striatum (Koord.: 18 22 12; $P_{FWE} < 0,003$; $Z = 5,42$)

(B) Linker Hippocampus (Koord.: -32 -20 -14; $P_{FWE} < 0,012$; $Z = 5,25$)

(C) Linker sup. Parietallappen (Koord.: -24 -76 50; $P_{FWE} < 0,021$; $Z = 5,12$)

(D) Linker Gyrus supramarginalis (Koord.: -48 -40 36; $P_{FWE} < 0,044$; $Z = 4,98$)

(E) Rechter Gyrus angularis (Koord.: 42 -64 28; $P_{FWE} < 0,003$; $Z = 5,47$)

3.2.2 Neurofunktionelle Alterseffekte im *Desire Context*

Um die Haupteffekte für den *Desire Context* sowie die Einflüsse der einzelnen Altersgruppen besser beurteilen zu können, wurden die Beta-Werte des *Desire Context* aus den in Tabelle 9 dargestellten Regionen extrahiert. Zur grafischen Darstellung erfolgte anschließend die Auftragung in ein Balkendiagramm. Danach waren in fünf von sieben Regionen mit Haupteffekten signifikante Altersunterschiede für den *Desire Context* zu vermuten gewesen (s. Abbildung 9).

Abbildung 9: Auftragung der extrahierten Beta-Werte des *Desire Context*

Die Balken zeigen die durchschnittlichen Beta-Werte für die vier farblich markierten Altersgruppen in den zuvor ermittelten Regionen mit Alterseffekten (vgl. Tabelle 9, S. 30) im *Desire Context*. Zwischen den mit blauen Klammern markierten Altersgruppen wären signifikante Aktivierungsunterschiede im *Desire Context* zu erwarten gewesen. Dies wurde im Anschluss mittels weiterer T-Kontraste analysiert.

Die Präfixe „R“ und „L“ bezeichnen die jeweilige „rechte“ oder „linke“ Hirnhemisphäre.

Im Kontrast, der die Gruppe der 31-40-Jährigen mit der Gruppe der 41-50-Jährigen vergleicht, war eine verstärkte Aktivierung des rechten pgACC bei den 31-40-Jährigen erwartet worden. Das Ergebnis zeigte sich jedoch nur schwach FWE-signifikant ($P_{FWE} < 0,053$; $Z = 4,870$; vgl. Tabelle 10 sowie Abbildung 10, S. 34).

Tabelle 10: T-Kontrast (31-40 Jahre > 41-50 Jahre) des rechten pgACC zur Untersuchung der vermuteten signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen der 31-40-Jährigen und 41-50-Jährigen.

Zur grafischen Darstellung der Effekte s. Abbildung 10, S. 34.

Clusteräquivalent	P_{FWE}	T-Wert	Z-Wert	MNI-Koordinaten [x y z]	Region
20	0,053	5,163	4,870	[10 58 0]	Rechter pregenualer ACC (pgACC)

Außerdem wären im Kontrast, der die Gruppe der 51-60-Jährigen mit der Gruppe der 21-30-jährigen vergleicht, verstärkte Aktivierungen im rechten dorsalen Striatum, dem rechten Gyrus angularis und dem linken superioren Parietallappen bei den 51-60-Jährigen zu erwarten gewesen. Die Ergebnisse waren jedoch in allen drei Regionen nicht mehr FWE-signifikant (vgl. statistische Angaben in Tabelle 11).

Tabelle 11: T-Kontraste (51-60 Jahre > 21-30 Jahre) zur Untersuchung der vermuteten signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen der 51-60-Jährigen und 21-30-Jährigen

Absteigend geordnet nach Z-Werten. Zur grafischen Darstellung der Effekte s. Abbildung 10, S. 34.

Clusteräquivalent	P_{FWE}	T-Wert	Z-Wert	MNI-Koordinaten [x y z]	Region
73	0,749	4,223	4,053	[20 22 16]	Rechtes dorsales Striatum (DS)
	1,000	3,632	3,520	[20 26 2]	
27	0,920	4,025	3,876	[-28 -76 48]	Linker superiorer Parietallappen (SPL)
	0,970	4,025	3,776	[-24 -76 50]	
2	1,000	3,237	3,155	[40 -66 28]	Rechter Gyrus angularis (AnG)

Abbildung 10: Grafische Darstellung der T-Kontraste für Regionen mit vermuteten signifikanten Aktivierungsunterschieden im *Desire Context* (Grafiken bei $p < 0,001$ unc.)

- (A) Rechter pregenualer ACC (Kontrast: 31-40 Jahre > 41-50 Jahre; Koord.: 10 58 0; $P_{FWE} < 0,053$; $Z = 4,87$)
 (B) Linker Hippocampus (Kontrast: 41-50 Jahre > 31-40 Jahre; Koord.: -34 -22 -14; $P_{FWE} < 0,458$; $Z = 4,27$)
 (C) Rechtes dorsales Striatum (Kontrast: 51-60 Jahre > 21-30 Jahre; Koord.: 20 22 16; $P_{FWE} < 0,749$; $Z = 4,05$)
 (D) Linker sup. Parietallappen (Kontrast: 51-60 Jahre > 21-30 Jahre; Koord.: -28 -76 48; $P_{FWE} < 0,920$; $Z = 4,02$)
 (E) Rechter Gyrus angularis (Kontrast: 51-60 Jahre > 21-30 Jahre Koord.: 40 -66 28; $P_{FWE} < 1,000$; $Z = 3,155$)

Nach Extraktion der Beta-Werte waren in den obigen fünf Regionen signifikante Differenzen im direkten Gruppenvergleich vermutet worden. Keine der dargestellten Regionen zeigte jedoch für multiples Testen korrigierte (P_{FWE}) signifikante Aktivierungsunterschiede in den jeweiligen T- Kontrasten.

Ein weiterer Alterseffekt wurde im linken Hippocampus (-34 -22 -14) erwartet. Im Kontrast, der die Aktivierungen der 41-50-Jährigen mit der Gruppe der 31-40-Jährigen vergleicht, wären Hyperaktivierungen der 41-50-Jährigen zu vermuten gewesen. Das Ergebnis war jedoch nicht FWE-signifikant ($P_{FWE} < 0,458$; $Z = 4,27$; vgl. Tabelle 12 und Abbildung 10)

Tabelle 12: T-Kontrast (41-50 Jahre > 31-40 Jahre) des linken Hippocampus zur Untersuchung der vermuteten signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen der 41-50-Jährigen und 31-40-Jährigen

Zur grafischen Darstellung der Effekte s. Abbildung 10.

Clusteräquivalent	P_{FWE}	T-Wert	Z-Wert	MNI-Koordinaten	Region
[x y z]					
34	0,458	4,476	4,278	[-34 -22 -14]	Linker Hippocampus (HIP)

3.2.3 Reproduktion neurofunktioneller Befunde aus Vorstudien

In der vorliegenden Stichprobe zeigten sich im *Desire Context* größere Cluster signifikanter striataler und mesencephaler Aktivierungen ($P_{FWE} < 0,05$). Die Befunde der bisherigen Studien zur Wirkungsweise des DRD-Paradigmas konnten im Wesentlichen reproduziert werden (vgl. Abbildung 11 unten sowie Abbildung 14 auf Seite 52 im Anhang).

Abbildung 11: Aktivierungen der gesamten Stichprobe im *Desire Context* (Grafiken bei $p < 0,001$ unc.)

Aktivierungen während des *Desire Context* für die gesamte Stichprobe ($n = 62$). Es zeigten sich größere Cluster striataler sowie mesencephaler Aktivierungen, die teilweise nur wenige mm von den Koordinaten entfernt lagen, die in den bisherigen Studien zum DRD-Paradigma etabliert werden konnten, z. B. im rechten Nucleus accumbens (blaues Kreuz; 14 12 -4; $P_{FWE} < 0,05$; $T = 6,0$).

3.2.4 Neurofunktionelle Interaktionseffekte im *Desire Context*

Im linken Gyrus frontalis medialis (-32 28 50; $P_{FWE} < 0,025$; $Z = 5,103$) sowie im rechten Gyrus frontalis inferior (52 26 2; $P_{FWE} < 0,048$; $Z = 4,954$) wurden FWE-signifikante Interaktionseffekte zwischen Lebensalter und Geschlecht ermittelt (s. Abbildung 12).

Abbildung 12: Interaktionseffekt zwischen Lebensalter und Geschlecht im *Desire Context* (F-Kontraste) (Grafiken bei $p < 0,001$ unc.)

(A) und (B) Rechter Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis (TrIFG)

(F-Kontrast: Lebensalter*Geschlecht; Koord.: 52 26 2; $P_{FWE} < 0,048$; $Z = 4,954$)

(C) und (D) Linker Gyrus frontalis medialis (MFG)

(F-Kontrast: Lebensalter*Geschlecht; Koord.: -32 28 50; $P_{FWE} < 0,025$; $Z = 5,103$)

Daneben gab es bei $P_{FWE} < 0,05$ keine weiteren signifikanten Aktivierungscluster in den Interaktionskontrasten von (1) Lebensalter und Aufgabe, (2) Geschlecht, Aufgabe und Lebensalter sowie (3) Geschlecht und Aufgabe.

3.2.5 Neurofunktionelle Geschlechtseffekte während des DRD-Paradigmas

In der Analyse der für das DRD-Paradigma relevanten Regionen (VS, VTA, präfrontaler Cortex) zeigten sich bei Kombination von RC und DC signifikante Geschlechtseffekte.

Im Kontrast, in dem die männlichen Probanden vermehrte Aktivierungen gegenüber den weiblichen Probanden zeigen sollten (T-Kontrast: männlich > weiblich), zeigten sich signifikante Effekte ($P_{FWE} < 0,05$) im linken NAc, im linken avPFC und im rechten avPFC (statistische Daten s. Tabelle 13; zur grafischen Darstellung s. Abbildung 13).

Tabelle 13: Mehraktivierungen der männlichen Probanden im Vergleich mit den weiblichen Probanden im DRD-Paradigma.

Darstellung nach Bildung entsprechender T-Kontraste. Absteigend geordnet nach Z-Wert.

Clusteräquivalent	P_{FWE}	T-Wert	Z-Wert	MNI-Koordinaten [x y z]	svc-Koordinate	Region
40	0,015	3,396	3,303	[-14 14 -2]	[-12 12 -4]	Linker Nucleus accumbens (NAc)
32	0,017	3,354	3,264	[-32 44 14]	[-30 48 12]	Linker avPFC
12	0,040	3,002	2,935	[28 52 12]	[30 48 12]	Rechter avPFC

Abbildung 13: Hyperaktivierungen männlicher Probanden im Vergleich zu weiblichen Probanden während des DRD-Paradigmas (Grafiken bei $p < 0,001$ unc.)

Männliche Probanden zeigten während des DRD-Paradigmas (RC+DC) signifikante Hyperaktivierungen des linken NAc (-14 14 2; $P_{FWE} < 0,015$; $Z = 3,303$), des linken avPFC (-30 48 12; $P_{FWE} 0,017$; $Z = 3,264$) sowie des rechten avPFC (28 52 12; $P_{FWE} < 0,040$; $Z = 2,935$) im Vergleich mit den weiblichen Probanden.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Testergebnisse

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, konfundierende Effekte des Lebensalters auf die Aktivität definierter Regionen des dopaminergen Belohnungssystems (NAc, VTA, avPFC) auszuschließen. Dies geschah während der Antizipationsphase einer zuvor konditionierten Belohnung. Als Stichprobe dienten insgesamt 62 gesunde Probanden im Alter von 21 bis 60 Jahren. Diese wurden anhand ihres Lebensalters nach Dekadenabständen in vier Untersuchungsgruppen eingeteilt.

Bei einem für multiples Testen korrigierten Signifikanzniveau ($P_{FWE} < 0,05$) wurden in den entsprechenden Kontrasten keine Alterseffekte in den untersuchten Regionen gefunden. Nach Reduzierung des Signifikanzniveaus ($p < 0,05$ unc.) wurde dann mittels *small volume correction* in den obigen Regionen nach signifikanten Effekten gesucht. Dabei wurden keine signifikanten Alterseffekte in NAc, VTA und avPFC beobachtet.

In der faktoriellen Analyse ergaben sich altersabhängige Effekte in verschiedenen corticalen und subcorticalen Regionen (s. Tabelle 9, S. 30). Diese werden im Folgenden ausführlicher diskutiert.

Außerdem zeigten männliche Probanden im Vergleich mit den weiblichen Probanden signifikant höhere Aktivierungen im linken NAc sowie beidseitig im avPFC.

In der gesamten Stichprobe waren signifikante belohnungsassoziierte Aktivierungen des mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystems darstellbar. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Erkenntnissen multipler fMRT-Studien, die ebenfalls das DRD-Paradigma verwendet haben (Diekhof und Gruber 2010; Trost et al. 2014; Goya-Maldonado et al. 2015; Richter et al. 2015) und decken sich mit weiteren Studien, die vergleichbare Paradigmen zur Aktivierung des Belohnungssystems genutzt haben (Knutson et al. 2001b; McClure et al. 2004; Diekhof et al. 2012a; Bartra et al. 2013; Oldham et al. 2018).

In den Verhaltensdaten konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die Reaktionszeiten des *Desire Context* waren höher als jene im *Reason Context*. Innerhalb des DC gab es außerdem Alterseffekte auf die Reaktionszeiten im direkten Gruppenvergleich. Frauen zeigten während des DRD-Paradigmas signifikant schnellere Reaktionszeiten als Männer. Im *Reason Context* wurden im Vergleich zum *Desire Context* signifikant mehr Aufgaben korrekt gelöst. Ein signifikanter Einfluss des Alters auf den Anteil der richtig gelösten Aufgaben war jedoch nicht feststellbar.

4.1.1 Verhaltensdaten

Während des *Desire Context* konnte ein signifikanter Effekt des Lebensalters auf die Reaktionszeiten festgestellt werden. Im direkten Gruppenvergleich zeigte sich, dass die Reaktionszeiten nach Erreichen des fünften Lebensjahrzehnts tendenziell zunahmen.

Diese Befunde bestätigen die Ergebnisse weiterer Belohnungsstudien (Schott et al. 2007; Spaniol et al. 2015). So konnten Spaniol et al. ebenfalls zunehmende Reaktionszeiten bei älteren Probanden (Durchschnittsalter: 68,4 Jahre, $n = 15$) im Vergleich mit jüngeren Probanden (Durchschnittsalter: 25,4 Jahre, $n = 16$) im Rahmen einer *Monetary-Incentive-Delay*-Aufgabe (MIDA) feststellen (Spaniol et al. 2015). Die Autoren bestätigten damit die Ergebnisse von Schott et al., die ebenfalls zunehmende Reaktionszeiten mit steigendem Lebensalter bei Bearbeitung einer *Incentive-Delay*-Aufgabe (IDA) beobachtet hatten (Schott et al. 2007).

Dementgegen existieren auch Belohnungsstudien, die keine altersassoziierten Unterschiede in den Reaktionszeiten feststellen konnten (Rademacher et al. 2014; Vink et al. 2015; Mell et al. 2009). Mell et al. untersuchten die Reaktionszeiten einer Gruppe jüngerer Probanden (Durchschnittsalter: 26,5 Jahre, $n = 14$) und älterer Probanden (Durchschnittsalter: 67,8 Jahre, $n = 14$) bei Bearbeitung einer Belohnungsaufgabe, die ebenfalls mit vor-konditionierten Stimuli arbeitete. Es ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellen (Mell et al. 2009).

Eine überraschende Beobachtung der vorliegenden Arbeit war die Abnahme der Reaktionszeit in der Gruppe der männlichen Probanden im Alter von 51-60 Jahren im Vergleich zu den 41-50-Jährigen im *Desire Context* (s. Ergebnisteil Kap. 3.1.1, S. 27). Eine mögliche Erklärung wäre statistischer Natur. Zum einen war die Fallzahl in den beiden älteren Gruppen relativ klein, zum anderen waren die Geschlechter in diesen beiden Gruppen ungleich verteilt. Es wäre möglich, dass zufällig besonders reaktionsschnelle Männer in diesen Gruppen teilgenommen haben. Im Statistikmodell der Reaktionszeiten wurde die Annahme der Normalverteilung nicht verletzt. Die Anwendung multivariater Varianzanalysen war somit formal zulässig (Backhaus et al. 2011). Nichtsdestotrotz wäre eine weitere Analyse bei größerer Fallzahl wünschenswert, um etwaige statistische Effekte durch den Einfluss einzelner Probanden zu minimieren.

Außerdem ist anzumerken, dass in allen bisher angeführten Vergleichsstudien individualisierte Reaktionszeiten verwendet wurden. Dies bedeutete, dass die Limits der Reaktionszeiten jedes Probanden anhand einer Voraufgabe ermittelt wurden. Dies konnte z. B. bedeuten, dass ältere Probanden, die in der Voraufgabe mehr Zeit zur Beantwortung einer Aufgabe gebraucht hatten, im späteren Paradigma mehr Zeit zur Verfügung hatten, um ihre

Entscheidung zu treffen. Beim DRD-Paradigma ist dies nicht vorgesehen. Bei allen Probandinnen und Probanden wird der gleiche zeitliche Bewertungsmaßstab angelegt.

Ein weiterer Aspekt, der die Interpretation der Verhaltensdaten erschwert, ist die Verknüpfung multipler neuronaler Regelkreise und psychologischer Faktoren während des Entscheidungsprozesses. Zwischen sensorischer Wahrnehmung und motorischer Antwort stehen weitere kognitive Prozesse (z. B. Arbeitsgedächtnis, emotional/affektive Bewertung), die Einfluss auf die Entscheidungsfindung nehmen können (Grady 2012). Die ermittelte Reaktionszeit wäre damit nicht allein ein Indikator der motorischen Reaktionsschnelligkeit, sondern stünde am Ende einer langen Prozesskette. Alle dargestellten Prozesskomponenten können, wie im Einführungsteil dargestellt, sowohl altersabhängigen als auch individuellen Veränderungen unterliegen (Grady 2012). Zudem scheinen altersassoziierte Differenzen der Verhaltensdaten während Belohnungsparadigmen vermehrt aufzutreten, wenn das kognitive Anforderungsprofil der Aufgabe hoch ist, etwa bei Aufgabenwechseln innerhalb des Paradigmas oder bei erhöhtem Zeitdruck (Chowdhury et al. 2013; Mell et al. 2005; Eppinger et al. 2011; Mata et al. 2011; Samanez-Larkin und Knutson 2015).

Ein Großteil der angeführten Vergleichsstudien verwendete Formen von *Incentive-Delay*-Aufgaben, die keine Lernkomponente beinhalteten (Samanez-Larkin et al. 2007; Rademacher et al. 2014; Knutson et al. 2000; Vink et al. 2015; Richards et al. 2013). Sowohl das DRD-Paradigma als auch *Incentive-Delay*-Aufgaben eignen sich zur Untersuchung der verschiedenen Phasen der Belohnungsverarbeitung und involvieren sowohl *Bottom-Up*- als auch *Top-Down* Prozesse. Im Vergleich mit dem DRD-Paradigma ergeben sich für *Incentive-Delay*-Aufgaben jedoch Differenzen bezüglich des Versuchsablaufs. So setzen *Incentive-Delay*-Aufgaben zum einen keine Vorkonditionierung voraus. Zum anderen bestehen sie prinzipiell aus Zielverfolgungsaufgaben und kennen keinen Aufgabenwechsel, der *Desire*- und *Reason Context* entsprechen würde. Zum anderen erfolgt bei *Incentive-Delay*-Aufgaben zu Beginn jeder Aufgabe der Hinweis, ob es sich um eine Aufgabe mit Belohnung, neutralem Ausgang oder Verlust handelt. Beides senkt das kognitive Anforderungsniveau, da weder die vorkonditionierten Stimuli noch der Wechsel und Inhalt des Aufgabenmodus über längere Zeit im Gedächtnis aufrechterhalten werden müssen. Zudem fehlt ein wesentlicher Aspekt des DRD-Paradigmas, nämlich die inhibitorische Komponente bei Präsentation eines vorkonditionierten Stimulus im *Reason Context*.

Zusammengefasst betrachtet benötigen *Incentive-Delay*-Aufgaben im Gegensatz zum DRD-Paradigma ein geringeres Maß an Aufmerksamkeit, Lernfähigkeit und kognitiver Kontrolle. Das DRD-Paradigma kann daher als das kognitiv anspruchsvollere Paradigma angesehen werden. Ob die ermittelten altersabhängigen Unterschiede der Reaktionszeiten der kumulative Effekt einer Verschlechterung aller oder lediglich einer der beteiligten kognitiven Komponenten darstellt, lässt sich in der vorliegenden Arbeit nicht mit Sicherheit bestimmen.

Die höheren Reaktionszeiten der älteren Probandengruppen könnten zum einen als Ausdruck einer allgemeinen, häufig beobachteten Abnahme der Bearbeitungsgeschwindigkeit komplexer Aufgaben mit steigendem Lebensalter eingeordnet werden (Mell et al. 2009). Zum anderen muss in diesem Kontext berücksichtigt werden, dass während des *Desire Context* kein signifikanter Effekt des Lebensalters auf den Anteil korrekt gelöster Aufgaben gefunden werden konnte. Die steigenden Reaktionszeiten in den älteren Probandengruppen könnten somit als eine Art notwendiger kompensatorischer Kompromiss in der Belohnungsverarbeitung interpretiert werden, der ein adäquates Niveau der Entscheidungsqualität (Anteil korrekt gelöster Aufgaben) zu Lasten der Reaktionsgeschwindigkeit sichert. Gestützt wird diese These u. a. durch Ergebnisse von Lighthall et al., die die Reaktionsgeschwindigkeiten und den Anteil korrekt gelöster Aufgaben im Rahmen einer lernbasierten Entscheidungsaufgabe zwischen älteren (Durchschnittsalter: 69,1 Jahre; n = 22) und jüngeren (Durchschnittsalter: 25,1 Jahre; n = 20) Probanden verglichen (Lighthall et al. 2014). Vorstellbar wäre allerdings auch ein altersassoziierter Strategiewechsel mit Priorisierung von Aufgabenkorrektheit gegenüber der Reaktionszeit, wie er z. B. häufig im Rahmen von Flanker-Paradigmen beobachtet wird (Korsch et al. 2014).

4.1.2 Neurofunktionelle Alterseffekte

4.1.2.1 Neurofunktionelle Alterseffekte in DRD-relevanten Regionen

Wie erwartet kam es während des DRD-Paradigmas zu Aktivierungen des mesolimbischen Belohnungssystems. Dabei zeigten sich *keine* belohnungsassoziierten Alterseffekte in den durch Vorstudien etablierten, für das DRD-Paradigma relevanten Regionen (ventrales Striatum/NAc, avPFC, ventrales Tegmentum).

Dies deckt sich mit Befunden bisheriger neurofunktioneller Studien des Belohnungssystems (Samanez-Larkin et al. 2007; Rademacher et al. 2014; Spaniol et al. 2015). So konnten Larkin et al. ebenfalls keine Altersunterschiede in der Aktivierbarkeit des ventralen Striatums bei Antizipation von Belohnung feststellen (Samanez-Larkin et al. 2007). Sie verglichen dabei jüngere (19-27 Jahre, $n = 12$) und ältere (65-81 Jahre, $n = 12$) Probanden. Als Paradigma verwendeten sie eine Form der *Monetary-Incentive-Delay*-Aufgabe (MIDA). Eine weitere vergleichbare Studie konnte ebenfalls keine Altersunterschiede in Hauptregionen des Belohnungssystems feststellen (Rademacher et al. 2014). Die Autoren verglichen die neurofunktionellen Korrelate bei Antizipation monetärer Gewinne und Verluste, ebenfalls im Rahmen einer MIDA. Die Stichprobe bestand aus zwei gesunden Gruppen junger (Durchschnittsalter: 23 Jahre, $n = 24$) und älterer Probanden (Durchschnittsalter: 66 Jahre, $n = 24$), die bezüglich der Einschlusskriterien in vielen Punkten, wie etwa dem Bildungsniveau, der Händigkeit und dem Screening auf Medikamente, die potenziell das BOLD-Signal beeinflussen, mit der vorliegenden Arbeit übereinstimmten. Wie schon bei Larkin et al. wurden keine signifikanten Alterseinflüsse auf die Reaktionszeiten beschrieben.

Es existieren jedoch auch neurofunktionelle Studien, deren Ergebnisse weniger konsistent mit den in dieser Arbeit beobachteten Effekten sind. So konnten Vink et al. altersassoziierte Hypoaktivierungen ($P_{\text{FWE}} < 0,05$) bei Probanden über 50 Jahren im linken ventralen Striatum feststellen (Vink et al. 2015). Im rechten ventralen Striatum wurde zunächst ein ähnlicher Effekt dargestellt, der jedoch auf einem niedrigeren Niveau signifikant war. Die Autoren verwendeten ebenfalls eine MIDA und verglichen gesunde Probanden beider Geschlechter im Alter von 40 bis 70 Jahren, die ähnlich der vorliegenden Studie in Gruppen nach Dekadenabständen aufgeteilt wurden. Die Einschlusskriterien entsprachen im Wesentlichen denen der vorliegenden Arbeit. Bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit und des Anteils korrekt gelöster Aufgaben zeigten sich keine altersassoziierten Unterschiede.

Schott et al. dokumentierten ebenso belohnungsassoziierte Hypoaktivierungen des ventralen Striatums mit steigendem Lebensalter beim Vergleich junger (Durchschnittsalter: 23,3 Jahre; $n=18$) und alter (Durchschnittsalter: 69,0 Jahre, $n=19$) Probanden. Verwendet wurde eine modifizierte MIDA. Die beobachteten Effekte wurden allerdings auf einem niedrigeren,

nicht für multiples Testen korrigierten Signifikanzniveau ($p < 0.001$ unc.) berichtet (Schott et al. 2007).

Als mögliche Erklärung für die altersassoziierten striatalen Hypoaktivierungen sahen diese Autoren unter anderem eine verminderte Lernfähigkeit in Bezug auf neue Stimulusassoziationen (*stimulus-reward-coupling*; s. dazu Kap. 1.2.1.3, Seite 6). Da diese Fähigkeit mit dem Alter abnimmt und gleichzeitig in der Literatur Alterseffekte auf die striatale Verfügbarkeit von Dopamin in diesen Altersgruppen nachgewiesen wurden, hielten sie eine mögliche Modulation der neurofunktionellen Effekte durch Alterationen im Dopaminhaushalt für denkbar (vgl. Kap. 1.2.1.3, Dopamin, S. 6).

Wie schon in Vorstudien, konnte gezeigt werden, dass das DRD-Paradigma zuverlässig zentrale Areale des Belohnungssystems aktiviert. Zusammenfassend legt die vorliegende Arbeit nahe, dass die Aktivierbarkeit des ventralen Striatums, des ventralen Tegmentums und des avPFC im Rahmen des DRD-Paradigmas bis zum 60. Lebensjahr keinen altersassoziierten Effekten unterworfen ist.

4.1.2.2 Neurofunktioneller Alterseffekt im pregenualen ACC

Während der Bearbeitung des DRD-Paradigmas wurden Haupteffekte des Lebensalters und ein signifikanter positiver Alterseffekt mit Hyperaktivierungen in der Gruppe der 31-40-Jährigen im direkten Vergleich mit der Gruppe der 41-50-Jährigen im rechten pregenualen ACC beobachtet. Im *Desire Context* war letzterer Effekt zwar nicht mehr für multiples Testen korrigiert, aber auf einem milderen Signifikanzniveau ($p < 0,000$ unc.) signifikant.

Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) ist eine anatomische Region des Frontallappens und Teil des medialen präfrontalen Cortex (mPFC). Er fungiert durch Faserverbindungen zum mesolimbischen System und frontotemporalen Cortexregionen als eine Art Schnittstelle zwischen Kognition und Emotion. Im Rahmen von Entscheidungsprozessen wird der ACC u. a. beim Feststellen von Konflikten und Fehlern, der Ergebnisvorhersage von Entscheidungsvorgängen sowie bei Belohnungsantizipation vermehrt aktiviert (Aarts et al. 2008; Vassena et al. 2014a; Silvetti et al. 2013; Vassena et al. 2014b). Der pregenuale Anteil des ACC scheint besonders bei konkurrierenden Entscheidungsprozessen aktiviert zu werden (Jahn et al. 2014).

Einige der bereits in Kap 4.1.2.1 dargestellten Studien berichteten ebenfalls über Hypoaktivierungen des ACC mit zunehmendem Lebensalter (Dreher et al. 2008; Schott et al. 2007). Altersunterschiede des ACC scheinen besonders in Paradigmen aufzutreten, die eine zusätzliche Lernkomponente und/oder die Kombination multipler Antwortmöglichkeiten beinhalten (Samanez-Larkin und Knutson 2015). So mussten die Probanden bei Dreher et al. aus vier Antwortmöglichkeiten wählen und diese Wahl gleichzeitig auch auf einer Tastbox

mit multiplen Knöpfen tätigen. Im Paradigma von Schott et al. musste neben der motorischen Antwort eine komplexe Rechenaufgabe gelöst werden. Die oben erwähnten Befunde der aktuellen Arbeit können demnach teilweise im Kontext des Anforderungsniveaus des DRD-Paradigmas eingeordnet werden. Da keine geschlechtsspezifischen Effekte im ACC gefunden wurden, ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch das ungleiche Geschlechterverhältnis in den beiden ältesten Altersgruppen zudem unwahrscheinlich.

Eine in diesem Kontext überraschende Beobachtung ist, dass die Gruppe der 51-60-Jährigen nicht ebenso verminderte Aktivierungen im rechten ACC zeigte. Grund könnte wiederum ein studienspezifischer Effekt der verwendeten Stichprobe sein, wie schon in Kap. 4.1.1 im Kontext der Reaktionszeiten beschrieben.

Außerdem scheint das Aktivierungsmuster streng monohemisphärisch im rechten pgACC aufzutreten. Dies widerspricht in Teilen der Beobachtung, dass es im Alter auf Grund neuronaler Anpassungen zu vermehrten bihemisphärischen Aktivierungsmustern des PFC kommen kann, während Jüngere vor allem monohemisphärische Aktivierungsmuster zeigen (*hemisphaeric asymmetry reduction in older adults*, HAROLD) (Glisky 2007; Kukulja und Voss 2013).

4.1.2.3 Neurofunktioneller Alterseffekt im rechten Precuneus

Im DRD-Paradigma war zudem ein altersassoziierter Haupteffekt ($p < 0,001$ unc.) im rechten Precuneus mit Hyperaktivierungen der Gruppe der 31-40-Jährigen im direkten Vergleich mit der Gruppe der 41-50-Jährigen (vgl. Kap. 3.2.1, S. 30) feststellbar. Isoliert für den *Desire Context* konnte dieser Effekt nicht reproduziert werden. Diese Beobachtung wurde bisher in keiner Studie zu Alterseffekten im Belohnungssystem beobachtet.

Erkenntnisse zur Funktion des Precuneus stützten sich zum einen auf eine kleine Anzahl von Läsionsstudien, zum anderen auf PET- und fMRT-Studien. Letztere konnten unter anderem Hyperaktivierungen des Precuneus im Kontext der räumlichen Wahrnehmung, des episodischen Gedächtnisses sowie der Selbstreferenzialität feststellen [s. Review Cavanna und Trimble (2006)]. Vereinzelte Studien haben den Precuneus außerdem mit der emotionalen Verarbeitung externer Stimuli in Verbindung gebracht (Maddock et al. 2003). Sowohl die Präsentation positiv als auch negativ konnotierter Stimuli führte dabei zu Hyperaktivierungen des Precuneus. Die beobachteten Hyperaktivierungen der jüngeren Probanden könnten demnach ein neurofunktionelles Korrelat einer emotionalen Entscheidungskomponente sein.

Dem obigen Befund widersprechend fanden fMRT-Studien mit hohem kognitiven Anforderungsniveau im Rahmen verschiedener Paradigmen des episodischen und des Arbeitsgedächtnisses Hyperaktivierungen des Precuneus bei älteren Probanden (Reuter-Lorenz und Cappell 2008; Spaniol und Grady 2012).

4.1.2.4 Neurofunktionelle Alterseffekte in parietalen Cortexregionen

Weitere FWE-signifikante Haupteffekte des Lebensalters waren am linken superioren Parietallappen (SPL), im linken Gyrus supramarginalis (SMG) und im rechten Gyrus angularis (AnG) feststellbar. Außerdem zeigten die 51-60-Jährigen im *Desire Context* Hyperaktivierungen des *linken* SPL und rechten Gyrus angularis gegenüber der Gruppe der 21-30-Jährigen, wenngleich auch auf einem mildereren, nicht für multiples Testen korrigierten Signifikanzniveau ($p < 0,001$ unc.).

Über Alterseffekte in parietalen Cortexregionen wurde bisher vor allem im Kontext von Aufmerksamkeitsaufgaben berichtet. Dabei wurden sowohl Hyperaktivierungen (Grady et al. 2010) als auch Hypoaktivierungen bei älteren Menschen festgestellt (Rosano et al. 2005). Vergleichbare Befunde aus Studien des Belohnungssystems fehlen. Eine Metaanalyse von Spreng et al. legt jedoch nahe, dass die Aktivierungen der oben erwähnten parietalen Regionen nicht grundsätzlich mit steigendem Lebensalter abnehmen, sondern dass sie je nach Aufgabenstellung und Aufgabenschwierigkeit variabel sein können (Spreng et al. 2010).

Alle oben angesprochenen Regionen sind außerdem Teile der sog. *Task-positive*-Netzwerke (TPN), die während multipler extern stimulierter Prozesse aktiv sind und unter anderem Aufmerksamkeits- sowie kognitive Kontrollprozesse steuern (Toro et al. 2008; Spreng et al. 2010). Gleichzeitig wird über obige Regionen auch im Kontext des *Default-mode*-Netzwerks (DMN) berichtet. Dieses zeigt besonders in Ruhezuständen vermehrte Aktivität, während es bei Beanspruchung durch externe Reize zunehmend deaktiviert wird (Raichle et al. 2001; Grady et al. 2010).

Verschiedene Studien zu Alterseffekten des DMN legen nahe, dass ältere Menschen während kognitiver Aufgaben verminderte Deaktivierungen dieses Netzwerkes zeigen, die sich in den entsprechenden Kontrasten der fMRT als relative Hyperaktivierungen darstellen (Lustig et al. 2003; Miller et al. 2008; Spreng et al. 2010). So verglichen z. B. Miller et al. junge (Durchschnittsalter: 23,9 Jahre; $n = 17$) und alte (Durchschnittsalter: 74,9 Jahre; $n = 17$) Probanden im Rahmen einer Gedächtnisaufgabe. Sie konnten dabei feststellen, dass ältere Probanden zu einer reduzierten Deaktivierung parietaler Regionen des DMN zeigten. Zum anderen war dieser neurofunktionelle Effekt der älteren Gruppe von einer

schlechteren Leistung in den Verhaltensdaten begleitet. Die richtige Balance zwischen Aktivierungen der TPN sowie Deaktivierungen des DMN scheint demnach wichtig für eine effektive kognitive Funktion zu sein (Kelly et al. 2008; Spreng et al. 2010). Der beobachtete signifikante Effekt des Lebensalters auf die Reaktionsgeschwindigkeiten könnte somit auch ein Korrelat der beobachteten Hyperaktivierungen der ältesten Probanden in parietalen Regionen des DMN darstellen.

4.1.2.5 Neurofunktionelle Alterseffekte in subcorticalen Regionen

4.1.2.5.1 Neurofunktioneller Alterseffekt des rechten dorsalen Striatums

Im DRD-Paradigma wurde im rechten dorsalen Striatum ein FWE-signifikanter Haupteffekt des Lebensalters festgestellt. Im *Desire Context* konnten im Kontrast, der die Gruppe der 51-60-Jährigen mit der Gruppe der 21-30-Jährigen verglich, verstärkte Aktivierungen im rechten dorsalen Striatum bei den 51-60-Jährigen bei $p < 0,001$ (unc.) beobachtet werden.

Dieser Befund deckt sich *nicht* mit Erkenntnissen bisheriger Studien zu Alterseffekten des Belohnungssystems. So fanden sich z. B. bei Dreher et al. altersassoziierte reduzierte Aktivierungen des dorsalen Striatums (Dreher et al. 2008). Damit konnten sie die Ergebnisse von Schott et al. reproduzieren, die ebenfalls Hypoaktivierungen des dorsalen Striatums bei älteren Probanden (Durchschnittsalter: 69 Jahre) im Rahmen einer MIDA beobachteten (Schott et al. 2007).

Während bisherige Belohnungsstudien vor allem die Rolle des ventralen Striatums untersucht haben, deuten neuere Untersuchungen an, dass das dorsale Striatum ebenso essentielle Funktionen bei der Belohnungsverarbeitung übernimmt (Goulet-Kennedy et al. 2016; Cooper et al. 2012; Chen et al. 2015). So scheint das dorsale Striatum nicht nur am Erlernen instrumenteller Stimulus-Belohnungs-Assoziationen (Cooper et al. 2012), sondern auch an der Vorhersage von Auftretenswahrscheinlichkeiten, der Beurteilung der Belohnung im zeitlichen Kontext (Kunisato et al. 2009; Chen et al. 2015), sowie der Wertattribution antizipierter Belohnungen (Oldham et al. 2018) beteiligt zu sein.

Vielfach werden altersassoziierte Hyperaktivierungen in fMRT-Studien als kompensatorische Effekte interpretiert. Gemeint ist damit, dass ältere Menschen zur Aufrechterhaltung einer mit jungen Menschen äquivalenten kognitiven Leistung andere Gehirnareale zusätzlich, oder verstärkt die gleichen Areale, aktivieren müssen. Diese Hypothese setzt jedoch voraus, dass die gemessenen Hyperaktivierungen sich auch tatsächlich als Kompensation in Bezug auf die Verhaltensdaten ausdrücken (Grady 2012). Dies war in der vorliegenden Arbeit für den Faktor der prozentual gelösten Aufgaben der Fall, da sich kein signifikanter Effekt des Lebensalters nachweisen ließ. Bei den Reaktionszeiten war das Gegenteil der

Fall, so dass zum jetzigen Stand die Frage, ob die Hyperaktivierungen des DS bei den älteren Probanden auf kompensatorischen Effekten beruhten, nicht abschließend beantwortet werden kann.

Ein weiterer Erklärungsansatz unterschiedlicher Aktivierungsmuster mit steigendem Alter ist unter dem Begriff „Dedifferenzierung“ bekannt (Grady 2012; Park et al. 2010). Aus der Beobachtung, dass ältere Menschen bei verschiedenen Gedächtnistests regional ausge dehntere Aktivierungsmuster zeigen, folgern manche Autoren, dass junge Probanden auf eher lokalisierte differenzierte, stimulus- und aufgabenspezifische neuronale Prozesse zurückgreifen können. Im Vergleich dazu verfügten ältere Individuen über eine größere Anzahl regional ausgedehnterer, geringer differenzierter Systeme. Dies kann sich dann in relativen Hyperaktivierungen dieser Regionen bei älteren Probanden ausdrücken (Park et al. 2004; Park et al. 2010; Grady 2012).

4.1.2.5.2 Neurofunktioneller Alterseffekt des linken Hippocampus

Ein weiterer FWE-signifikanter Haupteffekt des Lebensalters fand sich im linken Hippocampus. Im *Desire Context* waren Hyperaktivierungen der 41-50-Jährigen im Vergleich zu den 31-40-jährigen vermutet worden. Das Ergebnis war jedoch lediglich auf einem milderen Niveau signifikant ($p < 0,001$ unc.).

Diese Beobachtung reproduziert weder Belohnungsstudien zu Alterseffekten noch Studien zu Alterseffekten anderer kognitiver Funktionen. Spreng et al. haben in einer Metaanalyse an 80 fMRT-Studien zu verschiedenen Formen von Wahrnehmungs-, Gedächtnis- und Exekutivaufgaben robuste Muster von Hypoaktivierungen in den Hippocampi älterer Probanden festgestellt (Spreng et al. 2010). In einer neueren Gedächtnisstudie, die Gruppen jüngerer (Durchschnittsalter: 25 Jahre; $n = 16$) und älterer (Durchschnittsalter: 61 Jahre; $n = 20$) Probanden untersuchte, wurden keine altersassoziierten hippocampalen Aktivierungsunterschiede beobachtet (Persson et al. 2011).

Der Hippocampus spielt eine zentrale Rolle in Lernprozessen sowie auch bei der Regulation von Emotionen wie Angst und Stress (Bartsch und Wulff 2015). Jüngere Forschungen konnten außerdem darlegen, dass er auch Einfluss auf exekutive Kontrollprozesse, die räumliche Wahrnehmungsleistung und die Bearbeitungsgeschwindigkeit weiterer höherer kognitiver Funktionen hat. All diese Systeme zeigen Leistungsabfälle im Kontext des physiologischen Alterungsprozesses (Glisky 2007). Hinzu kommen gut beschriebene makroanatomische Veränderungen, wie der Verlust hippocampalen Volumens und die Desintegration weißer Faserbahnen (Persson et al. 2006), die mit schlechteren kognitiven Leistungen im Alter assoziiert sind (O'Shea et al. 2016). Hippocampale Hypoaktivierungen im Kontext steigenden Lebensalters, wie von Spreng et al. beobachtet, könnten demnach

die Konsequenz anatomischer Veränderungen und/oder Ausdruck einer altersassoziiert abnehmenden hippocampalen Funktion sein.

Das Auftreten der links hippocampalen Hyperaktivierungen in der vorliegenden Arbeit könnte zum einen als Kompensationsversuch interpretiert werden, der jedoch nur zum Teil gelingt. Zum anderen wäre, wie auch schon im Kontext des DS dargestellt, eine altersassoziierte Dedifferenzierung dieser Region denkbar.

Des Weiteren muss erwähnt werden, dass der linke Hippocampus auch Teil des *Default-mode*-Netzwerks zu sein scheint (Grady et al. 2012). Dementsprechend wäre eine, wie in Kap. 4.1.2.4 für parietale DMN-Regionen bereits dargestellte, altersassoziierte verminderte Deaktivierung während kognitiver Arbeit möglich. Dies würde sich, wie im vorliegenden Fall, in relativen Hyperaktivierungen in der älteren Probandengruppe äußern.

4.1.3 Neurofunktionelle Geschlechtseffekte

Es ist bekannt, dass das biologische Geschlecht Einfluss auf die Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns nimmt (Cahill 2006). Gegensätze in der chromosomalen Grundausstattung führen zu Unterschieden in der Genexpression und der pränatalen und pubertätsbedingten Sekretion von Sexualhormonen (Qureshi und Mehler 2010; Hines 2010). Zusammen bedingen diese physiologischen Vorgänge Unterschiede in verschiedenen kognitiven Funktionen, die wiederum mit neurofunktionellen Methoden wie z. B. der fMRT messbar sind (Goldstein et al. 2001; Dreher et al. 2007; Hoeft et al. 2008).

Männliche Probanden zeigten während des DRD-Paradigmas signifikante, für multiples Testen korrigierte Hyperaktivierungen des linken NAc, sowie des linken avPFC und rechten avPFC im Vergleich mit den weiblichen Probanden. Dies deckt sich mit den Befunden einer weiteren Studie, die ebenfalls stärkere belohnungsassoziierte Aktivierungen des ventralen Striatums und frontaler Cortexregionen bei Männern feststellen konnten (Dreher et al. 2007).

In einer Studie, die sich explizit den geschlechtsspezifischen Unterschieden des DRD-Paradigmas widmete, wurden während des *Reason Context* ebenfalls Aktivierungsunterschiede beobachtet (Diekhof et al. 2012b). Diese äußerten sich zum einen in Form verstärkter Hypoaktivierungen des pgACC, temporalen Cortexregionen, des ventralen Pallidums und Putamens bei den männlichen Probanden. Zum anderen zeigten sich modulierende Einflüsse des Geschlechts auf die funktionelle Konnektivität zwischen avPFC und NAc. Während bei Männern ein Anstieg der Konnektivität zwischen avPFC und NAc beobachtet werden konnte, war bei Frauen das Gegenteil der Fall. Dieser Befund deckte sich mit den Ergebnissen von Hoeft et al., die ebenso eine verstärkte Konnektivität dieser Regionen bei männlichen Probanden feststellen konnten (Hoeft et al. 2008).

Die in der vorliegenden Studie beobachteten Geschlechtseffekte in avPFC und NAc könnten demnach Folge einer erhöhten Konnektivität beider Regionen bei männlichen Probanden sein. Als weitere Ursache wären hingegen auch geschlechtsspezifische Funktionsunterschiede der verbindenden weißen Fasertrakte denkbar (Lei et al. 2016). Auf der anderen Seite könnten die beobachteten Effekte auch Ausdruck physiologischer Unterschiede in der Bearbeitungsstrategie des DRD-Paradigmas sein. Da im Anschluss an die Untersuchung keine Nachbefragung stattfand, lässt sich darüber jedoch nur spekulieren.

Ein weiterer Diskussionspunkt ergibt sich beim Blick auf die Verhaltensdaten. Hier zeigten Frauen signifikant schnellere Reaktionszeiten, während der Anteil der korrekt gelösten Aufgaben im DRD-Paradigma keinem allgemeinen Geschlechtseffekt unterworfen war. Die Hyperaktivierungen der Männer könnten in diesem Zusammenhang als Kompensationsmechanismus gedeutet werden, der es ihnen erlaubt, die Aufgaben zu Lasten der Reaktionsgeschwindigkeit richtig zu beantworten.

Limitationen in der Interpretation der Ergebnisse ergeben sich außerdem daraus, dass die Frauen in der vorliegenden Studie nicht im Hinblick auf die Serum-Spiegel gonadaler Hormone untersucht wurden. So ist bekannt, dass zyklusabhängige Fluktuation der relevanten Hormonspiegel (z. B. Östradiol) mit dem dopaminergen System interagieren, was zu relevanten Differenzen in der Aktivierbarkeit der entsprechenden Regionen hätte führen können (Becker 1999; Reimers et al. 2014).

4.2 Stärken und Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit verwendete ein experimentelles Paradigma, dessen Wirksamkeit in der Untersuchung des mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystems bereits mehrfach validiert wurde (s. Kap. 1.3.3, S. 12). Es ist also davon auszugehen, dass die beobachteten altersunabhängigen Aktivierungen der untersuchten Zielregionen (VS/NAc, VTA, avPFC) sowie die ermittelten Alters- und Geschlechtseffekte außerhalb dieser Regionen durch neuronale Vorgänge während der Belohnungsverarbeitung bedingt waren.

Bezüglich der festgestellten altersassoziierten Aktivierungen im mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystem decken sich die Befunde in vielen Punkten mit Vorläuferstudien und Metaanalysen zu Alterseffekten des Belohnungssystems (Samanez-Larkin et al. 2007; Rademacher et al. 2014). Einschränkungen in der Vergleichbarkeit mit anderen Studien ergeben sich unter anderem aus Differenzen in Aufbau und Anforderungsniveau der verwendeten Paradigmen. Wichtig für Folgestudien zu altersassoziierten neurofunktionellen Effekten des Belohnungssystems wäre folglich ein weitgehend standardisierter Aufbau der Paradigmen, was eine adäquate Einordnung in den allgemeinwissenschaftlichen Kontext erleichtern würde.

Um mögliche Einflüsse der Verhaltensdaten auf die Gehirnaktivierungen zu minimieren, wurden nur jene Probanden in die Auswertung aufgenommen, die vordefinierte Mindestpunktzahlen in den Verhaltensdaten erreicht hatten (vgl. Tabelle 7, S. 26). Im Hinblick auf die Verhaltensdaten zeigten sich keine generellen Alterseffekte auf den Anteil korrekt gelöster Aufgaben. Daraus lässt sich schließen, dass sowohl junge als auch alte Probanden das Paradigma während der Trainingsphase verstanden hatten und in der Lage waren, es während der funktionellen Messungen korrekt zu bearbeiten. Bezüglich der Reaktionszeiten gab es altersassoziierte Unterschiede, die sich adäquat in den wissenschaftlichen Rahmen einordnen ließen. Ob ältere Probanden während der Bearbeitung des Paradigmas unterschiedliche Lösungs- und Denkansätze nutzten, die die Unterschiede in den Reaktionszeiten erklären könnten, oder ob die Differenzen durch rein motorische Effekte bedingt waren, lässt sich nicht mit Gewissheit beurteilen. Diesbezüglich wären Nachbefragungen der Probanden sinnvoll gewesen und ggf. in Folgestudien zu etablieren. Außerdem sind wissenschaftliche Studien und insbesondere fMRT-Studien von der Motivation ihrer Testpersonen abhängig und können unter anderem auch durch die individuelle Tagesverfassung beeinflusst werden (Stöcker und Shah 2013). Deshalb wären standardisierte Messwiederholungen zu verschiedenen Tages- und Wochenzeitpunkten empfehlenswert.

Die Stichprobe dieser Studie bestand aus gesunden Probanden und Probandinnen im Alter von 21-60 Jahren. Insgesamt verfügte jede der vier untersuchten Altersgruppen über eine genügend große Probandenzahl, um hinreichend valide statistische Aussagen bezüglich

des Faktors Lebensalter treffen zu können. Es bestanden jedoch Unterschiede hinsichtlich der Gruppengrößen und der Geschlechterverhältnisse in den beiden ältesten Probandengruppen. Ein Einfluss dieser Differenzen, besonders im Hinblick auf die beobachteten Geschlechtseffekte der männlichen Probanden im Alter von 51-60 Jahren, kann deshalb nicht vollends ausgeschlossen werden. Besonders für diese Gruppe wäre die Etablierung von Vergleichswerten durch Folgestudien wünschenswert.

Bezüglich der beobachteten geschlechtlichen Differenzen lassen sich die beobachteten Effekte adäquat in den wissenschaftlichen Kontext einordnen. Beachtet werden muss jedoch, dass in der vorliegenden Arbeit keine Abfrage der jeweiligen Zyklusphase bei prämenopausalen Probandinnen stattfand. Außerdem wurden keine serologischen Untersuchungen der relevanten Hormonspiegel durchgeführt. Ein Einfluss hormonaler Differenzen auf die festgestellten neurofunktionellen Geschlechtseffekte, wie bereits in Kap. 4.1.3 dargestellt, ist damit nicht mit Sicherheit auszuschließen.

Durch das Aufstellen adäquater Ein- und Ausschlusskriterien wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, ein möglichst homogenes Probandenkollektiv zu etablieren. Die Probanden hatten allesamt einen akademischen Hintergrund und nahmen weder Medikamente noch andere Substanzen ein, die Einfluss auf das BOLD-Signal haben können (D'Esposito et al. 2003). Eine ausführliche schriftliche und mündliche Anamneseerhebung stellte sicher, dass keine Probanden mit offensichtlich BOLD-relevanten psychiatrischen, neurologischen und weiteren somatischen Krankheitsbildern in die Auswertung eingeschlossen wurden (Raemaekers et al. 2006; Grady 2012; Persson et al. 2006; Charlton et al. 2010; Salami et al. 2012). Allerdings wurden keine zusätzlichen biopsychologischen Tests auf neurodegenerative Erkrankungen, wie etwa ein *Mini-Mental-Status*-Test bei Verdacht auf dementielle Erkrankungen durchgeführt. Außerdem erfolgten keine apparativen Zusatzuntersuchungen wie z. B. sonographische Untersuchungen intra- und extrakranieller Gefäße, deren Veränderungen evtl. Einfluss auf das BOLD-Signal, vor allem bei älteren Probanden, hätten nehmen können (vgl. dazu Kap. 1.2.1.2, S. 5).

5 Zusammenfassung

Belohnungen etablieren zielgerichtete Verhaltensweisen und schaffen es, den Menschen zu großen Anstrengungen zu motivieren. Dysfunktionen im Lernen und Verlernen von Belohnungsverhalten sind Symptome multipler psychiatrischer Erkrankungen. Mit Hilfe der fMRT konnte eine neue Sicht auf die pathophysiologischen Korrelate dieser Erkrankungen gewonnen werden. Viele psychiatrische Störungen scheinen das Resultat gestörter cerebraler Netzwerkabläufe zu sein. Neben Krankheitsprozessen hat auch das physiologische Altern Einfluss auf die Stärke und die Muster neuronaler Erregung. Das menschliche Belohnungssystem ist in dieser Hinsicht jedoch bisher relativ wenig erforscht. Die Umsetzung der fMRT-Grundlagenforschung zum Belohnungssystem und ihre spätere Applikation in der klinischen Praxis setzt etablierte, reliabel anwendbare experimentelle Paradigmen voraus, die auf einen breiten Bevölkerungsquerschnitt anwendbar sind. Einer dieser experimentellen Ansätze ist das *Desire-Reason-Dilemma-Paradigma*. Mit dessen Hilfe können neurofunktionelle Vorgänge sowohl während der Verfolgung einer unmittelbaren Belohnung (*Desire Context*) als auch im Kontext der Verfolgung einer späteren Belohnung (*Reason Context*) dargestellt werden.

Ziel dieser Arbeit war, mit Hilfe der fMRT konfundierende Effekte des Lebensalters auf Hirnregionen des Belohnungssystems darzustellen, die bekanntermaßen für das DRD-Paradigma relevant sind. Dazu zählten der Nucleus accumbens (NAc), der anteroventrale präfrontale Cortex (avPFC) und das ventrale Tegmentum (VT). Sie beschränkte sich dabei auf die antizipatorische Phase der Belohnungsverarbeitung in Aussicht einer unmittelbaren Belohnung (*Desire Context*).

Verwendet wurde eine Stichprobe gesunder Probanden zwischen 21 und 60 Jahren ($n = 62$, 31 weiblich). Diese wurden anhand ihres Lebensalters in Dekadenabständen in vier Untersuchungsgruppen eingeteilt und bearbeiteten das *Desire-Reason-Dilemma-Paradigma* während zweier fMRT-Scans.

Sowohl für multiples Testen korrigiert als auch nach *small volume correction* zeigten sich keine Alterseffekte in NAc, avPFC und VTA. Das DRD-Paradigma scheint damit für Untersuchungen dieser Regionen bis einschließlich des 60. Lebensjahres reliabel anwendbar. Des Weiteren stellten sich während des *Desire Context* auf einem milderen Signifikanzniveau altersabhängige Effekte in multiplen corticalen (parietaler Cortex) und subcorticalen Regionen (dorsales Striatum, Hippocampus) dar. Diese ließen sich entweder im Kontext ihrer neuronalen Funktionen oder in Verbindung mit ihrer Beteiligung an verschiedenen *Task-positive*-Netzwerken sowie des *Default-mode*-Netzwerks einordnen. Insgesamt legen die Ergebnisse eine verminderte aufgabenassoziierte Deaktivierung des DMN mit Beginn ab dem fünften Lebensjahrzehnt nahe.

6 Anhang

6.1 Ergänzende Abbildungen

6.1.1 Bildgebung – Reproduktion von Vorstudien

Abbildung 14: Aktivierungen während des Dilemma Context

Während des Dilemma Context, also der Präsentation eines zuvor konditionierten Stimulus im RC, kam es zu Aktivierungen wichtiger Areale des Belohnungssystems wie etwa dem rechten Nucleus accumbens [(10 12 -4), $P_{FWE} < 0.05$]

6.2 Probandeninformationen und Fragebögen

6.2.1 Probandeninformation

Probandeninformation

Pathophysiologische Veränderungen spezifischer neurofunktioneller Systeme

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir möchten Sie herzlich einladen, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Als Universitätsklinik führen wir über die reine Behandlung hinaus auch Untersuchungen durch, die das Ziel haben, grundlegende Erkenntnisse über die Funktionsweise des gesunden Gehirns sowie die Ursachen von Störungen von Gehirnfunktionen zu gewinnen. Hierzu sind wir auf Ihre aktive Mitarbeit angewiesen, da wir nur so die Ursachen von Erkrankungen des Gehirns klären und auf dieser Basis perspektivisch auch bessere Therapien entwickeln können.

Wissenschaftlicher Hintergrund

In der Erforschung der Ursachen psychiatrischer Erkrankungen, insbesondere von Psychosen, spielt die gezielte Untersuchung von Funktionen und Fehlfunktionen von Strukturen des menschlichen Gehirns in den letzten Jahren eine zunehmend große Rolle. Hierbei sind insbesondere diejenigen Regionen des Gehirns interessant, die kognitiven und affektiven Funktionen zugrunde liegen, die bei psychiatrischen Erkrankungen gestört sind. Dazu gehören v. a. Störungen von Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen sowie Störungen des sogenannten Belohnungssystems und des limbischen Systems. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit mehreren Jahren intensiv mit der Erforschung der Funktionen und Fehlfunktionen dieser Systeme. Mittels funktioneller Kernspintomographie haben wir neuronale Netzwerke identifiziert, die diesen bei psychiatrischen Erkrankungen gestörten Funktionen zugrunde liegen.

Grund für die Durchführung der Studie

Die hier beschriebene Studie dient der wissenschaftlichen Untersuchung der Aktivierbarkeit bestimmter Gehirnstrukturen bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen. Es ist bekannt, dass bei einer Vielzahl von psychiatrischen Erkrankungen die Hirnstrukturen, die in der vorliegenden Studie aktiviert werden sollen, in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Daher erhoffen wir uns von dieser Studie weiterführende und teilweise auch gänzlich neue Erkenntnisse über ursächliche Faktoren, die für einzelne psychiatrische Erkrankungen und deren Entstehung eine wesentliche Rolle spielen könnten.

Durchführung der Studie

Es sollen insgesamt bis zu 100 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei allen Teilnehmern wird einmalig eine maximal einstündige funktionell-kernspintomographische Untersuchung durchgeführt, in deren Verlauf verschiedene Aufgaben zur gezielten Aktivierung von Gehirnregionen durchgeführt werden. Es handelt sich hierbei um verschie-

dene Gedächtnis- und Entscheidungsaufgaben. Um eine korrekte Durchführung der Aufgaben (und damit eine Aktivierung der entsprechenden Gehirnregionen) zu gewährleisten, werden diese Aufgaben vor der kernspintomographischen Untersuchung sorgfältig geübt.

Bei der kernspintomographischen Untersuchung werden Schichtaufnahmen des Gehirns angefertigt, bei denen mit einer speziellen Technik lokale Blutflussänderungen und lokaler Sauerstoffverbrauch des Gehirns gemessen werden, wodurch auf die Aktivität verschiedener Hirnstrukturen rückgeschlossen werden kann. Die Untersuchung ist völlig schmerzfrei und ohne jede Strahlenbelastung, insbesondere werden keine Röntgenstrahlen oder radioaktiven Stoffe verwendet. Während der Untersuchung befindet sich Ihr Körper in einem Magnetfeld. Radiowellenimpulse mit UKW-Frequenzen erzeugen Echosignale, die von empfindlichen Antennen aufgefangen werden. Ein Computer errechnet hieraus Schnittbilder Ihres Körpers.

Nach Einführung der Kernspintomographie vor etwa 20 Jahren werden heutzutage jährlich etwa 60 Millionen Untersuchungen weltweit durchgeführt. Dabei haben sich keine nachteiligen Neben- oder Nachwirkungen gezeigt. Nach dem Stand unseres Wissens sind bei den von uns verwendeten Bedingungen keine schädigenden Wirkungen zu erwarten.

Die Anwendung von Magnetfeldern schließt allerdings die Untersuchung von Personen aus, die elektrische Geräte (z. B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z. B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper tragen. Hierzu werden Sie noch einmal gesondert informiert und befragt.

Bitte fragen Sie uns, wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder wenn Sie mehr über die Untersuchungsmethode erfahren wollen. Wir geben Ihnen gern weitere Auskunft im Gespräch. Bitte fragen Sie nach allem, was Ihnen wichtig erscheint. Eine Information über Ihre individuellen Testergebnisse ist nicht vorgesehen.

Die Untersuchung

Die Untersuchung wird in einem speziellen Raum durchgeführt, um Störungen durch lokale Rundfunksender zu vermeiden. Sie liegen auf einer Liege, die sich in eine etwa 65 cm große Öffnung des Gerätes bewegt. Die Untersuchungszeit wird maximal eine Stunde betragen. Von der Untersuchung ist im Normalfall nichts zu spüren. Bei bestimmten Untersuchungen können in seltenen Fällen Nerven stimuliert werden, was zu einem leichten „Kribbeln“ oder Zucken von Muskeln während der Messung führen kann, aber keinerlei Gefahr für Sie darstellt.

Sie sollten ruhig und entspannt liegen, sich während der Untersuchung auf keinen Fall bewegen und insbesondere den Kopf über die komplette Untersuchungsdauer ganz still halten. Über eine Notfallklingel und eine Gegensprechanlage können Sie jederzeit mit dem Untersucher, der Sie auch sehen kann, Kontakt aufnehmen. Nach Möglichkeit sollten Sie hierfür aber eine Pause zwischen den Messungen abwarten.

Sicherheit

Bevor Sie den Untersuchungsraum betreten, ist es unbedingt notwendig, alle metallischen Gegenstände abzulegen, die sich an Ihrem Körper, an Ihrer Kleidung oder in Ihren Taschen befinden (z. B. Mobiltelefone, Münzen, Kugelschreiber, Schlüssel, Haarspangen, Uhren, Schmuck, Brillen, Gürtel, Hörgeräte). Bitte beachten Sie auch, dass Scheckkarten

mit Magnetstreifen außerhalb des Untersuchungsraums bleiben müssen. Sie werden sonst im Magnetfeld gelöscht.

Die Untersuchung selbst ist ein völlig ungefährliches Verfahren. Für gewisse Risikogruppen, z. B. Personen mit Metallteilen im Körper (Implantaten), mit stark angegriffenem Herz-Kreislauf-System oder unter dem Einfluss bestimmter Medikamente, birgt sie zum Teil jedoch erhebliche Gefahren. So können beispielsweise im Magnetfeld Knochenschrauben verdreht und Gefäßclips gelöst werden oder eine Belastung des Herz-Kreislauf-Systems auftreten. Damit wir eine Gefährdung für Sie ausschließen können, erhalten Sie von uns einen Fragebogen, den Sie bitte gründlich durchlesen und gewissenhaft ausfüllen.

Risiken und Nebenwirkungen, Versicherung

Risiken der Magnetresonanztomographie sind bei Beachtung der Ausschlusskriterien und Vorsichtsmassnahmen nicht bekannt.

Für das vorliegende Projekt ist der Abschluss einer gesetzlichen Probandenversicherung nicht notwendig, da keinerlei spezifische Risiken bestehen.

Die wichtigsten Aspekte am Schluss noch einmal in Stichworten:

- Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.
- Diese Studie dient nicht der medizinischen Diagnostik. Die hier durchgeführte kernspintomographische Untersuchung kann gelegentlich als Zufallsbefund medizinisch bedeutsame Tatsachen zu Tage fördern. Hieraus ergibt sich jedoch kein Anspruch auf eine vollständige Gesundheitsuntersuchung im Rahmen der Studie. Wir gehen davon aus, dass Sie informiert werden wollen, wenn ein behandlungsbedürftiger Zufallsbefund im Rahmen der Studie festgestellt wird. Sofern Sie damit nicht einverstanden sind, möchten wir Sie bitten, an der vorliegenden Studie nicht teilzunehmen.
- Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden bzw. den Abbruch einer laufenden Messung verlangen.
- Durch ein Ablehnen oder einen Abbruch der Studie haben Sie keinerlei Nachteile zu erwarten.

Ihre personenbezogenen Daten werden gespeichert und verarbeitet. Zum Schutz dieser Daten sind organisatorische Maßnahmen getroffen, die eine unbefugte Weitergabe an Dritte verhindern. Für die wissenschaftliche Auswertung werden Ihre persönlichen Angaben pseudoanonymisiert, d. h. ohne Ihren Namen und das Geburtsdatum ausgewertet.

Name und Adresse des Prüfarztes:

Prof. Dr. O. Gruber

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Von-Siebold-Str. 5

37075 Göttingen

6.2.2 Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und MRT-Untersuchung

MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie
Bereich Humanmedizin - Georg-August-Universität Göttingen

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Das Original dieser Einwilligungserklärung verbleibt bei den Unterlagen. Eine Kopie der Einwilligungserklärung wird dem Probanden ausgehändigt.

Ich _____ erkläre, dass ich die Probandeninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung:

Einfluss von genetischen Faktoren auf die Aktivierbarkeit neurofunktioneller Systeme in der funktionellen Kernspintomographie

und diese Einwilligungserklärung erhalten habe.

Ich wurde von einem Mitarbeiter der Forschergruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Magnetresonanz-Untersuchung aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ein Mitarbeiter der Forschergruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ hat mich über die mit der Teilnahme an der Untersuchung verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme **freiwillig** ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf eventuell spätere ärztliche Behandlungen auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Magnetresonanz-Untersuchung von mir erhobenen Daten für die Entwicklung und Anwendung von Verfahren in der biomedizinischen Forschung genutzt und verarbeitet werden dürfen. Mir ist bekannt, dass mein Name, mein Geburtsdatum, mein Gewicht, mein Geschlecht, meine Telefonnummer und meine Adresse in einer Kartei der MR-Forschergruppe der Georg-August-Universität Göttingen gespeichert werden. Die Messdaten werden getrennt hiervon aufbewahrt. Ihre Verwendung erfolgt in namentlich nicht kenntlicher Form.

In diesem Zusammenhang wurde ich darauf hingewiesen, dass die im Zuge der Testung erhobenen Daten keinerlei medizinische Diagnosen erlauben, d.h. mit dieser Testung können Krankheiten weder gesucht noch ausgeschlossen werden. Die ebenfalls durchgeführte

strukturelle MRT-Untersuchung kann gelegentlich als Zufallsbefund medizinisch bedeutsame Tatsachen zu Tage fördern. Hieraus ergibt sich jedoch kein Anspruch auf eine vollständige

Gesundheitsuntersuchung im Rahmen der Studie. Ich möchte informiert werden, wenn ein behandlungsbedürftiger Zufallsbefund im Rahmen der Studie festgestellt wird.

Mir ist bekannt, dass ich Auskunft über die gespeicherten Daten erhalten kann, und dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden alle gespeicherten personenbezogenen Daten gelöscht.

Auf Wunsch erhalte ich eine Kopie des Informationsblattes und dieser Einwilligungserklärung. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Untersuchung.

☐ Ich wurde für mich ausreichend mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert.

☐ Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angaben von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.

☐ Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mich erhobenen Daten sowie meine sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.

☐ Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

_____	den, _____	_____
(Ort)	(Datum)	(Proband)

_____	den, _____	_____
-------	------------	-------

6.2.3 MRT-Information

- Information MR-Untersuchung -
- Fassung 08/2008 -

Magnetresonanz-Tomografie und Spektroskopie

MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie

Bereich Humanmedizin - Georg-August-Universität Göttingen

Name, Vorname:

.....

Sehr verehrte Teilnehmerin, sehr verehrter Teilnehmer, die erfolgreiche Behandlung einer Erkrankung bedingt eine genaue Diagnose und Beobachtung der therapeutischen Maßnahmen. Die Magnetresonanz-Tomografie (MRT, auch: KernspinTomografie) und Spektroskopie (MRS) bieten hierzu neue Möglichkeiten, die mit anderen Methoden nicht zu erhalten sind. Obwohl das Verfahren bereits eine große klinische Verbreitung gefunden hat, ist weiterhin eine umfangreiche Forschung erforderlich, um neue Methoden und Anwendungsgebiete zu erschließen. Dies gilt insbesondere für neue Wege, das menschliche Gehirn zu untersuchen.

Es werden keine Röntgenstrahlen oder radioaktiven Stoffe verwendet.

Während der Untersuchung befindet sich Ihr Körper in einem Magnetfeld. Radiowellenimpulse mit UKW-Frequenzen erzeugen Echosignale, die von empfindlichen Antennen aufgefangen werden. Ein Computer errechnet hieraus Schnittbilder Ihres Körpers oder ein Magnetresonanz-Spektrum.

Nach Einführung der MRT vor etwa 20 Jahren werden heutzutage jährlich etwa 60 Millionen Untersuchungen weltweit durchgeführt. Dabei haben sich keine nachteiligen Neben- oder Nachwirkungen gezeigt. Nach dem Stand unseres Wissens sind bei den von uns verwendeten Bedingungen keine schädigenden Wirkungen zu erwarten.

Bitte fragen Sie uns, wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder wenn Sie mehr über die Untersuchungsmethode erfahren wollen. Wir geben Ihnen gerne weitere Auskunft im Gespräch. Bitte fragen Sie nach allem, was Ihnen wichtig erscheint.

Die Untersuchung

Die Untersuchung wird in einem speziellen Raum durchgeführt, um Störungen durch lokale Rundfunksender zu vermeiden. Sie liegen auf einer Liege, die sich in eine etwa 65 cm große Öffnung des Gerätes bewegt. Je nach Fragestellung beträgt die Untersuchungszeit eine halbe bis zwei Stunden. Sie werden allerdings nur dann untersucht, wenn sie das typische funktionsbedingte Klopfen hören, das durch das Zuschalten schwacher Magnetfelder verursacht wird. Von der Untersuchung selbst ist im Normalfall nichts zu spüren. Bei bestimmten Untersuchungen können in seltenen Fällen Nerven stimuliert werden, was zu einem leichten „Kribbeln“ oder Zucken von Muskeln während der Messung führen kann, aber keinerlei Gefahr für Sie darstellt.

Sie sollten ruhig und entspannt liegen, sich während der Untersuchung nicht bewegen und insbesondere den Kopf ruhig halten. Über eine Notfallklingel und eine Gegensprechanlage können Sie jederzeit mit dem Untersucher, der Sie auch sehen kann, Kontakt aufnehmen. Nach Möglichkeit sollten Sie hierfür aber eine Pause zwischen den Messungen abwarten.

Sicherheit

Bevor Sie den Untersuchungsraum betreten, ist es unbedingt notwendig, alle metallischen Gegenstände abzulegen, die sich an Ihrem Körper, an Ihrer Kleidung, oder in Ihren Taschen befinden (z.B. Mobiltelefone, Münzen, Kugelschreiber, Schlüssel, Haarspangen, Uhren, Schmuck, Brillen, Gürtel, Hörgeräte). Bitte beachten Sie auch, dass Scheckkarten mit Magnetstreifen außerhalb des Untersuchungsraumes bleiben müssen. Sie werden sonst im Magnetfeld gelöscht.

Die Untersuchung selbst ist ein völlig ungefährliches Verfahren. Für gewisse Risikogruppen, z.B. Personen mit Metallteilen im Körper (Implantaten), mit stark angegriffenem Herz-Kreislaufsystem oder unter dem Einfluss bestimmter Medikamente, birgt sie jedoch z. T. erhebliche Gefahren. So können beispielsweise im Magnetfeld Knochenschrauben verdreht, Gefäßclips gelöst oder eine Überlastung des Herz-Kreislaufsystems auftreten. Damit wir eine Gefährdung für Sie ausschließen können, erhalten Sie von uns einen Fragebogen, den Sie bitte gründlich durchlesen und gewissenhaft ausfüllen.

Geburtsdatum:

Gewicht:

Anschrift:

Größe:

Medikamente:

Telefon:

Beruf:

Datum:.....

Unterschrift:.....

----- wird vom Personal ausgefüllt -----

Bemerkungen:.....

Datum:..... Unterschrift:.....

6.2.4 Soziodemographischer Fragebogen

Name des Experimentes:	
Datum:	
Untersuchungsbeginn:.....	Untersuchungsende:.....
Patienten-ID.....	

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

vielen Dank, dass Sie an unserer Untersuchung teilnehmen. Für die weitere Auswertung der Daten, sowie für das Überweisen des Probandengeldes, benötigen wir noch einige Angaben von Ihnen. Alle Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt:

Name, Vorname:

.....

Telefonnummer:

.....

Geschlecht:

☐ Männlich

☐ Weiblich

Geburtsdatum:

.....

Händigkeit: ☐ Rechtshänder ☐ Linkshänder

Höchster Schulabschluss:

☐ keiner ☐ Hauptschule ☐ mittlere Reife ☐ Abitur

höchste Berufsausbildung:

☐ keine ☐ Ausbildung ☐ Studium ☐ Promotion

Haben Sie in den letzten 2 Stunden geraucht?

☐ ☐☐ ☐

Haben Sie in den letzten 2 Stunden Kaffee konsumiert?

☐ nein ☐ ja

☐ ☐

Haben Sie in den letzten 2 Stunden Alkohol konsumiert? nein ja

Haben Sie in den letzten Wochen Drogen konsumiert? nein ja

Wenn „ja“, wann und welche ?

.....

Nehmen Sie bestimmte Medikamente regelmäßig ein?

☐ nein ☐ ja

Wenn „ja“, welche ?

.....

Bestanden oder bestehen neurologische Erkrankungen oder Hirnverletzungen?

☐ nein ☐ ja

Wenn „ja“, welche ?

.....

Bestehen oder bestanden psychiatrische Erkrankungen in ihrem engeren Familienkreis?

Eltern ☐ nein ☐ ja

Wenn „ja“, welche ?

.....

Geschwister ☐ nein ☐ ja

Wenn „ja“, welche ?

.....

Großeltern ☐ nein ☐ ja

Wenn „ja“, welche ?

.....

Onkel / Tanten ☐ nein ☐ ja

Wenn „ja“, welche ?

.....

6.2.5 Wortschatztest

Name: _____

Beruf: _____

Untersuchungsdatum: _____

Alter: _____

Geschlecht: _____

Punkte: _____

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

1. Nale – Sahe – **Nase** – Nesa – Sehna
2. **Funktion** – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunktion
3. Struk – **Streik** – Sturk – Strek – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – **Kulisse** – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesonk – Kelume – **Gelenk** – Gelerge
6. siziol – salzahl – sozihl – sziam – **sozial**
7. Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – **Symphonie** – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – **Amme**
9. Krusse – Surke – Krustelle – **Kruste** – Struke
10. Kirse – Sirke – **Krise** – Krospe – Serise
11. Tinxur- Kukutur – Fraktan – **Tinktur** – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – **Infusion** – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – **Föderalismus** – Födismus – Föderasmus
14. Redor – **Radium** – Terion – Dramin – Orakium
15. **kentern** – knerte – kanzen – kretern – trekern
16. **Kantate** – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17. schalieren – waschieren – wakieren – schakieren – **kaschieren**
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – **Lid**
19. **Dissonanz** – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz
20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio
21. Rilkiase – Kilister – Riliker – **Klistier** – Linkure
22. kurinesisch – **kulinarisch** – kumensisch – kulissarisch – kannastrisch
23. Rosto – **Torso** – Soro – Torgos – Tosor
24. **Kleiber** – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl
25. Ralke – Korre – Ruckse – **Recke** – Ulte
26. Lamone – Talane – **Matrone** – Tarone – Malonte
27. Tuma – Umat – **Maut** – Taum – Muta
28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – **Kerosin**
29. beralen – gerältet – anälteren – untären – **verbrämen**
30. **Kapaun** – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31. Sieckaber – Bassiker – **Kassiber** – Sassiker – Askiber
32. Pucker – **Keuper** – Eucker – Reuspeck – Urkane
33. Spirine – Saprin – Parsin – **Purin** – Asprint
34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – **Klonus**
35. **Adept** – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36. Gindelat – Tingerat – **Indigenat** – Nitgesaar – Ringelaar
37. Berkizia – **Brekzie** – Birakize – Brikazie – Bakiria

7 Literaturverzeichnis

- Aarts E, Roelofs A, van Turenout M (2008): Anticipatory activity in anterior cingulate cortex can be independent of conflict and error likelihood. *J Neurosci* 28, 4671–4678
- Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R: Multivariate Analysemethoden: eine anwendungsorientierte Einführung. 13. Auflage; Springer, Berlin Heidelberg 2011
- Bäckman L, Lindenberger U, Li S-C, Nyberg L (2010): Linking cognitive aging to alterations in dopamine neurotransmitter functioning: recent data and future avenues. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 670–677
- Baddeley A (2010): Working memory. *Current Biology* 20, R136-R140
- Barkhof F, Scheltens P (2002): Imaging of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 13 Suppl 2, 21–30
- Bartra O, McGuire JT, Kable JW (2013): The valuation system: a coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *NeuroImage* 76, 412–427
- Bartsch T, Wulff P (2015): The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience* 309, 1–16
- Becker JB (1999): Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 64, 803–812
- Berridge KC, Robinson TE (2003): Parsing reward. *Trends in Neurosciences* 26, 507–513
- Bickel H: Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In: Wallesch C-W, Förstl H, Bartels C: Demenzen (Referenz-Reihe Neurologie). 2., akt. und überarb. Auflage; Thieme, Stuttgart 2012, 18-35
- Bosnell R, Wegner C, Kincses ZT, Korteweg T, Agosta F, Ciccarelli O, De Stefano N, Gass A, Hirsch J, Johansen-Berg H et al. (2008): Reproducibility of fMRI in the clinical setting: implications for trial designs. *NeuroImage* 42, 603–610
- Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A (2013): Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56(5-6), 656–660
- Buxton RB (2010): Interpreting oxygenation-based neuroimaging signals: the importance and the challenge of understanding brain oxygen metabolism. *Front Neuroenergetics* 2 (8), 1-16
- Cahill L (2006): Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 7, 477–484

- Carlezon WA, Wise RA (1996): Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex. *J Neurosci* 16, 3112–3122
- Carr GD, White NM (1983): Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections. *Life Sci* 33, 2551–2557
- Carstensen LL (1995): Evidence for a Life-Span Theory of Socioemotional Selectivity. *Current Directions in Psychol Sci* 4, 151–156
- Carstensen LL (2006): The influence of a sense of time on human development. *Science* 312, 1913–1915
- Cavanna AE, Trimble MR (2006): The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129, 564–583
- Charlton RA, Barrick TR, Lawes INC, Markus HS, Morris RG (2010): White matter pathways associated with working memory in normal aging. *Cortex* 46, 474–489
- Chen C, Omiya Y, Yang S (2015): Dissociating contributions of ventral and dorsal striatum to reward learning. *J Neurophysiol* 114, 1364–1366
- Chowdhury R, Guitart-Masip M, Lambert C, Dayan P, Huys Q, Düzel E, Dolan RJ (2013): Dopamine restores reward prediction errors in old age. *Nat Neurosci* 16, 648–653
- Cooper JC, Dunne S, Furey T, O'Doherty JP (2012): Human dorsal striatum encodes prediction errors during observational learning of instrumental actions. *J Cogn Neurosci* 24, 106–118
- Cox KM, Aizenstein HJ, Fiez JA (2008): Striatal outcome processing in healthy aging. *Cogn Affect Behav Neurosci* 8, 304–317
- D'Esposito M, Deouell LY, Gazzaley A (2003): Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* 4, 863–872
- Diekhof EK, Gruber O (2010): When desire collides with reason: functional interactions between anteroventral prefrontal cortex and nucleus accumbens underlie the human ability to resist impulsive desires. *J Neurosci* 30, 1488–1493
- Diekhof EK, Kaps L, Falkai P, Gruber O (2012a): The role of the human ventral striatum and the medial orbitofrontal cortex in the representation of reward magnitude – An activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging studies of passive reward expectancy and outcome processing. *Neuropsychologia* 50, 1252–1266
- Diekhof EK, Keil M, Obst KU, Henseler I, Dechent P, Falkai P, Gruber O (2012b): A functional neuroimaging study assessing gender differences in the neural mechanisms underlying the ability to resist impulsive desires. *Brain Res.* 1473, 63–77

- Dreher J-C, Schmidt PJ, Kohn P, Furman D, Rubinow D, Berman KF (2007): Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 2465–2470
- Dreher J-C, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF (2008): Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 15106–15111
- Düzel E, Bunzeck N, Guitart-Masip M, Düzel S (2010): NOvelty-related motivation of anticipation and exploration by dopamine (NOMAD): implications for healthy aging. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 660–669
- Eppinger B, Hämmerer D, Li S-C (2011): Neuromodulation of reward-based learning and decision making in human aging. *Ann N Y Acad Sci* 1235, 1–17
- Fanelli A: Funktionell-hirnbildgebende Untersuchung zu endophänotypischen Markern bei erstgradigen Angehörigen schizophrener Patienten. Med. Diss. Göttingen 2013
- Farkas E, Luiten PG (2001): Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 64, 575–611
- Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A (1991): Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke* 22, 442–446
- Giorgio A, Santelli L, Tomassini V, Bosnell R, Smith S, De Stefano N, Johansen-Berg H (2010): Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *NeuroImage* 51, 943–951
- Glisky EL: Changes in Cognitive Function in Human Aging. In: Riddle DR (Hrsg.): *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. 1. Auflage; CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton 2007, 1–25
- Glisky EL, Polster MR, Routhieaux BC (1995): Double dissociation between item and source memory. *Neuropsychology* 9, 229–235
- Goebel R, Kriegeskorte N: Funktionelle Magnetresonanztomographie. In: Walter H, Barth M (Hrsg.): *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*. 2. Auflage; Schattauer, Stuttgart 2005, 22–30
- Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT (2001): Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 11, 490–497
- Goulet-Kennedy J, Labbe S, Fecteau S. (2016): The involvement of the striatum in decision making. *Dialogues Clin Neurosci* 18, 55–63

- Goya-Maldonado R, Weber K, Trost S, Diekhof E, Keil M, Dechent P, Gruber O (2015): Dissociating pathomechanisms of depression with fMRI: Bottom-up or top-down dysfunctions of the reward system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265, 57–66
- Grady CL (2012): The cognitive neuroscience of ageing. *Nat Rev Neurosci* 13, 491–505
- Grady CL, Protzner AB, Kovacevic N, Strother SC, Afshin-Pour B, Wojtowicz M, Anderson JAE, Churchill N, McIntosh AR (2010): A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cereb Cortex* 20, 1432–1447
- Grady CL, Grigg O, Ng C (2012): Age differences in default and reward networks during processing of personally relevant information. *Neuropsychologia* 50, 1682–1697
- Gruber O, Falkai P (2009): Von der Identifizierung neurofunktioneller Systeme zur Individualisierung der Therapie schizophrener Störungen. *Nervenarzt* 80, 12–21
- Gruber O, Tost H, Henseler I, Schmael C, Scherk H, Ende G, Ruf M, Falkai P, Rietschel M (2010): Pathological amygdala activation during working memory performance: Evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. *Hum Brain Mapp* 31, 115–125
- Haber SN, Knutson B (2010): The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35, 4–26
- Hedden T, van Dijk KRA, Shire EH, Sperling RA, Johnson KA, Buckner RL (2012): Failure to modulate attentional control in advanced aging linked to white matter pathology. *Cereb Cortex* 22, 1038–1051
- Hines M (2010): Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn Sci* 14, 448–456
- Hoeft F, Watson CL, Kesler SR, Bettinger KE, Reiss AL (2008): Gender differences in the mesocorticolimbic system during computer game-play. *J Psychiatr Res* 42, 253–258
- Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W (2000): Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. *Prog Brain Res* 126, 193–215
- Jahn A, Nee DE, Alexander WH, Brown JW (2014): Distinct regions of anterior cingulate cortex signal prediction and outcome evaluation. *NeuroImage* 95, 80–89
- Jakob K: Funktionell-hirnbildgebende Untersuchung zu endophänotypischen Markern bei erstgradigen Angehörigen bipolarer Patienten. Med. Diss. Göttingen 2012
- Jonides J, Lewis RL, Nee DE, Lustig CA, Berman MG, Moore KS (2008): The mind and brain of short-term memory. *Annu Rev Psychol* 59, 193–224

- Kanai R, Rees G (2011): The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 12, 231–242
- Keil M: Funktionell-hirnbildgebende Untersuchungen zur Aktivität und Konnektivität neurofunktioneller Systeme bei Künstlern und Kontrollen sowie eventuelle Auswirkungen auf die Anreizsysteme von Arbeitgebern. Bachelor-Thesis Kassel 2015
- Kelly AMC, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP (2008): Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *NeuroImage* 39, 527–537
- Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D (2000): FMRI visualization of brain activity during a Monetary-Incentive-Delay task. *NeuroImage* 12, 20–27
- Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001a): Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 21, RC159
- Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001b): Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12, 3683–3687
- Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D (2003): A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *NeuroImage* 18, 263–272
- Korsch M, Frühholz S, Herrmann M (2014): Ageing differentially affects neural processing of different conflict types-an fMRI study. *Front Aging Neurosci* 6 (57), 1-10
- Krämer B, Gruber O (2015): Dynamic Amygdala Influences on the Fronto-Striatal Brain Mechanisms Involved in Self-Control of Impulsive Desires. *Neuropsychobiology* 72, 37–45
- Kryla-Lighthall N, Mather M: The role of cognitive control in older adults' emotional well-being. In: Bengtson VL, Gans D, Pulney NM, Silverstein M (Hrsg.): *Handbook of theories of aging*. 2. Auflage; Springer, New York 2009, 323–344
- Kukolja J, Voss B: Altersabhängige Effekte; In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2. Auflage; Springer, Berlin 2013, 215–227
- Kunisato Y, Okada G, Okamoto Y (2009): Reinforcement learning by striatum. *Brain Nerve* 61, 405–411
- Lei X, Han Z, Chen C, Bai L, Xue G, Dong Q (2016): Sex Differences in Fiber Connection between the Striatum and Subcortical and Cortical Regions. *Front Comput Neurosci* 10, 100

- Lighthall NR, Huettel SA, Cabeza R (2014): Functional compensation in the ventromedial prefrontal cortex improves memory-dependent decisions in older adults. *J Neurosci* 34, 15648–15657
- Logothetis NK, Wandell BA (2004): Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 66, 735–769
- Lorenz RC, Gleich T, Beck A, Pöhlend L, Raufelder D, Sommer W, Rapp MA, Kühn S, Gallinat J (2014): Reward anticipation in the adolescent and aging brain. *Hum Brain Mapp* 35, 5153–5165
- Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, Morris JC, Buckner RL (2003): Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 14504–14509
- Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH (2003): Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Mapp* 18, 30–41
- Mata R, Josef AK, Samanez-Larkin GR, Hertwig R (2011): Age differences in risky choice: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 1235, 18–29
- Matthew B, Romain Valabregue J-LA, Poline J-B: Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract]. Zitiert nach Inhaltsangabe des Vortrages (gehalten 01.06.2002). 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Sendai, Japan
- McClure SM (2004): Separate Neural Systems Value Immediate and Delayed Monetary Rewards. *Science* 306, 503–507
- McClure SM, York MK, Montague PR (2004): The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of FMRI. *Neuroscientist* 10, 260–268
- Mell T, Heekeren HR, Marschner A, Wartenburger I, Villringer A, Reischies FM (2005): Effect of aging on stimulus-reward association learning. *Neuropsychologia* 43, 554–563
- Mell T, Wartenburger I, Marschner A, Villringer A, Reischies FM, Heekeren HR (2009): Altered function of ventral striatum during reward-based decision making in old age. *Front Hum Neurosci* 3, 34
- Miller EK, Cohen JD (2001): An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24, 167–202

- Miller SL, Celone K, DePeau K, Diamond E, Dickerson BC, Rentz D, Pihlajamäki M, Sperling RA (2008): Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 2181–2186
- Nagel IE, Lindenberger U: Adult age differences in working memory: Evidence from functional neuroimaging. In: Logie RH, Morris RG (Hrsg.): *Working memory and ageing*. 1. Auflage; Psychology Press, London 2015, 129–154
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87, 9868–9872
- Oldham S, Murawski C, Fornito A, Youssef G, Yücel M, Lorenzetti V (2018): The anticipation and outcome phases of reward and loss processing: A neuroimaging meta-analysis of the Monetary-Incentive-Delay task. *Hum Brain Mapp* 39, 3398–3418
- Olds J, Milner P (1954): Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47, 419–427
- O'Shea A, Cohen RA, Porges EC, Nissim NR, Woods AJ (2016): Cognitive Aging and the Hippocampus in Older Adults. *Front Aging Neurosci* 8, 298
- Pannese E (2011): Morphological changes in nerve cells during normal aging. *Brain Struct Funct* 216, 85–89
- Park DC, Schwarz N (2000): *Cognitive aging: A primer*. 1. Auflage; Psychology Press, New York 2000
- Park DC, Polk TA, Park R, Minear M, Savage A, Smith MR (2004): Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 13091–13095
- Park J, Carp J, Hebrank A, Park DC, Polk TA (2010): Neural specificity predicts fluid processing ability in older adults. *J Neurosci* 30, 9253–9259
- Persson J, Nyberg L, Lind J, Larsson A, Nilsson L-G, Ingvar M, Buckner RL (2006): Structure-function correlates of cognitive decline in aging. *Cereb Cortex* 16, 907–915
- Persson J, Kalpouzos G, Nilsson L-G, Ryberg M, Nyberg L (2011): Preserved hippocampus activation in normal aging as revealed by fMRI. *Hippocampus* 21, 753–766
- Peters R (2006): Ageing and the brain. *Postgrad Med J* 82, 84–88

- Qureshi IA, Mehler MF (2010): Genetic and epigenetic underpinnings of sex differences in the brain and in neurological and psychiatric disease susceptibility. *Prog Brain Res* 186, 77–95
- Rademacher L, Spreckelmeyer KN: Lernen und Belohnungssystem. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2. Auflage; Springer, Berlin 2013, 409–423
- Rademacher L, Salama A, Grunder G, Spreckelmeyer KN (2014): Differential patterns of nucleus accumbens activation during anticipation of monetary and social reward in young and older adults. *Soc Cogn Affect Neurosci* 9, 825–831
- Raemaekers M, Vink M, van den Heuvel MP, Kahn RS, Ramsey NF (2006): Effects of aging on BOLD fMRI during prosaccades and antisaccades. *J Cogn Neurosci* 18, 594–603
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL (2001): A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 676–682
- Rajah MN, D'Esposito M (2005): Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain* 128, 1964–1983
- Raz N: Aging of the brain and its impact on cognitive performance: integration of structural and functional findings. In: Craik FIM, Salthouse TA (Hrsg.): *The handbook of aging and cognition*. 3. Auflage; Psychology Press, New York 2008, 1–90
- Reimers L, Büchel C, Diekhof EK (2014): How to be patient. The ability to wait for a reward depends on menstrual cycle phase and feedback-related activity. *Front Neurosci* 8, 401
- Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C (2003): Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain. *J Neurosci* 23, 3295–3301
- Reuter-Lorenz PA, Cappell KA (2008): Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychol Sci* 17, 177–182
- Reuter-Lorenz PA, Sylvester C-YC: The cognitive neuroscience of working memory and aging. In: Cabeza R, Nyberg L, Park DC (Hrsg.): *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging*. 1. Auflage; Oxford University Press, New York 2010, 186–217

- Richards JM, Plate RC, Ernst M (2013): A systematic review of fMRI reward paradigms used in studies of adolescents vs. adults: the impact of task design and implications for understanding neurodevelopment. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 976–991
- Richter A, Petrovic A, Diekhof EK, Trost S, Wolter S, Gruber O (2015): Hyperresponsivity and impaired prefrontal control of the mesolimbic reward system in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 71, 8–15
- Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Segalowitz SJ, Carter CS (2004): Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn* 56, 129–140
- Rosano C, Aizenstein H, Cochran J, Saxton J, De Kosky S, Newman AB, Kuller LH, Lopez OL, Carter CS (2005): Functional neuroimaging indicators of successful executive control in the oldest old. *NeuroImage* 28, 881–889
- Sala-Llonch R, Bartrés-Faz D, Junqué C (2015): Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Front Psychol* 6, 663
- Salami A, Eriksson J, Nilsson L-G, Nyberg L (2012): Age-related white matter microstructural differences partly mediate age-related decline in processing speed but not cognition. *Biochim Biophys Acta* 1822, 408–415
- Samanez-Larkin GR, Knutson B (2015): Decision making in the ageing brain: changes in affective and motivational circuits. *Nat Rev Neurosci* 16, 278–289
- Samanez-Larkin GR, Gibbs SEB, Khanna K, Nielsen L, Carstensen LL, Knutson B (2007): Anticipation of monetary gain but not loss in healthy older adults. *Nat Neurosci* 10, 787–791
- Samson RD, Barnes CA (2013): Impact of aging brain circuits on cognition. *Eur J Neurosci* 37, 1903–1915
- Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC (2003): A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 60, 989–994
- Schneider BA, Pichora-Fuller MK: Implications of perceptual deterioration for cognitive aging research. In: Craik FIM, Salthouse TA (Hrsg.): *The handbook of aging and cognition*. 3. Auflage; Psychology Press, New York 2008, 155–219
- Schneider F, Fink GR: Einführung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2. Auflage; Springer, Berlin 2013, 1–2

- Schott BH, Niehaus L, Wittmann BC, Schütze H, Seidenbecher CI, Heinze H-J, Düzal E (2007): Ageing and early-stage Parkinson's disease affect separable neural mechanisms of mesolimbic reward processing. *Brain* 130, 2412–2424
- Schultz W (2000): Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci* 1, 199–207
- Schultz W (2015): Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiol Rev* 95, 853–951
- Schultz W (2016): Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues Clin Neurosci* 18, 23–32
- Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997): A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275, 1593–1599
- Sescousse G, Caldú X, Segura B, Dreher J-C (2013): Processing of primary and secondary rewards: a quantitative meta-analysis and review of human functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 681–696
- Silvetti M, Seurinck R, Verguts T (2013): Value and prediction error estimation account for volatility effects in ACC: a model-based fMRI study. *Cortex* 49, 1627–1635
- Spaniol J, Grady C (2012): Aging and the neural correlates of source memory: over-recruitment and functional reorganization. *Neurobiol Aging* 33, 425.e3-18
- Spaniol J, Bowen HJ, Wegier P, Grady C (2015): Neural responses to Monetary-Incentives in younger and older adults. *Brain Res.* 1612, 70–82
- Spreng RN, Wojtowicz M, Grady CL (2010): Reliable differences in brain activity between young and old adults: a quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 1178–1194
- Stöcker T, Shah NJ: Reliabilität und Qualität von fMRT-Experimenten. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2. Auflage; Springer, Berlin 2013, 173–179
- Toro R, Fox PT, Paus T (2008): Functional coactivation map of the human brain. *Cereb Cortex* 18, 2553–2559
- Trollor JN, Valenzuela MJ (2001): Brain ageing in the new millennium. *Aust N Z J Psychiatry* 35, 788–805
- Trost S, Diekhof EK, Zvonik K, Lewandowski M, Usher J, Keil M, Zilles D, Falkai P, Dechent P, Gruber O (2014): Disturbed Anterior Prefrontal Control of the Mesolimbic Reward System and Increased Impulsivity in Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 39, 1914–1923

- Vassena E, Krebs RM, Silvetti M, Fias W, Verguts T (2014a): Dissociating contributions of ACC and vmPFC in reward prediction, outcome, and choice. *Neuropsychologia* 59, 112–123
- Vassena E, Silvetti M, Boehler CN, Achten E, Fias W, Verguts T (2014b): Overlapping neural systems represent cognitive effort and reward anticipation. *PLoS One* 9, e91008
- Vink M, Kleerekooper I, van den Wildenberg, Wery PM, Kahn RS (2015): Impact of aging on frontostriatal reward processing. *Hum Brain Mapp* 36, 2305–2317
- Waelti P, Dickinson A, Schultz W (2001): Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* 412, 43–48
- Walhovd KB, Westlye LT, Amlie I, Espeseth T, Reinvang I, Raz N, Agartz I, Salat DH, Greve DN, Fischl B et al. (2011): Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiol Aging* 32, 916–932
- Wei D, Zhuang K, Ai L, Chen Q, Yang W, Liu W, Wang K, Sun J, Qiu J (2018): Structural and functional brain scans from the cross-sectional Southwest University adult lifespan dataset. *Sci Data* 5 (180134), 1-10
- West RL (1996): An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull* 120, 272–292
- Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC (1996): A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp* 4, 58–73
- Zacks RT, Hasher L, Li KZH: Human memory. In: Craik FIM, Salthouse TA (Hrsg.): *The handbook of aging and cognition*. 3. Auflage; Psychology Press, New York 2008, 293–357
- Zborowski M, Ostera GR, Moore LR, Milliron S, Chalmers JJ, Schechter AN (2003): Red Blood Cell Magnetophoresis. *Biophys Journal* 84, 2638–2645

Danksagung an

... **Dr. rer. nat. Bernd Krämer** – für seine Unterstützung während der Auswertung der Arbeit, seine Engelsgeduld bei der Beantwortung unzähliger eMails und für das aufmerksame Korrekturlesen.

... **Prof. Dr. med. Oliver Gruber** – für die Ermöglichung dieser Arbeit.

... **Maria Keil** – für die tatkräftige Unterstützung während der Probandenwerbung- und Messungen.

... **Katja Brodmann** – für wertvolle Tipps und Kniffe sowie die gute Stimmung im Labor.

... **Britta Perl** und **Ilona Pfahlert** – für die vielen Stunden im MRT.

... allen **Probanden** und **Probandinnen** - für ihre Studienteilnahme.