

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. P. Falkai)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Verarbeitung des relativen Belohnungswertes im menschlichen Gehirn.
Eine Metaanalyse hirnbildgebender Studien.

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

vorgelegt von
Lisa Kaps
aus Aschaffenburg
Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Gruber

II. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. rer. Nat. Dechent

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. rer. Nat. Virsik-Köpp

Tag der mündlichen Prüfung: 06. Februar 2012

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Das Belohnungssystem	1
1.2 Anatomische Lage des vSTR und des vmPFC	7
1.3 Verarbeitung der Belohnungserwartung und des Belohnungserhalts	9
1.4 Ableitung von Hypothesen aus der Literatur	13
2. MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 Systematische Literaturrecherche	15
2.2 Aufteilung der relevanten Studien	17
2.3 Vorgehen der Metaanalyse	22
2.4 Metaanalyse ohne Studien mit Verwendung einer „region of interest“	24
3. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	25
3.1 Ergebnisse der ALE-Metaanalyse der Erwartungsphase	25
3.2 Ergebnisse der ALE-Metaanalyse der Ergebnisphase	28
3.3 Vergleich der Ergebnisse der Erwartungs- und Ergebnisphase	31
3.4 Ergebnisse der ALE-Metaanalyse der Foki aus Studien ohne Verwendung einer „region of interest“	33
4. DISKUSSION	35
4.1 Hinführung	35
4.2 Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der Metaanalyse	35
4.3 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Erwartungsphase im ventralen Striatum und dem ventromedialen präfrontalen Cortex (a-priori-Regionen)	36
4.4 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Erwartungsphase in weiteren Regionen	38
4.5 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Ergebnisphase in den a-priori-Regionen	40
4.5.1 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Ergebnisphase im vmPFC	40
4.5.2 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Ergebnisphase im vSTR	42
4.6 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Ergebnisphase in weiteren Regionen	45

<u>5. ZUSAMMENFASSUNG UND GRENZEN DER METAANALYSE</u>	<u>48</u>
<u>6. ANHANG</u>	<u>50</u>
6.1 Abkürzungsverzeichnis _____	50
6.2. Abbildungsverzeichnis _____	51
6.3 Tabellenverzeichnis _____	52
6.4 Auflistungen _____	53
6.5 Abbildungen _____	56
<u>7. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>60</u>
<u>8. PUBLIKATIONEN</u>	<u>69</u>

1. Einleitung

1.1 Das Belohnungssystem

Belohnung spielt ebenso wie Bestrafung eine wichtige Rolle im menschlichen Leben. Eine lebenserhaltende Funktion erfüllen positive primäre Verstärker¹ wie Nahrung, indem sie die Motivation für zielgerichtetes Verhalten steigern und so zur vitalen Nahrungsaufnahme führen. Negative Verstärker wie Essen, das Übelkeit und Erbrechen auslöst, bewirken ein Vermeidungsverhalten, welches den Organismus vor zukünftigem Schaden bewahrt. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Belohnung ein wichtiger Antrieb für Lernen ist. Positive Verstärker führen zum Erlernen von Handlungsabfolgen, wobei das Belohnungssystem auch direkten Einfluss auf die Verankerung im Gedächtnis zu haben scheint (Adcock et al. 2006). Auch Entscheidungen werden durch den Vergleich von Belohnungen und Bestrafungen sowie durch Nutzen-Risiko-Abwägungen bestimmt und lenken so das menschliche Verhalten (Croxson et al. 2009; Christakou et al. 2009).

Um diese Aufgaben erfüllen zu können, sind zahlreiche Schritte nötig. Über die verschiedenen Sinnesmodalitäten müssen belohnungsankündigende Stimuli, Umgebungsbedingungen und die Verstärker wahrgenommen werden. Ebenso ist ein Abschätzen der eigenen Bedürfnisse, wie des Hungerzustandes, der Verfügbarkeit der Belohnung und der Wahrscheinlichkeit des Erhalts wichtig. Des Weiteren erfolgt eine Verarbeitung von Gedächtnisinformationen über bereits erhaltene Belohnungen und die miterlebte Belohnung oder Bestrafung von Mitmenschen. Bei Erhalt einer Belohnung muss dieser ein subjektiver Wert zugeschrieben werden, um verschiedene Verstärker vergleichbar zu machen. Letztendlich müssen alle Informationen integriert und eine Entscheidung getroffen werden. Durch höhere kognitive Leistungen und Steuerung der Motorik kann ein Verhalten resultieren, das einem ständigen Anpassungsvorgang unterworfen ist (Schultz 2000). Die Aufzählung dieser zahlreichen Funktionen, die erfüllt werden müssen, lassen vermuten, dass es sich beim neuronalen Belohnungssystem um ein komplexes Netzwerk handelt, welches Verbindungen zu den Sinnesmodalitäten, dem Gedächtnis, dem motorischen System und Zentren höherer kognitiver Leistungen haben muss.

¹ Primäre Verstärker sind angeboren und müssen nicht erlernt werden, z.B. Nahrung, Trinken, sexuelle Stimuli;
Sekundäre Verstärker wirken erst, wenn sie erlernt wurden, z.B. Geld, Güter, soziale Anerkennung.

Verschiedene Untersuchungsmethoden und Herangehensweisen stehen zur Verfügung, um die Lage und Funktion des Belohnungssystems zu erfassen.

Eine indirekte Möglichkeit ist, von einer bekannten regionalen Schädigung im Gehirn und den aufgetretenen Symptomen auf die zugrundeliegende Funktion der geschädigten Struktur zu schließen. Patienten mit lokalen Läsionen des ventromedialen präfrontalen Cortex (vmPFC) zeigen eine Unfähigkeit ihr Verhalten vorteilhaft für die Zukunft anzupassen. Bechara et al. (1994) verwendeten ein Kartenspiel mit vier verschiedenen Kartendecks. Zwei Decks führten zu hohen Gewinnen, aber noch höheren Verlusten und stellten somit eine risikoreiche Wahl dar. Die zwei anderen Kartendecks gingen mit einem geringen Risiko einher, da sie geringe Gewinne bei noch geringeren Verlusten erbrachten. Die Probanden der gesunden Kontrollgruppe wählten nach einer kurzen Lernphase stets die risikoärmeren Kartendecks, was zu langfristigen Gewinnen führte. Die Patienten mit Schädigung des vmPFC waren unfähig, ihr Verhalten anzupassen und wählten weiterhin die risikoreichen Kartendecks (Bechara et al. 1994).

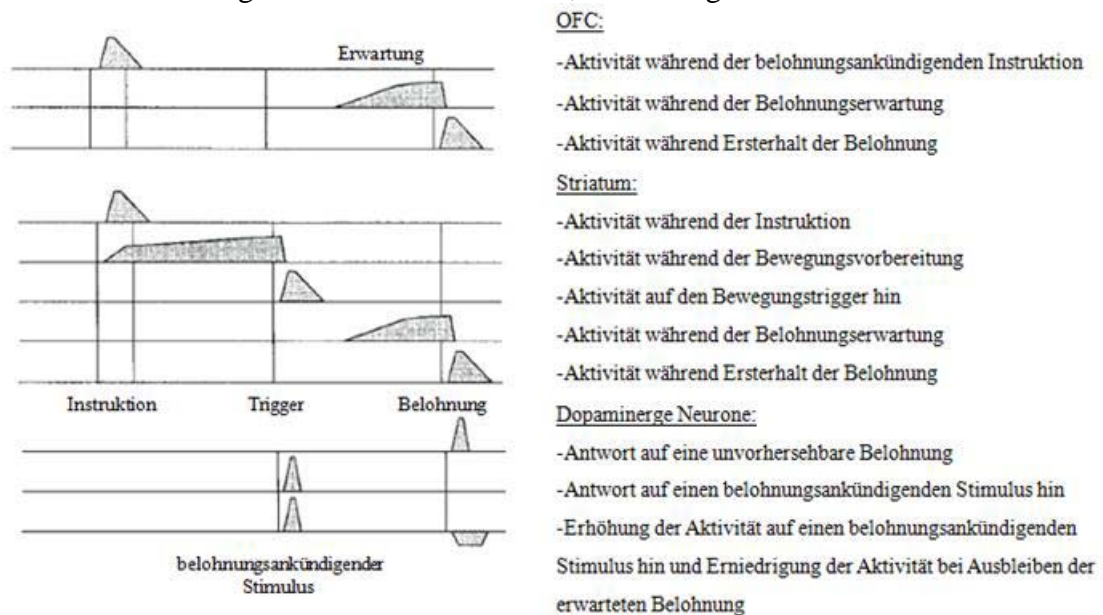
Lange Zeit waren Tierstudien die einzige Möglichkeit, das Gehirn zu untersuchen. Bei Ratten werden künstliche Schädigungen gesetzt, um die Ausfälle zu untersuchen. Schon Olds und Milner zeigten 1954, dass eine elektrische Stimulation mittels Elektroden in Regionen wie dem septalen Gebiet, dem Nucleus caudatus und dem Gyrus cinguli in Ratten die gleichen Reaktionen hervorruft wie positive Verstärker (Olds, Milner 1954). Diese Untersuchungen lieferten die ersten Hinweise, welche Regionen zum Belohnungssystem gehören könnten.

An Primaten ist zudem die elektrophysiologische Ableitung an Einzelneuronen im lebenden Gehirn möglich. Während die Tiere verschiedene experimentelle Aufgaben erledigen und Belohnung oder Bestrafung erfahren, kann die Aktivität der Neurone erfasst werden (Schultz 2000). Auf diese Weise zeigten Schultz et al. (2000), dass Neurone in verschiedenen neuronalen Strukturen zu unterschiedlichen Zeiten zwischen Beginn der Aufgabe und dem Belohnungserhalt aktiviert werden (siehe Abbildung 1, S. 3). Neurone im orbitofrontalen Cortex (OFC) zeigten Aktivität während der Instruktion, der Erwartung der Belohnung und bei Erhalt des Verstärkers. Die Aktivität im ventralen Striatum (vSTR) korrelierte mit der

Instruktion, der Vorbereitung auf eine Bewegung, dem Bewegungstrigger, der Erwartung und dem Erhalt der Belohnung. Dopaminerge Neurone des Mesencephalon antworteten auf eine unerwartete Belohnung. Wurde die Belohnung durch einen bereits gelernten Stimulus angekündigt, so feuerten sie während der Präsentation dieses Stimulus und veränderten ihre Aktivität bei Erhalt der Belohnung nicht. Blieb die erwartete Belohnung jedoch aus, so zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine verringerte Aktivität der dopaminergen Neurone (Schultz et al. 2000). Diese Befunde zeigen, dass die unterschiedlichen Strukturen des Belohnungssystems ihre Aufgaben zu verschiedenen Zeiten wahrnehmen.

Abbildung 1:

Aktivitätsverhalten von Einzelneuronen im OFC, dem Striatum und dopaminergen Neuronen im experimentellen Ablauf. Die Ergebnisse stammen von elektrophysiologischen Ableitungen an Einzelneuronen in Primaten von Schultz et al. 2000. Abbildung nach Schultz et al. 2000, Abbildung 9 auf Seite 279



Die Befunde von Schultz et al. (2000) unterstützen die Theorie des Vorhersagefehlers („prediction error“). Diese Theorie besagt, dass die Differenz zwischen dem erhaltenen und dem erwarteten Wert einer Belohnung als Anreiz zum Lernen dient. Tritt eine Belohnung unerwartet ein, so ist der Vorhersagefehler positiv. Durch mehrmalige Präsentation des positiven Verstärkers gemeinsam mit einem Stimulus wird dieser zuvor unconditionierte Stimulus zu einem konditionierten (durch klassische Konditionierung). Auf diese Weise wird eine Assoziation zwischen dem Stimulus und der folgenden Belohnung erlernt. Die Aktivität der dopaminergen Neuronen, die bei unerwarteten Belohnungen während

dessen Erhalt auftritt, wird durch die Konditionierung zum Zeitpunkt des Erscheinens des ankündigenden Stimulus hin verschoben (siehe Abbildung 1, S. 3). Erfolgt der Stimulus und die Belohnung wie erlernt, so ist der Vorhersagefehler Null. Bleibt der positive Verstärker nach Erscheinen des belohnungsankündigenden Stimulus jedoch aus, so ist der Vorhersagefehler negativ, was sich in einer verringerten Aktivität zum Zeitpunkt des ausbleibenden Erhalts äußert (siehe Abbildung 1, S. 3). Dies würde nach einer gewissen Zeit zu einer Exstinktion des erlernten Verhaltens führen (McClure et al. 2004). Eine Verarbeitung des Vorhersagefehlers konnte insbesondere in den dopaminergen Neuronen des Mesencephalon und dem vSTR nachgewiesen werden (Schultz et al. 2000; McClure et al. 2004).

Durch verbesserte Geräte und Auswertungssoftware sind auch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wichtige Werkzeuge geworden, um die Struktur und Funktion des Belohnungssystems zu erforschen. Durch die Nichtinvasivität dieser bildgebenden Verfahren sind Untersuchungen an Menschen möglich, die gleichzeitig experimentelle Aufgaben bewältigen können. Durch ereigniskorrelierte fMRT kann die Messung der BOLD-Antwort² in ausgesuchten Phasen erfolgen und die Aktivität der neuronalen Strukturen bestimmten Aspekten der Aufgabe zugeordnet werden. Ein Nachteil der fMRT ist die schlechte räumliche Auflösung im Bereich des OFC, welche durch die Nähe zu den luftgefüllten Sinus bedingt ist. Zudem lässt die ereigniskorrelierte fMRT nur bedingt einen Schluss auf die Funktion der Hirnregion zu, da dies lediglich durch die Zusammenhänge zwischen Aktivität und Versuchsaufbau erfolgt. Außerdem kann die fMRT kleine Neuronenpopulationen nicht erfassen, da die BOLD-Antwort die durchschnittliche metabolische Aktivität einer Hirnregion darstellt (Kringelbach, Rolls 2004). Für genaue funktionelle Untersuchungen sind elektrophysiologische Untersuchungen oder der Einsatz von selektiven Rezeptorblockern unerlässlich.

Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat die Identifizierung des Belohnungssystems wesentlich voran getrieben. Grundsätzliche Einigkeit herrscht über die beteiligten Strukturen, nämlich das Striatum, dopaminerge Neurone des Mesencephalons, den

² BOLD steht für „blood oxygen level dependency“; für Informationen über die fMRT sei auf weiterführende Literatur verwiesen, z.B. Dechent und Frahm 2004

orbitofrontalen Cortex (OFC), den präfrontalen Cortex (PFC), den prämotorischen Cortex, den Parietalcortex, den medialen Temporalcortex, den Globus pallidus, den Thalamus sowie den anterioren Gyrus cinguli und den Hippocampus (Schultz 2000; Haber, Knutson 2009).

Das **Striatum** repräsentiert den erwarteten Wert einer Belohnung (Schultz 2000). Die Aktivität des Nucleus accumbens (NAc) in der Erwartungsphase wurde mit einem positiven Erregungszustand der Probanden in Zusammenhang gebracht. Diese Art von Vorfreude könnte für die Bündelung der Aufmerksamkeit zuständig und somit in der Erwartung und Vorbereitung auf eine Belohnung sinnvoll sein (Walter et al. 2005). Schultz et al., die Einzelneurone in Primaten untersuchten, brachten die Aktivität im vSTR zudem in Verbindung mit der Kontrolle von zielgerichtetem Verhalten. So könnte das vSTR an der Vorbereitung, Einleitung und Durchführung von Bewegungen beteiligt sein, die zum Erhalt der Belohnung nötig sind (Schultz et al. 2000). Andere Studien schreiben dem Striatum die Aufgabe zu, die Höhe einer erhaltenen Belohnung zu kodieren (Knutson et al. 2005).

Die **dopaminergen Neurone** des Mesencephalons verarbeiten die Vorhersage einer Belohnung und den Vorhersagefehler, indem sie die erwartete mit der tatsächlich erhaltenen Belohnung vergleichen. Diese Funktion machen die weiter oben beschriebenen elektrophysiologischen Untersuchungen an Primaten von Schultz et al. (2000) deutlich.

Der **OFC** repräsentiert den relativen Belohnungswert. Elektrophysiologische Untersuchungen an Einzelneuronen im OFC in Primaten zeigen, dass diese Zellen bei solchen Stimuli eine höhere Aktivität zeigen, welche die Belohnung mit dem relativ höheren subjektiven Wert ankündigen. So ergab sich eine höhere Aktivität der Neurone des OFC bei Stimuli, die den Erhalt eines Apfels ankündigten als bei solchen, die den Erhalt von Getreide ankündigten. Bestand die Auswahl jedoch zwischen einem Apfel und Rosinen, so bevorzugten die Affen die süßen Rosinen. Der relative subjektive Wert der Rosinen war höher als der des Apfels. In diesem Fall zeigten die Neurone des OFC eine höhere Aktivität während der Erwartung der Rosinen als während der Erwartung des Apfels (Schultz 2000).

Des Weiteren ist der OFC für die Integration verschiedener sensorischer Informationen zuständig, da er Inputs aus allen fünf Sinnesmodalitäten und viszerale Projektionen erhält. Somit kann er beispielsweise den internen Sättigungszustand abschätzen und mit visuellen und olfaktorischen Nahrungsstimuli vergleichen. Diese Funktion spiegelt sich auch darin wider, dass der im OFC repräsentierte subjektive Wert eines Nahrungsmittels mit zunehmendem Sättigungsgrad abnimmt (Kringelbach 2005). Einige Studien zeigen, dass eine weitere funktionelle Unterteilung des OFC denkbar scheint. So steigt die Aktivität im medialen OFC bei Belohnung und sinkt bei Bestrafung. Die lateralen Anteile des OFC zeigen ein umgekehrtes Antwortverhalten. Dem posterioren OFC wird die Verarbeitung von simplen Stimuli und primären Verstärkern wie Geruch und Geschmack zugeschrieben. Die anterioren Regionen des OFC scheinen auf komplizierte Stimuli und sekundäre Verstärker zu reagieren. Diese Aufteilung in einer anterior-posterioren Achse könnte eine hierarchische Verarbeitung widerspiegeln (Kringelbach, Rolls 2004).

Der **PFC** kann in einen dorsolateralen und einen ventromedialen Teil gegliedert werden. Beide Anteile scheinen an der Anpassung des Verhaltens beteiligt zu sein, um Belohnungen zu erhalten oder negative Auswirkungen zu verhindern (Christakou et al. 2009). Es gibt Hinweise, dass der vmPFC den Wert der Belohnung unabhängig von dessen Art repräsentiert (Chib et al. 2009). Andere Autoren vermuten eine Kodierung der Belohnungswahrscheinlichkeit (Knutson et al. 2005). Der vmPFC scheint bei der Anpassung des Verhaltens gemeinsam mit dem dlPFC besonders für die Entscheidungsfindung und Planung komplexer Strategien zuständig zu sein (Hampton et al. 2006). Durch Modulation der Aktivität im vmPFC trägt der dlPFC zur Selbstkontrolle bei (Hare et al. 2009).

Der **Amygdala** wird die Verarbeitung der Intensität des Verstärkers zugeschrieben, unabhängig davon, ob es sich um einen positiven oder negativen Verstärker handelt. Zudem scheint sie eine Schlüsselrolle bei der Konditionierung durch Angst und abschreckende Stimuli zu spielen. Eine Läsion der Amygdala führt zu fehlendem Angstgefühl. Die Betroffenen handeln oft unvorsichtig, wodurch sie sich selber verletzen oder Mitmenschen schaden (McClure et al. 2004).

Der **anteriore Gyrus cinguli**, welcher als homolog zum rostralen cingulären Motorcortex in Affen angesehen wird, überwacht zielgerichtetes Handeln und dessen Ausgang. Mittels Afferenzen zum Motorcortex und zu Zentren höherer kognitiver Leistungen führt er zur Anpassung des Verhaltens und zum Lernen (Ridderinkhof et al. 2004; Walton et al. 2004). Zudem wird dem ACC eine Funktion beim Vergleich gleichwertiger Möglichkeiten zugeschrieben, was für Entscheidungen in Konfliktsituationen wichtig ist (Haber, Knutson 2009; Ridderinkhof et al. 2004).

Nachdem die grundlegenden Strukturen des Belohnungssystems identifiziert waren, erfolgte eine Spezifizierung der Untersuchungen auf bestimmte Aspekte der Belohnung und die genaue Funktion der Komponenten.

Die Fragestellung dieser Metaanalyse bezieht sich auf mögliche Unterschiede in der Verarbeitung der Belohnung bei Erwartung und bei Erhalt. Von besonderem Interesse sind die Regionen des vSTR und des vmPFC.

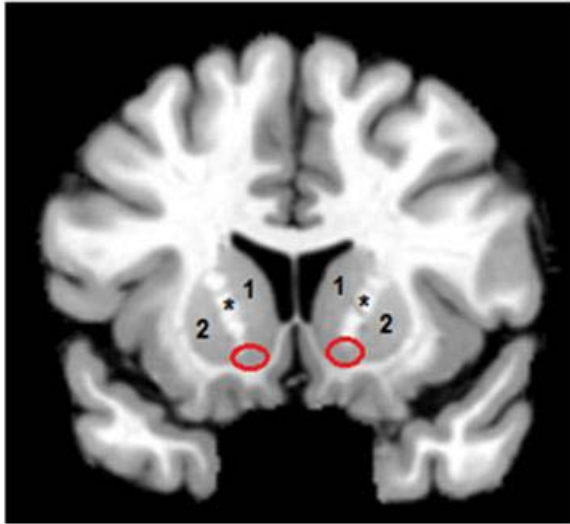
1.2 Anatomische Lage des vSTR und des vmPFC

An dieser Stelle sollen kurz die Lage und die wichtigsten anatomischen Merkmale des vSTR und des vmPFC beschrieben werden.

Das Striatum zählt zu den Basalganglien und besteht aus Ncl. caudatus und Putamen. Diese werden während der Embryonalentwicklung durch die Capsula interna voneinander getrennt. Da sie weiterhin von dünnen Streifen grauer Substanz miteinander verbunden sind, erhielten sie den Name Streifenkörper bzw. Striatum. Als ventrales Striatum wird eine ventromedial gelegene Region des Striatums bezeichnet (siehe Abbildung 2, S. 8). Zu dem vSTR gehören insbesondere der Ncl. accumbens und die Verbindung zwischen dem Putamen und dem Ncl. caudatus ventral der Capsula interna. Eine klare histologische Trennung von dorsalem und ventralem Striatum ist nicht möglich. Daher werden zur Definition der Subregionen meist die spezifischen Afferenzen herangezogen. Das vSTR enthält im Gegensatz zum dSTR Projektionen aus der Amygdala und dem Hippocampus. Neben weiteren Inputs aus Regionen des Belohnungssystems empfängt das vSTR auch Fasern aus dem vmPFC (Haber, Knutson 2009).

Abbildung 2:

Sagittalschnitt durch das MNI-Standardgehirn (Colin27_T1_seg_MNI.nii)³ auf Höhe von y=12; sichtbar sind Schnitte durch das rechte und linke Striatum, der ventromediale Anteil macht das ventrale Striatum aus.



1: Ncl. caudatus

2: Putamen

*: Capsula interna

Rot umkreist ist die Region des vSTR,
in der der Ncl. accumbens liegt.

Der vmPFC liegt dem OFC direkt benachbart und ist funktionell eng mit ihm verbunden (siehe Abbildung 3, S. 9). Daher soll kurz die Anatomie des OFC erläutert werden. Der OFC bildet den am weitesten ventral gelegenen Anteil des Frontalhirns und liegt direkt über den Orbitae. Zum OFC werden die Brodmann-Areale 11, 13, 12 und 47 gezählt (Öngür, Price 2000). Oberhalb der Gyri und Sulci des OFC schließt sich unmittelbar der vmPFC an, der somit zwischen OFC und Gyrus cinguli liegt.

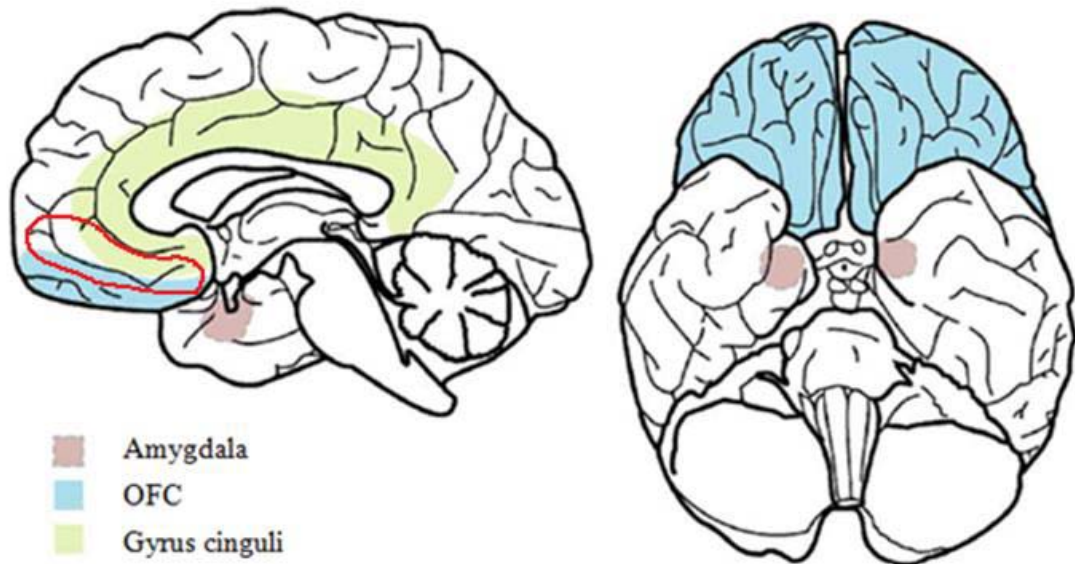
Diese Gebiete sind funktionell miteinander verbunden. Man unterscheidet ein orbitales von einem medialen Netzwerk. Das orbitale Netzwerk beinhaltet insbesondere die Regionen des OFC, welche Inputs von allen Sinnesmodalitäten empfangen. Die unterschiedlichen Projektionen enden in verschiedenen kaudalen und lateralen Bereichen des OFC, wobei die visuellen beispielsweise primär lateral in die BA 12 und 47 gelangen. Innerhalb des orbitalen Netzwerks bestehen zahlreiche Verbindungen zwischen den Regionen (für detailliertere Informationen sei auf Öngür, Price 2000; Krangelbach, Rolls 2004 verwiesen). Die Aufgabe des orbitalen Netzwerks besteht in der Integration der erhaltenen Sinnesinformationen und deren Weitergabe an das mediale Netzwerk. Zum medialen Netzwerk gehören Teile des OFC sowie der vmPFC. Das mediale Netzwerk entsendet unter anderem

³ Siehe auf <http://www.brainmap.org/ale/index.html>

Efferenzen über den Hypothalamus zum motorischen Cortex (Öngür, Price 2000). Somit übernimmt der vmPFC als Teil des medialen Netzwerks eine wichtige Funktion in der Anpassung von Verhalten und dem Lernen von Bewegungen in Abhängigkeit von erfahrenen Sinneseindrücken. Diese Aufgabe ist auch von Interesse bei der Wahrnehmung erhaltener Belohnungen, wie sie während der Ergebnisphase der Metaanalyse stattfinden und der darauf folgenden Anpassung des zielgerichteten Verhaltens, um weitere positive Verstärker zu erhalten.

Abbildung 3:

Links ist eine mediosagittale Ansicht, rechts eine ventrale Ansicht des menschlichen Gehirns dargestellt; der OFC ist blau hinterlegt; im rot umrandeten Gebiet zwischen OFC und Gyrus cinguli liegt der vmPFC; Abbildung modifiziert nach Kringelbach, Rolls 2004, Abbildung 1 Seite 343



1.3 Verarbeitung der Belohnungserwartung und des Belohnungserhalts

Im Folgenden sollen die Ergebnisse solcher Studien dargestellt werden, die die Unterschiede in der Verarbeitung bei Erwartung und Erhalt der Belohnung untersucht haben. Dabei liegt das Augenmerk auf dem vSTR und dem vmPFC.

Knutson et al. (2001 b) untersuchten mittels ereigniskorrelierter fMRT die Gehirnaktivität der Probanden während eines monetary incentive delay (MID) task. Ein Durchgang bestand aus verschiedenen Phasen. Zuerst erschien ein Hinweis auf

dem Bildschirm, welcher dem Probanden andeutete, ob der Durchgang belohnt wurde oder nicht und ob eine Antwort seinerseits erforderlich war. Anschließend erschien ein weißes Quadrat. Der Proband musste möglichst schnell eine Taste drücken. Gelang ihm dies noch während der Präsentation des Quadrates, so wurde seine Leistung belohnt. Andernfalls blieb die Belohnung aus. Die Scans der fMRT wurden nach den Phasen ausgerichtet. Jeweils für die Erwartungsphase und die Ergebnisphase wurde der Kontrast „Belohnung versus keine Belohnung“ betrachtet. Während der Erwartung der Belohnung ergab sich neben der Aktivierung weiterer Strukturen des Belohnungssystems eine signifikante Aktivierung des bilateralen Nucleus accumbens (NAc), einer Subregion des vSTR. Während des Belohnungserhalts zeigten sich unter anderem ein Aktivitätsfokus im vmPFC BA 32/10 (Knutson et al. 2001 b). Diese Studie lässt vermuten, dass das vSTR mit dem NAc eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung der Belohnungserwartung spielt, wohingegen die Aktivität im vmPFC die Verarbeitung des Belohnungserhalts widerspiegelt.

Eine weitere Studie von Knutson et al. aus dem Jahr 2003 zeigt vergleichbare Ergebnisse. Die Probanden unterliefen einen MID-task, während ihre Gehirnaktivität mittels ereigniskorrelierter fMRT aufgezeichnet wurde. Ein Stimulus kündigte den möglichen Gewinn von \$ 5 an, woraufhin die Probanden diese Belohnung erwarteten. Beim Erscheinen eines weiteren Stimulus mussten die Versuchsteilnehmer möglichst schnell eine Taste drücken, um das Geld zu erhalten. In der Ergebnisphase wurden die \$ 5 entweder ausgezahlt oder die Belohnung blieb aus. Die voxelbasierte Analyse verschiedener Kontraste ergab, dass während der Erwartung des Geldgewinns neben weiteren Regionen des Belohnungssystems insbesondere das vSTR aktiviert war. Beim Erhalt der Belohnung zeigte das vSTR keine erhöhte Aktivität. Wenn die Probanden die erwarteten \$ 5 erhielten, so war der mPFC BA 10 und 12 aktiviert. Blieb die erwartete Belohnung aus, so konnte eine verminderte Aktivität im mPFC beobachtet werden (Knutson et al. 2003).

Eine Studie von Knutson und Wimmer aus dem Jahr 2007 unterstützt diese Aufteilung der Belohnungsverarbeitung. Die Autoren nutzen einen MID-task, wobei sie zwischen der Belohnungserwartung (gain prediction) und dem Belohnungsvorhersagefehler (gain prediction error) unterschieden. Belohnungserwartung bedeutet, dass der Proband ein Ergebnis erwartet, welches für

ihn ungewiss ist und somit eine Wahrscheinlichkeit zwischen 0 und 1 besitzt. Der Belohnungsvorhersagefehler geht davon aus, dass das erwartete Ereignis bereits zu einem früheren, als dem erwarteten Zeitpunkt geschehen oder ausgeblieben ist. Für beide Phasen wurde gesondert eine Multivarianzanalyse durchgeführt. Dabei zeigte sich eine maximale Korrelation zwischen Belohnungserwartung und der Aktivität im vSTR. Der Belohnungsvorhersagefehler korrelierte maximal mit der Aktivität im mPFC. Dies traf nur auf die Situation zu, in der die Probanden belohnt wurden. Beim Verlust von Geld zeigte sich keine signifikante Korrelation. Zudem ergab die Multivarianzanalyse, dass die Aktivität im VTA besser mit der Belohnungserwartung korrelierte als mit der Verarbeitung des Ergebnisses (Knutson, Wimmer 2007).

Diese drei Studien, die alle den MID-task und ereigniskorreliertes fMRT nutzten, schreiben dem vSTR eine zentrale Funktion während der Erwartung einer Belohnung zu. Der vmPFC hingegen wird ausschließlich bei Erhalt des positiven Verstärkers aktiviert.

Befunde aus Studien, die ihren Probanden andere Aufgaben stellten, zeigen jedoch, dass der vmPFC nicht allein durch den Erhalt einer Belohnung aktiviert wird. Exemplarisch soll hier die fMRT-Studie von O'Doherty et al. aus dem Jahr 2002 beschrieben werden. Die Ergebnisse dieser Studie lassen erkennen, dass der Frontalcortex eine Aufgabe sowohl während der Erwartung als auch während des Erhalts einer Belohnung hat. Im experimentellen Ablauf kündigte einer von drei visuellen Stimuli am Beginn der Erwartungsphase dem Probanden einen von drei möglichen primären Verstärkern an. Während der Ergebnisphase erhielt der Versuchsteilnehmer passiv über einen Schlauch eine Flüssigkeit in den Mund. Verwendet wurden eine als angenehm empfundene Glukoselösung, eine neutrale Lösung und eine leicht unangenehme Salzlösung. Eine Aktivierung des vSTR zeigte sich nur während der Erwartung des angenehmen Geschmacks, nicht jedoch während dessen Erhalt. Der Frontalcortex zeigte sowohl während der Erwartungsphase als auch bei Erhalt der Glukoselösung eine erhöhte Aktivität. In den beiden Phasen wurden jedoch zwei unterschiedliche Bereiche des Frontalcortex aktiviert, deren Maxima circa 10 mm auseinander lagen. Während der Erwartungsphase zeigte eine Region in der weißen Substanz nahe des Gyrus frontomarginalis mit den MNI-Koordinaten $x=32$, $y=46$ und $z=-6$ Aktivität, während der Ergebnisphase eine Region im OFC BA 12/47 (O'Doherty et al. 2002).

Andere Studien zeigen, dass das vSTR nicht ausschließlich für die Verarbeitung der Erwartung einer Belohnung zuständig ist. Tritt eine Belohnung unvorhergesehen ein, so wird das vSTR auch bei Erhalt des positiven Verstärkers aktiviert (siehe Abbildung 1, S. 3). Dieser Befund fand sich bei den auf Seite 2 und folgender beschriebenen elektrophysiologischen Untersuchungen an Einzelneuronen in Primaten von Schultz et al. (2000). Die gleichen Befunde ergaben die drei im Folgenden beschriebenen fMRT-Studien am Menschen.

Berns et al. (2001) zeigten mittels ereigniskorrelierter fMRT, dass die Reaktionen im vSTR wesentlich davon abhängen, ob eine Belohnung erwartet wird oder nicht. Im ersten Durchgang erhielten die Probanden in festgelegten zeitlichen Abständen abwechselnd passiv Saft und Wasser in ihren Mund. Im zweiten Durchgang wurde das zeitliche Intervall variiert und die Gabe von Saft und Wasser erfolgte randomisiert. Auf diese Weise kam die Art der Belohnung (ob Saft oder Wasser) für die Probanden unvorhergesehen und die Gabe erfolgte zu einem unerwarteten Zeitpunkt. Während des passiven Erhalts der unerwarteten Belohnung zeigte sich eine signifikant höhere Aktivität im vSTR als während der vorhersehbaren Belohnung (Berns et al. 2001).

O'Doherty et al. (2003 b) ließen ihre Probanden in der fMRT Stimulus-Belohnungs-Zusammenhänge lernen. In der Lernphase wurde den Probanden ein unkonditionierter Stimulus präsentiert, auf den eine passive Belohnung mit oral verabreichter Glukoselösung folgte. Dabei zeigte sich nur während der Gabe der süßen Lösung eine Aktivierung im vSTR. Nachdem der Zusammenhang von Stimulus und Belohnung gelernt wurde, wurde das vSTR stets während der Präsentation des nun konditionierten Stimulus aktiviert. Die Aktivierung des vSTR während des Belohnungserhalts blieb aus. Erfolgte nun nach Präsentation des belohnungsankündigenden Stimulus keine Belohnung, so zeigte sich eine verringerte Aktivität im vSTR. Das vSTR verarbeitet folglich den negativen Vorhersagefehler, wenn die erwartete Belohnung ausbleibt, und den positiven Vorhersagefehler, wenn eine unerwartete Belohnung erfolgt (O'Doherty et al. 2003 b). Die Aktivitätsverläufe im vSTR entsprechen denen der dopaminergen Neurone, die in Abbildung 1 auf Seite 3 beschrieben sind.

Breiter et al. (2001) fanden eine Aktivierung des vSTR während des Erhalts einer Belohnung, die ebenfalls durch die Unvorhersehbarkeit erklärbar ist. Breiter et al. ließen ihre Probanden an einem Glücksrad spielen, während ihre Gehirnaktivität in der fMRT erfasst wurde. Verwendet wurden drei Glücksräder mit guter, mittlerer und schlechter Gewinnchance. Der Proband beobachtete während der Erwartungsphase, wie sich das Rad drehte. In der Ergebnisphase blieb das Glücksrad stehen und der Zeiger, der auf einem der drei Sektoren stand, deutete auf die Höhe des Gewinns oder Verlustes. Für den Kontrast „hohe Gewinne versus mittlere Gewinne“ zeigte sich sowohl in der Erwartungs- als auch in der Ergebnisphase eine erhöhte Aktivität im vSTR. Eine Aktivierung des OFC BA 11 erfolgte nur bei Anzeige des erhaltenen Gewinns. Die Aktivierung des vSTR während der Gewinnpräsentation könnte durch die Unvorhersehbarkeit des Gewinns bedingt sein. Durch das Glücksspiel weiß der Proband nicht, ob er etwas gewinnen wird und wie hoch der Gewinn ausfallen wird. Das vom Glücksrad angezeigte Ergebnis kommt für ihn unerwartet. Dennoch befindet sich der Proband während der Rotation des Glücksrades in einer Erwartungshaltung, was die Aktivierung des vSTR vor Erhalt der Belohnung erklärt. Der Versuchsteilnehmer sieht das Glücksrad mit den drei Sektoren und weiß folglich, welche drei Gewinne oder Verluste er in diesem Spiel erhalten kann (Breiter et al. 2001).

Aus den Befunden der hier beschriebenen Studien sollen im folgenden Abschnitt Hypothesen abgeleitet werden.

1.4 Ableitung von Hypothesen aus der Literatur

Alle in Abschnitt 1.3 erläuterten acht Studien schreiben dem vSTR und dem vmPFC eine wichtige Rolle in der Belohnungsverarbeitung zu. Die Literatur ist sich jedoch nicht einig, ob das vSTR für die Verarbeitung der Belohnungserwartung spezifisch ist und somit nur in dieser Phase aktiviert ist. Ebenso ist nicht klar, ob sich die Aktivität des vmPFC insbesondere in der Ergebnisphase zeigt. An dieser Stelle sollen mit Hilfe der Ergebnisse aktueller Studien zwei Hypothesen über das vSTR und den vmPFC aufgestellt werden, die durch die Metaanalyse empirisch geprüft werden sollen.

Knutson et al. (2001 b) fanden eine deutliche Trennung der belohnungsverarbeitenden Strukturen zwischen Erwartungs- und Ergebnisphase. Das vSTR war während der Erwartung einer Belohnung aktiviert, der vmPFC hingegen während des Erhalts (Knutson et al. 2001 b). Diese Aufteilung wird von der Folgestudie aus dem Jahr 2003 bestätigt, wobei während des Erhalts des positiven Verstärkers der mPFC BA 10 und 12 aktiviert war (Knutson et al. 2003). Zum gleichen Ergebnis kamen Knutson und Wimmer 2007. Diese drei Studien verwendeten den MID-task und ereigniskorrelierte fMRT.

Breiter et al. (2001), die ihre Probanden an einem Glücksrad spielen ließen, fanden ebenfalls eine Aktivierung des vSTR während der Erwartung eines Geldgewinns. Allerdings zeigte sich in der fMRT auch eine vermehrte Aktivierung des vSTR beim Belohnungserhalt. Dieser Befund zeigt, dass das vSTR aktiviert wird, wenn eine Belohnung nicht vorhersehbar ist. Die Rolle des vSTR bei der Verarbeitung von unerwarteten positiven Verstärkern oder von positiven und negativen Vorhersagefehlern wird von zwei weiteren fMRT-Studien bestätigt (Berns et al. 2001; O'Doherty et al. 2003 b). Schultz et al. (2000) erzielten die gleichen Ergebnisse bezüglich des vSTR durch elektrophysiologische Untersuchungen an Einzelneuronen in Primaten.

O'Doherty et al. (2002) belohnten ihre Probanden passiv mit Glukoselösung und erfassten die Gehirnaktivität in der fMRT. Diese Studie bestätigt, dass das vSTR für die Verarbeitung der Belohnungserwartung zuständig ist. Eine Aktivierung des vmPFC fand sich jedoch nicht während des Erhalts, sondern während der Erwartung des süßen Geschmacks (O'Doherty et al. 2002).

Einzelzelleableitungen im OFC von Primaten zeigen zudem, dass der OFC auch eine Rolle bei der Belohnungserwartung spielt (siehe Abbildung 1, S. 3) (Schultz et al. 2000).

Diese kurze Zusammenschau der in Abschnitt 1.3 detailliert beschriebenen Studien zeigt, dass die Meinungen bezüglich der Rolle von vSTR und vmPFC weitgehend uneinheitlich sind. Die Metaanalyse der Ergebnisse vieler Studien soll weitere Klarheit über die phasenspezifische Verarbeitung dieser beiden Hirnregionen, die nachfolgend als „a-priori-Regionen“ beschrieben werden, schaffen.

An dieser Stelle sollen zwei Hypothesen aufgestellt werden, die anhand der Ergebnisse der Metaanalyse in Abschnitt 4 empirisch geprüft werden sollen.

1. Das vSTR zeigt eine gesteigerte Aktivität in der Erwartungsphase einer Belohnung.
2. Der vmPFC zeigt eine gesteigerte Aktivität bei Erhalt einer Belohnung.

Es sei darauf hingewiesen, dass sich diese Hypothesen hauptsächlich auf fMRT-Studien am Menschen stützen, bei denen der MID-task verwendet wurde (s.o.).

2. Material und Methoden

2.1 Systematische Literaturrecherche

Die Einleitung gab einen kurzen Überblick über das Belohnungssystem sowie über die Funktion und Anatomie der a-priori-Regionen vSTR und vmPFC. Des Weiteren wurden einige Studien beschrieben, die sich mit der neuronalen Verarbeitung bei Erwartung und bei Erhalt einer Belohnung beschäftigten. Aus den Ergebnissen der erläuterten Literatur wurden zwei Hypothesen abgeleitet.

An dieser Stelle soll das Vorgehen der systematischen Literaturrecherche und der Metaanalyse erläutert werden. Ziel war es, einen gemeinsamen Nenner solcher Studien zu finden, die neuronale Strukturen identifiziert haben, deren Aktivität mit zunehmendem Wert der Belohnung linear ansteigt. Fokussiert wurde die Suche auf Studien mit gesunden Probanden, die mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) untersucht wurden.

Die Literaturrecherche wurde mit der Publikationsdatenbank PubMed⁴ durchgeführt. Die Suche erfolgte ohne weitere Einschränkungen der Suchkriterien mit den Suchbegriffen „reward value AND fmri“ und „reward value AND pet“. Um nur aktuelle Forschungsergebnisse einzubeziehen, wurde der Zeitraum auf Januar 2000 bis März 2010 begrenzt. Unter diesen Bedingungen ergaben sich für „reward value AND fmri“ 161 Ergebnisse, für „reward value AND pet“ sieben Ergebnisse.

⁴ Siehe unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

An diese 168 Studien wurden die im Folgenden erläuterten Ausschlusskriterien angelegt. Da die neuronalen Strukturen des Belohnungssystems bei gesunden Menschen das Ziel der Metaanalyse waren, wurden alle Studien ausgeschlossen, die Tiere oder Einzelneurone untersuchten. Von Studien an Patienten wurden nur solche übernommen, die eine geeignete Kontrollgruppe gesunder Probanden aufwiesen (d.h. gesondert die Daten der Kontrollgruppe darstellten). Aus diesen Gründen waren 30 der 168 Studien nicht relevant. Die Versuchspersonen einer Studie waren Kinder und Jugendliche (May et al. 2004). Die entsprechenden Koordinaten wurden nicht verwendet. Des Weiteren wurden alle Suchergebnisse ausgeschlossen, die sich auf bestimmte Probandengruppen beschränkten wie beispielsweise solche, die Diät hielten. Ebenso wurden Studien ausgeschlossen, bei denen durch äußere Beeinflussung die Verarbeitung der Belohnung möglicherweise verändert wurde. Zu solchen Interventionen zählten das Anpreisen einer Belohnung (Klucharev et al. 2008) und die Gabe von Medikamenten oder Alkoholika. Weitere sieben Artikel waren über die elektronische Fachzeitschriftenbibliothek der Niedersächsischen Staats- und Universitätsbibliothek Göttingen für Studenten nicht frei verfügbar.

Die verbliebenen 113 Studien wurden bezüglich ihrer Kontraste auf Relevanz untersucht. Gesucht wurden Areale mit einem linearen Anstieg der Aktivität oder einer Alles-oder-Nichts-Aktivierung mit zunehmendem Wert der Belohnung. Dieser Wert beziehungsweise die Wertigkeit der Belohnung wird in den Studien üblicherweise als „reward value“, „reward magnitude“ oder „goal value“ bezeichnet. Ein möglicher relevanter Kontrast war eine „große Belohnung versus keine Belohnung“ (Carter et al. 2009).

Small et al. (2001) beispielsweise ließen ihre Probanden stückchenweise Schokolade essen, während sie die neuronale Aktivität mit der PET maßen. Nach dem Verzehr jedes einzelnen Schokoladenstücks gaben die Probanden an, wie lecker sie die Süßigkeit empfunden hatten und ob sie ein weiteres Stück essen wollten. Mit der Menge der verzehrten Schokolade und dem abnehmenden subjektiven Appetit auf Schokolade zeigte sich eine Verringerung der Aktivität in Regionen wie dem Nucleus caudatus, dem orbitofrontalen Cortex, dem Thalamus und Putamen (Small et al. 2001). Die entsprechenden Koordinaten wurden in die Metaanalyse aufgenommen.

Aufgrund irrelevanter Kontraste fanden weitere 68 Studien keine Verwendung in der Metaanalyse. So schieden alle Studien aus, die die Abhängigkeit des subjektiven Belohnungswertes von der Verzögerung des Belohnungserhalts untersuchten (Kable, Glimcher 2010). Dieser Schwerpunkt konnte beispielsweise anhand der Begriffe „temporal discounting“ oder „delayed reward“ identifiziert werden. Ebenso wurden Arbeiten ausgeschlossen, die den Vorhersagefehler („prediction error“) untersuchten, das Verhalten bei risikoreichen Entscheidungen oder einen Entscheidungskonflikt. Auch Studien, die sich auf das Verhalten in der Wirtschaft spezialisierten, wurden nicht einbezogen. Ein Beispiel hierfür ist Pine et al., die die neuronale Aktivität unter dem Gesichtspunkt des Grenznutzens untersuchten (Pine et al. 2009).

Von den 45 Ergebnissen mit relevanten Kontrasten waren vier Studien nicht von Nutzen, da sie lediglich anatomische Strukturen beschrieben, aber keine Koordinaten enthielten (z.B. O'Doherty et al. 2000).

2.2 Aufteilung der relevanten Studien

Die verbliebenen Studien wurden nach drei Phasen aufgeteilt. In dem im Folgenden als Erwartungsphase bezeichneten Zeitabschnitt erwarteten die Probanden eine Belohnung. In der Entscheidungsphase mussten sie eine Entscheidung fällen, die den Ausgang der Belohnung beeinflusste. Die Ergebnisphase ist der Zeitabschnitt, in dem sie die Belohnung erhielten.

In die Analyse flossen nur solche Foki ein, die eine Hyperaktivität bei dem relevanten Kontrast zeigten. Verminderte Aktivitäten blieben unberücksichtigt. Da mit 58 Gehirnfoki aus drei Studien für die Entscheidungsphase weniger als 100 Koordinaten zur Verfügung standen, wurde für diese Phase die Metaanalyse nicht weiter verfolgt.

Insgesamt wurden für die Metaanalyse 622 Foki von 694 Probanden aus 40 Studien verwendet.

Zu der Analyse der Erwartungsphase trugen 17 Studien Koordinaten bei (siehe Tabelle 1, S. 19). Es ergaben sich insgesamt 251 Foki von 314 Probanden. Von den 17 Studien belohnten 15 die Versuchsteilnehmer mit Geld, was in Form von Bargeld,

Gutscheinen oder Bildern von Geldscheinen oder Münzen erfolgen konnte. Eine Studie nutzte Nahrung als Belohnung. In einer Studie wurden die Probanden durch positive Rückmeldung in Form von Bildern lachender Gesichter belohnt. Auch die Art der Aufgabe für die Probanden variierte. In 14 Studien wurden die Probanden aufgefordert, eine Leistung zu erbringen, um ihre Gewinnchance zu erhöhen. Diese Leistung konnte darin bestehen, möglichst schnell eine Taste zu drücken, die einem bestimmten Stimulus zugeordnet war (Abler et al. 2009). Pochon et al. präsentierten den Probanden verschiedene Stimuli, die sie sich merken sollten. In einem späteren Gedächtnistest wurden ihnen erneut Stimuli vorgeführt, mit dem Auftrag jene zu identifizieren, die bereits gezeigt worden waren (Pochon et al. 2002). Die Belohnung durch ein Glücksspiel verwendeten drei Studien. Koeneke et al. (2008) ließen ihre Versuchspersonen an einem Glücksrad mit 50 prozentiger Gewinnwahrscheinlichkeit spielen. Die Geschwindigkeit des Rades konnte zwar beeinflusst werden, die Chance auf einen Gewinn jedoch nicht (Koeneke et al. 2008).

Zu der Analyse der Ergebnisphase trugen 30 Studien Koordinaten bei (siehe Tabelle 2, S. 20f). Insgesamt wurden 371 Foki von 528 Probanden verwendet. Auch diese Studien nutzten verschiedene Aufgaben und Belohnungen. In 18 Studien wurden die Versuchsteilnehmer mit Geld belohnt, in acht Studien mit Nahrung und in vier Studien mit der Präsentation von attraktiven Gesichtern. Des Weiteren verwendeten drei Studien positive Rückmeldungen als Belohnung. Dies bedeutet, dass den Probanden auf dem Bildschirm ermutigende Aussagen wie „Gut gemacht!“ oder Fotografien lachender Gesichter präsentiert wurden (Rademacher et al. 2010). Zwölf Studien belohnten die Probanden leistungsabhängig. Bei elf Studien erfolgte eine passive Belohnung, bei der keine Handlung von Seiten der Teilnehmer erforderlich war. Lediglich zur Sicherung der Aufmerksamkeit wurde teilweise ein Tastendruck verlangt. Einen Versuchsaufbau nach Art eines Glücksspieles hatten acht Studien. Bei Delgado et al. beispielsweise mussten die Probanden raten, ob der Zahlenwert einer verdeckt präsentierten Zahl größer oder kleiner als fünf ist. Bei einer richtigen Vermutung erhielten sie 1\$, bei einer falschen verloren sie 0,50 \$. Im Falle des Zahlenwertes fünf erfolgte weder eine Bestrafung noch Belohnung (Delgado et al. 2000).

2. Material und Methoden

Tabelle 1: Studien, deren Koordinaten in die Metaanalyse der Erwartungsphase eingingen; geordnet nach der experimentellen Aufgabe

Studie	Anzahl der Probanden	Anzahl der Foki	Belohnungsart ¹
Leistungsabhängige Belohnung²			
Abler et al. 2009	15	5	Geld
Adcock et al. 2006	12	17	Geld
Carter et al. 2009	20	20	Geld
Cohen et al. 2005	17	14	Geld
Crosson et al. 2009	16	9	Geld
Kirsch et al. 2003	27	43	Geld
Knutson et al. 2001a	8	22	Geld
Knutson et al. 2003	12	10	Geld
Knutson et al. 2005	14	17	Geld
Pochon et al. 2002	6	11	Geld
Rademacher et al. 2010	28	26	Geld oder positive Rückmeldung ³
Schott et al. 2007	18	2	Geld
Spreckelmeyer et al. 2009	32	17	Geld
Tobler et al. 2007	16	4	Geld
Belohnung durch Glücksspiel⁴			
Breiter et al. 2001	12	8	Geld
Koeneke et al. 2008	19	20	Nahrung
Yacubian et al. 2006	42	6	Geld

¹ Die Belohnung Geld umfasst hier die finanzielle Barauszahlung oder in Form von Gutscheinen, sowie die Präsentation von Bildern von Münz- und Scheingeld.

Die Belohnung in Form von Nahrung erfolgte durch Gewinn von Schokoladentafeln, durch orale Gabe von Glukoselösung oder Schokoladenstücken, sowie durch Präsentation von Nahrungsbildern.

² Leistungsabhängige Belohnung fasst alle Aufgaben zusammen, bei denen die Probanden aktiv mitarbeiten mussten, um eine Belohnung zu erhalten. Beispielsweise sollen sie bei bestimmten präsentierten Stimuli eine entsprechende Taste möglichst schnell drücken. Zu diesem Aufgabentyp zählen auch Gedächtnistests, bei denen präsentierte Stimuli wiedererkannt werden mussten.

³ Rademacher et al. belohnten ihre Probanden mit der Präsentation von Bildern mit Geld oder von Bildern mit lächelnden bis lachenden Gesichtern, die als positive Rückmeldung dienten. Durch Geldbelohnung ergaben sich 19 Foki, durch Belohnung mittels positiver Rückmeldung ergaben sich 7 Foki.

⁴ Glücksspiel fasst Aufgaben zusammen, bei denen die Belohnung mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erfolgte, ohne dass eine Einflussnahme möglich war. Verwendet wurden beispielsweise ein Glücksrad mit 50%iger Gewinnchance und ein Kartenspiel, bei dem die Probanden Geld auf verdeckte Karten setzten und die Belohnung sich nach dem Wert der Karte richtete.

2. Material und Methoden

Tabelle 2: Studien, deren Koordinaten in die Metaanalyse der Ergebnisphase eingingen; geordnet nach der experimentellen Aufgabe

Studie	Anzahl der Probanden	Anzahl der Foki	Belohnungsart ¹
Leistungsabhängige Belohnung²			
Christakou et al. 2009	19	10	Geld
Cohen et al. 2005	17	25	Geld
Elliott et al. 2003	12	11	Geld
Elliott et al. 2004	12	4	Geld
Fujiwara et al. 2009	17	18	Geld
Huettel 2006	12	18	Geld
Kim et al. 2006	16	1	Geld
Knutson et al. 2003	12	4	Geld
O'Doherty et al. 2003 c	15	7	Geld
Rademacher et al. 2010	28	22	Geld oder positive Rückmeldung ³
Schott et al. 2007	18	1	Geld
Van den Bos et al. 2007	19	5	Nahrung und positive Rückmeldung
Belohnung durch Glücksspiel⁴			
Breiter et al. 2001	12	4	Geld
Cox et al. 2005	22	28	Geld
De Greck et al. 2008	15	20	Positive Rückmeldung
Delgado et al. 2000	9	17	Geld

¹ Die Belohnung Geld umfasst hier die finanzielle Barauszahlung oder in Form von Gutscheinen, sowie die Präsentation von Bildern von Münz- und Scheingeld. Die Belohnung in Form von Nahrung erfolgte durch Gewinn von Schokoladentafeln, durch orale Gebe von Glukoselösung oder Schokoladenstücken, sowie durch Präsentation von Nahrungsbildern. Bilder schöner Gesichter bedeutet, dass den Probanden Fotografien gezeigt wurden, die zuvor durch eine Kontrollgruppe als attraktiv eingestuft wurden. Die Belohnung in Form von positiver Rückmeldung konnte durch eine Aussage wie „Gut gemacht!“ erfolgen oder durch Präsentation lächelnder bis lachender Gesichter.

² Leistungsabhängige Belohnung fasst alle Aufgaben zusammen, bei denen die Probanden aktiv mitarbeiten mussten, um eine Belohnung zu erhalten. Beispielsweise sollen sie bei bestimmten präsentierten Stimuli eine entsprechende Taste möglichst schnell drücken. Zu diesem Aufgabentyp zählen auch solche, bei denen die Probanden versuchen sollten die Gewinnwahrscheinlichkeiten der Stimuli zu ergründen, um ihren Gewinn zu maximieren.

³ Rademacher et al. belohnten ihre Probanden mit der Präsentation von Bildern mit Geld oder von Bildern mit lächelnden bis lachenden Gesichtern, die als positive Rückmeldung dienten. Durch Geldbelohnung ergaben sich 6 Foki, durch Belohnung mittels positiver Rückmeldung ergaben sich 16 Foki.

⁴ Glücksspiel fasst Aufgaben zusammen, bei denen die Belohnung mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erfolgte, ohne dass eine Einflussnahme möglich war. Verwendet wurden beispielsweise ein Glücksrad oder ein Kartenspiel, bei dem die Probanden zwischen verdeckten Karten wählen mussten, um möglichst große Gewinne zu erzielen.

2. Material und Methoden

Fortsetzung Tabelle 2: Studien, deren Koordinaten in die Metaanalyse der Ergebnisphase eingingen; geordnet nach experimenteller Aufgabe

Fortsetzung Belohnung durch Glücksspiel⁴			
Hariri et al. 2006	45	2	Geld
Koeneke et al. 2008	19	38	Nahrung
Nieuwenhuis et al. 2005	14	10	Geld
Yacubian et al. 2006	42	4	Geld
Passive Belohnung⁵			
Aharon et al. 2001	6	11	Bilder schöner Gesichter
Bray, O'Doherty 2007	25	6	Bilder schöner Gesichter
De Araujo et al. 2003	11	2	Nahrung
Killgore et al. 2003	13	18	Nahrung
Kringelbach et al. 2003	9	1	Nahrung
O'Doherty et al. 2003 a	25	5	Bilder schöner Gesichter
O'Doherty et al. 2003 c	15	4	Geld
Rothmund et al. 2007	13	1	Nahrung
Schienle et al. 2009	19	12	Nahrung
Small et al. 2001	9	18	Nahrung
Smith et al. 2010	23	44	Geld oder Bilder schöner Gesichter ⁶

¹ Die Belohnung Geld umfasst hier die finanzielle Barauszahlung oder in Form von Gutscheinen, sowie die Präsentation von Bildern von Münz- und Scheingeld. Die Belohnung in Form von Nahrung erfolgte durch Gewinn von Schokoladentafeln, durch orale Gabe von Glukoselösung oder Schokoladenstücken, sowie durch Präsentation von Nahrungsbildern. Bilder schöner Gesichter bedeutet, dass den Probanden Fotografien gezeigt wurden, die zuvor durch eine Kontrollgruppe als attraktiv eingestuft wurden. Die Belohnung in Form von positiver Rückmeldung konnte durch eine Aussage wie „Gut gemacht!“ erfolgen oder durch Präsentation lächelnder bis lachender Gesichter.

⁴ Glücksspiel fasst Aufgaben zusammen, bei denen die Belohnung mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erfolgte, ohne dass eine Einflussnahme möglich war. Verwendet wurden beispielsweise ein Glücksrad oder ein Kartenspiel, bei dem die Probanden zwischen verdeckten Karten wählen mussten, um möglichst große Gewinne zu erzielen.

⁵ Passive Belohnung fasst solche Aufgaben zusammen, bei denen die Probanden belohnt wurden, ohne dass eine Handlung ihrerseits erforderlich war.

⁶ Smith et al. belohnten ihre Probanden durch Geld, wobei sich 15 Foki ergaben, oder durch die Präsentation von Bildern schöner Gesichter, wobei sich 29 Foki ergaben.

2.3 Vorgehen der Metaanalyse

Die Metaanalyse wurde als „activation likelihood estimation“ (ALE) mit der GingerALE Software 2.0.4 durchgeführt (Laird et al. 2005; Eickhoff et al. 2009; Turkeltaub et al. 2002). Mit Hilfe der voxelbasierten Analyse dieser Software ist es möglich, die Überlappungen der Koordinaten zu ermitteln, die aus verschiedenen Studien gesammelt wurden. Das Ergebnis der ALE-Metaanalyse ist eine statistische Karte des gesamten Gehirns. Das Zentrum eines jeden Aktivitätsclusters entspricht dem Zentrum einer Gauß'schen Normalverteilung. Das Zentrum des Clusters besitzt die höchste Signifikanz und somit den höchsten ALE-Wert.

Für die Metaanalyse wurden die MNI-Koordinaten der relevanten Studien getrennt nach Erwartungs- und Ergebnisphase zusammengetragen. Foki, die in Talairach-Koordinaten angegeben waren, wurden mit Hilfe der Lancaster-Transformation (icbm2tal) in der GingerALE Software in MNI-Koordinaten konvertiert (Lancaster et al. 2007). Die gesammelten Koordinaten wurden als Textdateien getrennt nach Phasen in die Software eingespeist. Foki, die laut Software außerhalb des Gehirns lagen, wurden auf ihre Korrektheit überprüft und gegebenenfalls von der Analyse ausgeschlossen. Bei der gewählten Einstellung „mask-size more conservative“ traf dies auf drei Foki der Erwartungsphase und 21 Foki der Ergebnisphase zu. Diese Foki sind in Tabelle 1 auf Seite 19 und Tabelle 2 auf Seite 20f nicht enthalten.

Die ALE-Metaanalyse lief in drei Schritten ab. Zuerst wurde für jeden Voxel des Gehirns der ALE-Wert ermittelt und die Nullverteilung festgelegt. Der FWHM-Wert (full width at half maximum) wurde empirisch bestimmt (siehe Eickhoff et al. 2009). Die im ersten Schritt ermittelten p-Werte wurden verwendet, um im zweiten Schritt den Grenzwert für die ALE-Karte zu ermitteln. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 und die minimale Clustergröße auf 200 mm³ festgelegt. Um bei großen Clustern mehrere Maxima erkennen zu können, wurde die Einstellung „all extrema“ gewählt, welche auch Submaxima dokumentiert. Als letztes wurde die Clusteranalyse durchgeführt. Mit Hilfe der Mango Software 2.3.2.⁵ wurden die erzeugten

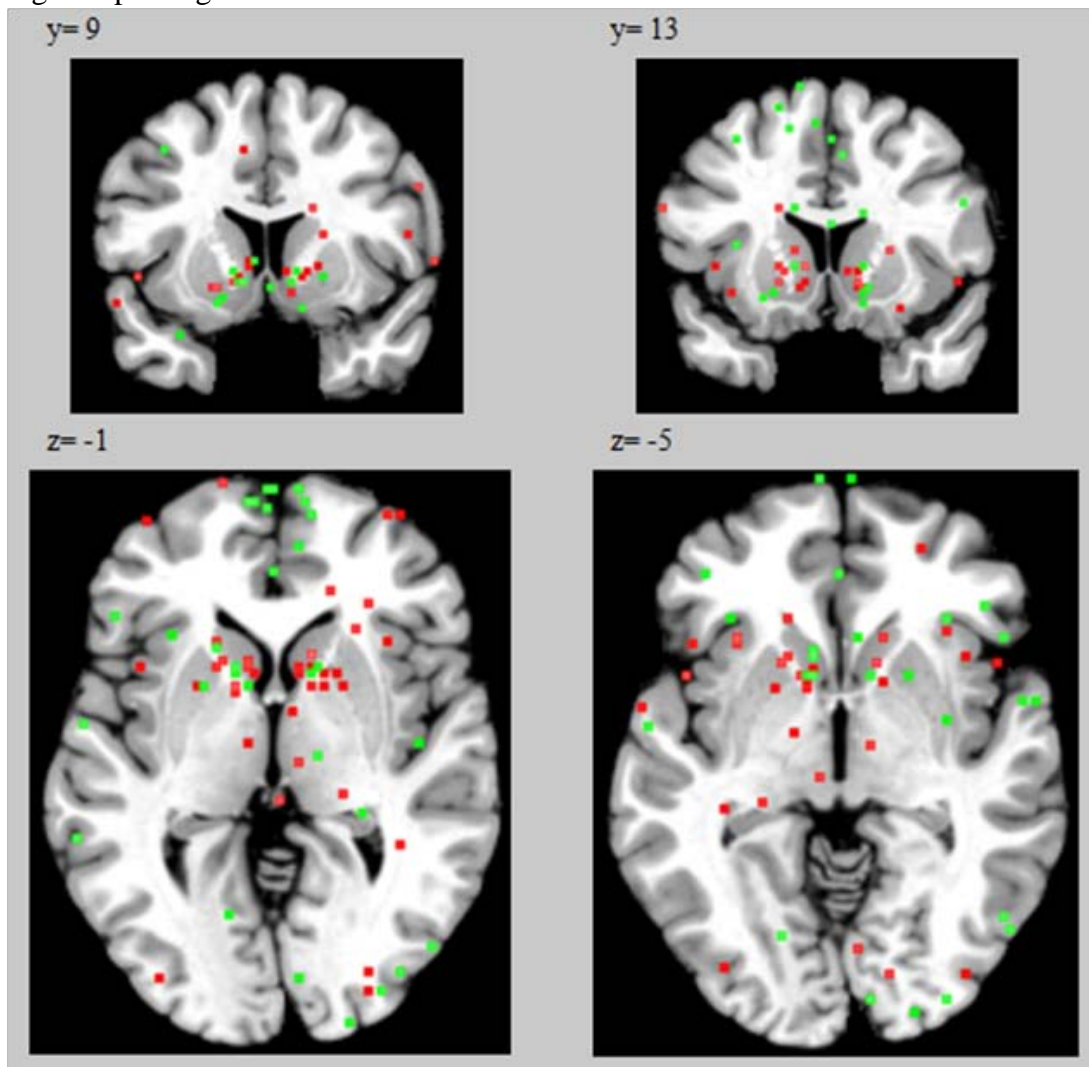
⁵ Die Mango Software kann auf <http://ric.uthscsa.edu/mango/> heruntergeladen werden; sie wurde von Jack L. Lancaster, Ph.D. und Michael J. Martinez entwickelt

Gehirnkarten auf einem MNI-Standardgehirn ([Colin27_T1_seg_MNI.nii](#))⁶ visualisiert (Laird et al. 2005).

Des Weiteren wurde mit Hilfe der Funktion „Export Foki Image“ in GingerALE die Verteilung der eingespeisten Einzelfoki auf dem MNI-Standardgehirn sichtbar gemacht (siehe Abbildung 4, S. 23 und Abbildung 5, S. 24).

Abbildung 4:

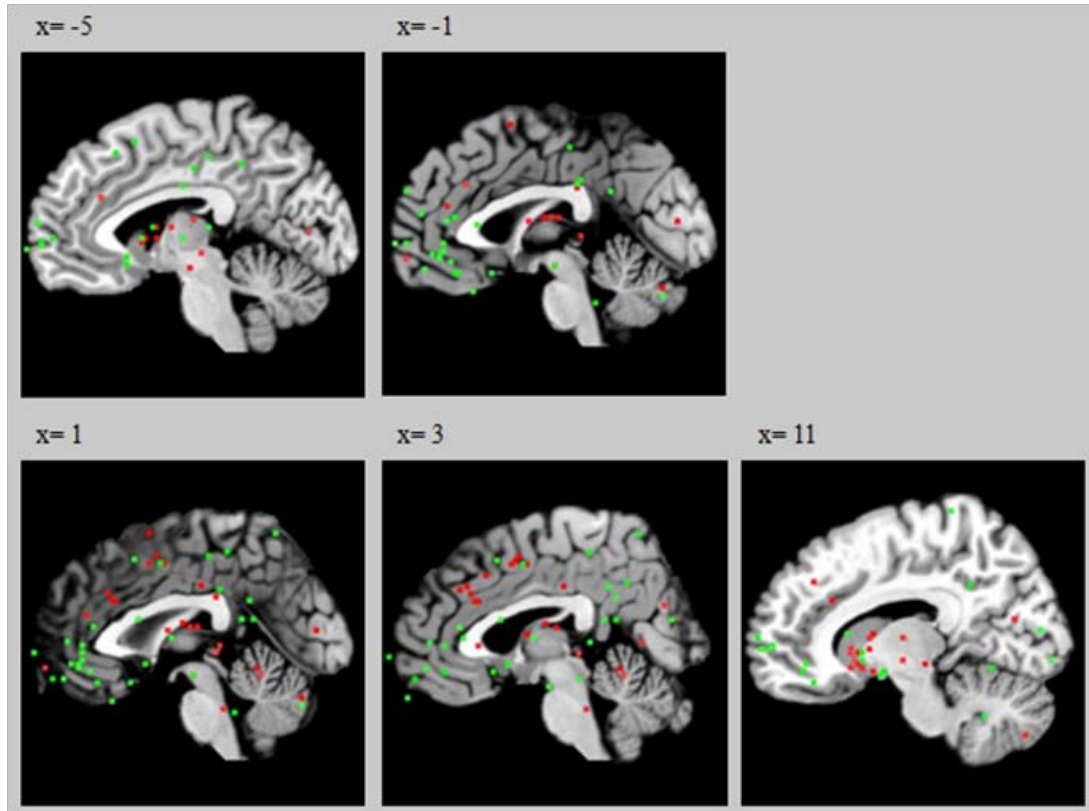
Verteilung der Einzelfoki im Bereich des ventralen Striatums auf Frontal- und Horizontalschnitten des MNI-Standardgehirns; angegeben sind die y- und z-Koordinate der Schnittebene; Foki der Erwartungsphase sind rot dargestellt, Foki der Ergebnisphase grün



⁶ Siehe auf <http://www.brainmap.org/ale/index.html>

Abbildung 5:

Verteilung der Einzelfoki im Bereich des vmPFC in Sagittalschnitten des MNI-Standardgehirns; angegeben ist jeweils die x-Koordinate der Schnittebene; Foki der Erwartungsphase sind rot dargestellt, Foki der Ergebnisphase grün.



2.4 Metaanalyse ohne Studien mit Verwendung einer „region of interest“

Von den 251 Foki der Erwartungsphase stammten 46 Foki aus Studien, die eine „region of interest“ (ROI) verwendet hatten. Bei der Ergebnisphase traf dies auf 81 der 371 Foki zu. Um eine mögliche Verfälschung der Analysedaten durch den Anteil an ROI-Studien zu verhindern, wurde zusätzlich eine separate Metaanalyse der Foki ohne ROI-Studien durchgeführt.

3. Darstellung der Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der ALE-Metaanalyse der Erwartungsphase

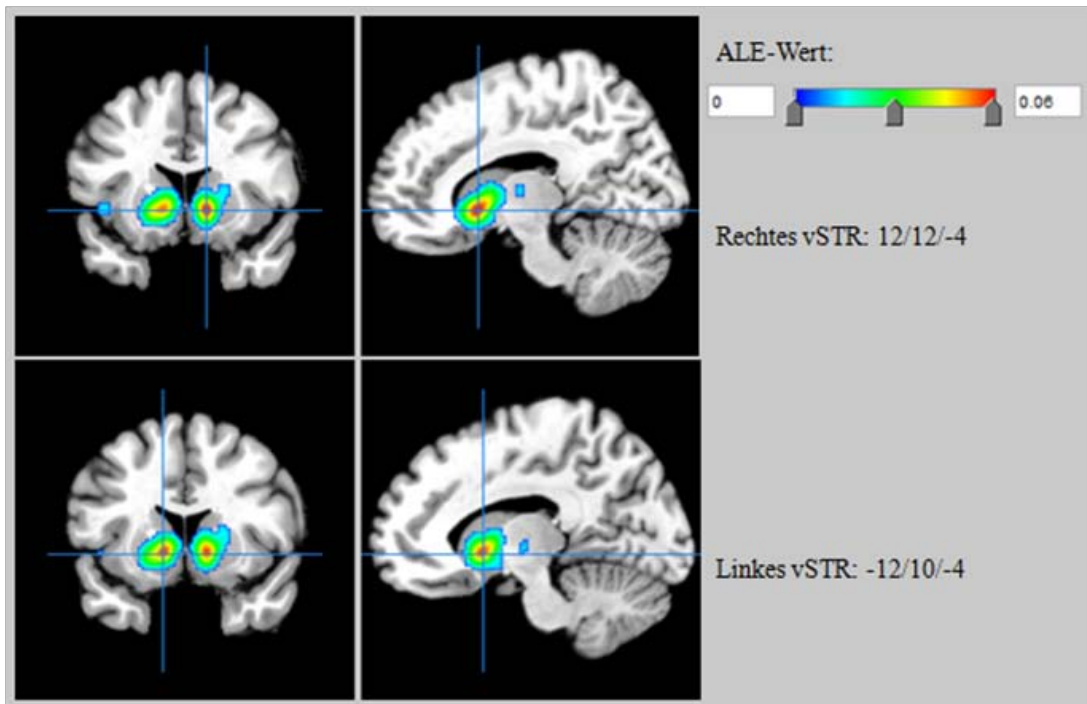
Die ALE-Metaanalyse der Erwartungsphase ergab sieben Cluster, die das Signifikanzniveau erreichten (siehe Tabelle 3, S. 27). Jeder Cluster kann auch mehrere Maxima besitzen. Von besonderem Interesse sind die a-priori-Regionen des ventralen Striatums (vSTR) und des ventromedialen präfrontalen Cortex (vmPFC), die im ersten Teil der Tabelle gesondert aufgelistet werden.

Bei der Metaanalyse der Erwartungsphase wurden die beiden Maxima mit den höchsten ALE-Werten im linken und rechten vSTR gefunden. Diese Maxima gehörten zum größten Cluster mit einer Clustergröße von 17024 mm³ (siehe Abbildung 6, S. 26). Auch zwei Maxima des rechten und ein Maximum des linken Thalamus lagen in diesem Cluster. Im Bereich des rechten oder linken vmPFC ergaben sich keine signifikanten Cluster.

Des Weiteren ergab sich ein Cluster mit einer Größe von 1088 mm³ im Bereich der linken Insula. Zu diesem Aktivitätsbereich trugen vier Foki aus vier Studien bei. Ein Cluster von 552 mm³ Größe wurde im Mesencephalon deutlich. Dieser Cluster besaß je ein Maximum im VTA und in der Substantia nigra.

Abbildung 6:

Cluster der Erwartungsphase im Bereich des rechten und linken ventralen Striatums



Weitere Resultate der Metaanalyse der Erwartungsphase waren Cluster mit jeweils einem Maximum im rechten Sulcus cinguli, in der rechten Insula, im rechten prä-supplementär-motorischen Areal (prä-SMA) und im linken Okzipitallappen (siehe Tabelle 3, S. 27; Anhang Auflistung 1, S. 53 und Abbildung 1, S. 56f).

3. Darstellung der Ergebnisse

Tabelle 3: Ergebnisse der ALE-Metaanalyse der Erwartungsphase¹

	Beitrag zum Cluster Foki/Studien ²	MNI- Koordinaten			ALE-Wert	Cluster- größe (mm ³)
		x	y	z		
A-priori-Regionen						
R vSTR	73/15	12	12	-4	0,060	17024
L vSTR	“	-12	10	-4	0,056	“
R vmPFC ³	-	-	-	-	-	-
L vmPFC ³	-	-	-	-	-	-
Weitere Regionen						
R Thalamus ⁴		0	-16	12	0,028	
R Thalamus ⁴		16	-10	4	0,016	
L Thalamus ⁴		-10	-14	0	0,017	
R Sulcus cinguli, BA 32	7/5	2	28	30	0,024	1416
R Insula	5/4	36	20	0	0,024	1088
L Insula	4/4	-32	20	-6	0,024	1088
L Insula, BA 13	“	-42	16	-6	0,015	“
R prä-SMA, BA 6	4/3	2	4	48	0,019	384
L Okzipitallappen, BA 17	2/1	-22	-88	12	0,017	288
R VTA	5/4	4	-18	-14	0,016	552
L Substantia nigra	“	-6	-16	-12	0,014	“

¹ Cluster waren signifikant bei einer Schwelle von $p < 0,05$, FDR-korrigiert, und einer Clustergröße von mindestens 200 mm³.

² Beitrag zum Cluster gibt die Anzahl der Foki und die Anzahl der Studien an, die zu dem Cluster beigetragen haben. Eine genaue Auflistung der Foki mit Studienzuordnung befindet sich im Anhang Auflistung 1.

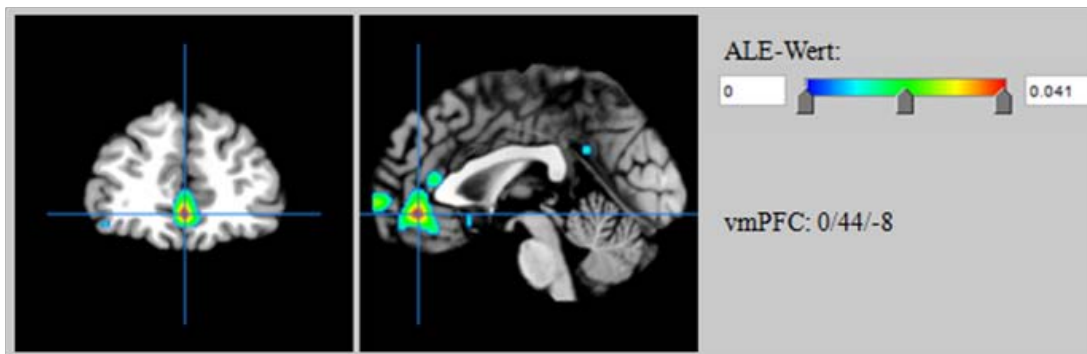
³ Für den linken und rechten vmPFC ergaben sich bei der Metaanalyse der Erwartungsphase keine signifikanten Cluster.

⁴ Die Maxima des rechten und linken Thalamus gehören zum ersten Cluster mit einer Größe von 17024 mm³ mit 73 Foki aus 15 Studien. Zu diesem Cluster gehören auch das linke und rechte vSTR.

3.2 Ergebnisse der ALE-Metaanalyse der Ergebnisphase

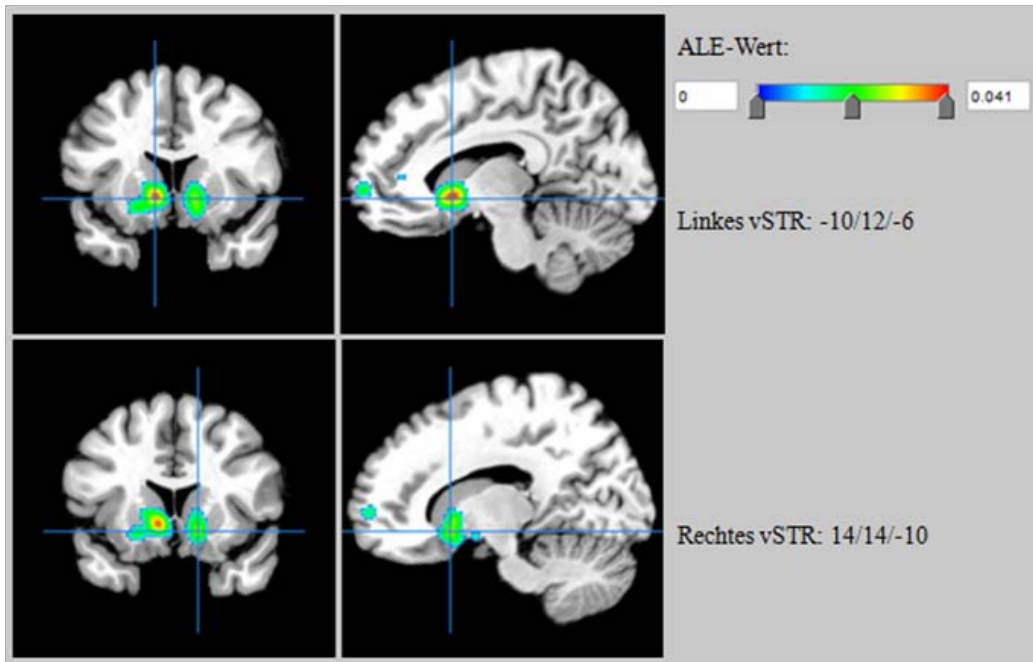
Die Metaanalyse der Ergebnisphase erbrachte zwölf Cluster (siehe Tabelle 4, S. 30). In beiden a-priori-Regionen waren Maxima zu finden. Den höchsten ALE-Wert mit 0,041 wies ein Fokus im vmPFC auf. Die Größe des entsprechenden Clusters betrug 3128 mm^3 . An diesem symmetrischen Cluster waren beide Hemisphären beteiligt, da sich eine konkordante Aktivierung sowohl des rechten als auch des linken vmPFC fand (siehe Abbildung 7, S. 28).

Abbildung 7: Cluster der Ergebnisphase im Bereich des ventromedialen PFC



Das Maximum im linken vSTR besaß mit 0,039 den zweithöchsten Signifikanzwert. Gemeinsam mit einem Maximum in der linken Amygdala bildet es den größten Cluster der Ergebnisphase mit einer Größe von 5320 mm^3 . Im rechten vSTR lag das Zentrum des mit 1864 mm^3 drittgrößten Clusters (siehe Abbildung 8, S. 29).

Abbildung 8: Cluster der Ergebnisphase im Bereich des rechten und linken vSTR



Des Weiteren fand sich eine Region vermehrter Aktivität mit Maxima im rechten und linken anteromedialen präfrontalen Cortex, mit einer Clustergröße von 2472 mm³. Außerdem zeigten sich Cluster mit jeweils einem Maximum in der rechten Amygdala, im rechten OFC BA 47, im rechten Gyrus occipitalis medialis, dem rechten posterioren Gyrus cinguli, dem anterioren Gyrus cinguli BA 24, dem linken Hippocampus sowie dem linken medialen orbitalen Sulcus (siehe Tabelle 4, S. 30; Anhang Auflistung 2, S. 54f und Abbildung 2, S. 58f).

3. Darstellung der Ergebnisse

Tabelle 4: Ergebnisse der ALE-Metaanalyse der Ergebnisphase¹

	Beitrag zum Cluster Foki/Studien ²	MNI-Koordinaten			ALE-Wert	Clustergröße (mm ³)
		x	y	z		
A-priori-Regionen						
L vSTR	23/15	-10	12	-6	0,039	5320
R vSTR	8/7	14	14	-10	0,026	1864
vmPFC	14/7	0	44	-8	0,041	3128
Weitere Regionen						
L amPFC, BA 10	14/7	-4	64	-2	0,033	2472
R amPFC, BA 10	„	10	64	0	0,022	“
L Amygdala ³		-20	-2	-18	0,028	
R Amygdala	4/4	22	-6	-18	0,019	856
R Gyrus orbitalis posterior, BA 47	4/2	28	26	-20	0,025	600
L medialer orbitaler Sulcus	5/4	-20	38	-18	0,019	560
R Gyrus occipitalis medialis, BA 19	5/3	40	-82	6	0,021	672
R Gyrus occipitalis medialis, BA 19	2/1	50	-76	-2	0,020	232
R posteriorer Gyrus cinguli, BA 31	4/4	4	-50	28	0,020	680
Anteriorer Gyrus cinguli, BA 24	3/2	0	36	10	0,018	376
L Hippocampus	3/3	-34	-12	-22	0,020	312

¹ Cluster waren signifikant bei einer Schwelle von $p < 0,05$, FDR-korrigiert, und einer Clustergröße von mindestens 200 mm³.

² Beitrag zum Cluster gibt die Anzahl der Foki an, die zu dem Cluster beigetragen haben. Eine genaue Auflistung der Foki mit Studienzuordnung befindet sich im Anhang Auflistung 2.

³ Diese Maxima gehören zu dem Cluster der Größe 5232 mm³ mit 23 Foki aus 15 Studien. Zu diesem Cluster gehört auch das linke vSTR.

3.3 Vergleich der Ergebnisse der Erwartungs- und Ergebnisphase

Bereits vor der Metaanalyse der beiden Phasen war eine Häufung der Einzelfoki im Bereich des bilateralen vSTR sichtbar (siehe Abbildung 4, S. 23).

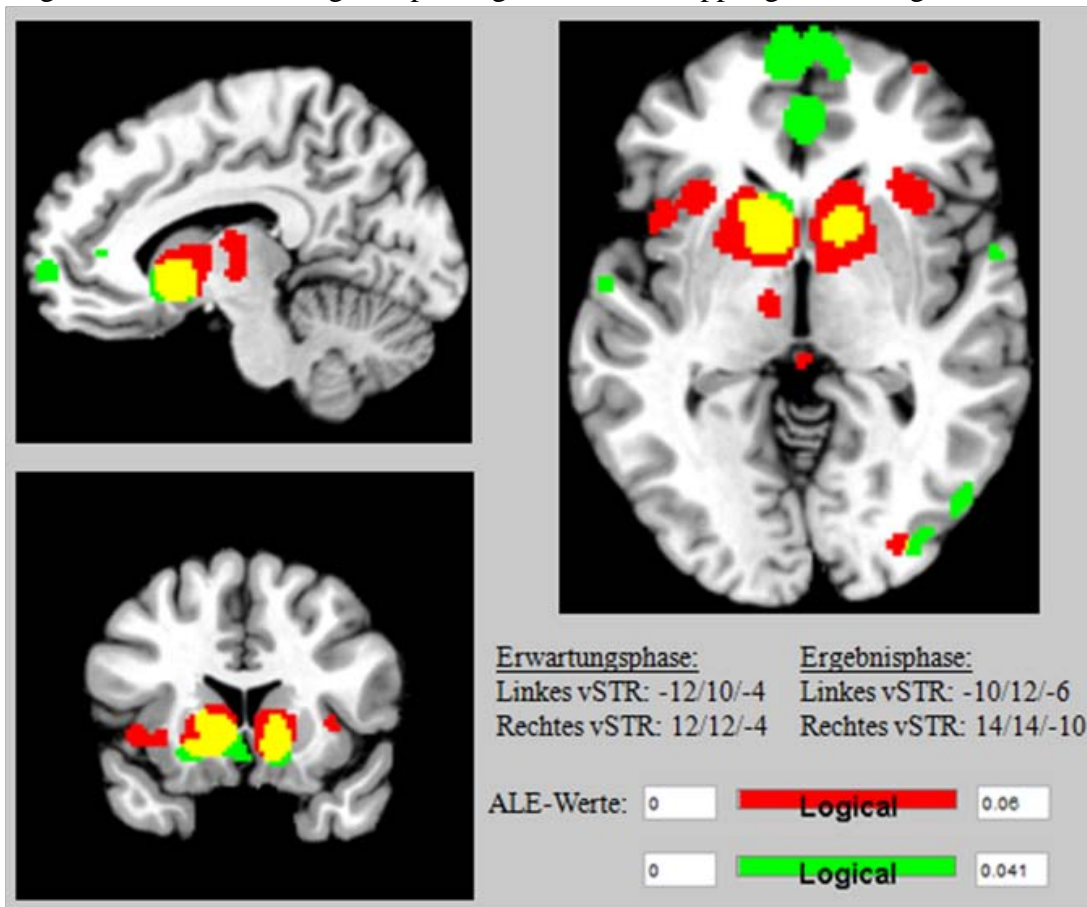
Da mit der verwendeten Version der GingerALE-Software keine vergleichende Metaanalyse durchgeführt werden kann, beruht der folgende Vergleich lediglich auf der Beschreibung der Unterschiede und Übereinstimmungen der Ergebnisse der beiden separaten Analysen.

Die ALE-Metaanalyse ergab in beiden Phasen Cluster im vSTR. Sowohl in der Erwartungs- als auch in der Ergebnisphase wurden Maxima im linken und rechten vSTR gefunden. Der Fokus im rechten vSTR der Erwartungsphase wies mit 0,060 den höchsten ALE-Wert auf, das Maximum im linken vSTR mit 0,056 den zweithöchsten ALE-Wert. Die Cluster im vSTR der beiden Phasen überlappten sich, waren aber nicht vollständig deckungsgleich (siehe Abbildung 9, S. 32). Ein möglicher Grund hierfür ist, dass zu den Clustern unterschiedlich viele Foki beitrugen. Die Maxima des linken und rechten vSTR der Erwartungsphase gehörten zu einem Cluster von 17024 mm³ Größe, in den 73 Foki aus 15 Studien eingingen. Zu den beiden Clustern der Ergebnisphase trugen weniger Foki bei. Der Cluster mit seinem Maximum im linken vSTR ergab sich aus 23 Foki aus 15 Studien, der Cluster mit seinem Maximum im rechten vSTR aus 8 Foki aus 7 Studien. Obwohl die Cluster der beiden Phasen nicht deckungsgleich waren, wiesen ihre Maxima eine starke räumliche Nähe auf.

In der a-priori-Region des vmPFC befand sich nur nach der Metaanalyse der Ergebnisphase ein signifikanter Cluster (siehe Tabelle 4, S. 30).

Abbildung 9:

Überlappung der Cluster der Erwartungs- und Ergebnisphase im Bereich des vSTR auf Schnitten des MNI-Standardgehirns; Cluster der Erwartungsphase sind rot dargestellt, Cluster der Ergebnisphase grün, die Überlappungsbereiche gelb



Außer der Übereinstimmung im vSTR wurden in Erwartungs- und Ergebnisphase unterschiedliche neuronale Strukturen aktiviert (siehe Tabelle 3, S. 27 und Tabelle 4, S. 30). Die Erwartungsphase wies Maxima im bilateralen Thalamus, der bilateralen Insula, dem Mesencephalon und dem rechten prä-supplementär-motorischen Areal auf. Aktivität im Okzipitallappen zeigte sich in beiden Phasen, wobei in der Erwartungsphase der linke Okzipitallappen im Bereich des Brodmann-Areals (BA) 17 das Maximum darstellte, in der Ergebnisphase hingegen der rechte Gyrus occipitalis medialis im Bereich des Brodmann-Areals 19. Die weiteren Maxima der Ergebnisphase lagen in der bilateralen Amygdala, dem bilateralen amPFC BA 10, dem rechten posterioren Gyrus cinguli, dem anterioren Gyrus cinguli, dem rechten OFC, dem linken Hippocampus und dem linken medialen orbitalen Sulcus.

3.4 Ergebnisse der ALE-Metaanalyse der Foki aus Studien ohne Verwendung einer „region of interest“

Die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien, die nach Aktivierungen im gesamten Gehirn gesucht und sich nicht auf bestimmte „regions of interest“ beschränkt haben, die a priori festgelegt wurden, stimmten größtenteils mit den Ergebnissen der Metaanalyse aller Studien überein, die in Abschnitt 3.1 bis 3.3 beschrieben wurden (siehe Tabelle 3, S. 27 und Tabelle 4, S. 30). Die Maxima mit den höchsten ALE-Werten lagen im vSTR und dem vmPFC. Auch bei Ausschluss der Studien, die eine „region of interest“ verwendet haben, lagen die Cluster mit den höchsten Signifikanzwerten in diesen Arealen.

Die Analyse der Erwartungsphase ohne ROI-Studien ergab sechs Cluster. Die höchsten ALE-Werte wiesen mit 0,061 und 0,059 die Maxima im linken und rechten vSTR auf. Zum Cluster des rechten vSTR gehörte auch ein Maximum im rechten Putamen. Außerdem fand sich ein weiterer Cluster mit zwei Maxima im Thalamus in der Medianebene und dem linken Thalamus. Weitere Cluster lagen im linken Okzipitallappen BA 17, der rechten Insula und dem rechten Gyrus orbitalis posterior BA 47. Beim Vergleich der Ergebnisse der Erwartungsphase inklusive ROI-Studien mit denen der Erwartungsphase exklusive ROI-Studien zeigt sich eine größere Anzahl an Maxima bei der Analyse mit ROI-Studien. Zu beachten ist, dass insgesamt 251 Foki in die Analyse der Erwartungsphase eingingen, nach Abzug der ROI-Studien hingegen nur noch 205 Foki. Maxima, die sich nur in der Erwartungsphase inklusive der ROI-Studien zeigen, lagen in der bilateralen Insula, dem rechten Sulcus cinguli BA 32 und dem prä-SMA. Ein Maximum im rechten Putamen hingegen fand sich nur bei Ausschluss der ROI-Studien. Durch Herabsetzen des Clusterkriteriums auf 50 mm³ zeigten sich auch in der Erwartungsphase ohne ROI-Studien Maxima in der bilateralen Insula. Die anderen Unterschiede blieben bestehen. Alle Maxima, die hier nicht als unterschiedlich aufgeführt sind, ergaben sich in beiden Analysen.

Die Metaanalyse der Ergebnisphase exklusive der ROI-Studien ergab sieben Cluster. Die Maxima mit den höchsten ALE-Werten von 0,038 und 0,028 lagen im vmPFC und dem rechten vSTR. Des Weiteren fanden sich Maxima im linken vSTR, dem bilateralen amPFC, im linken Putamen, der linken Amygdala, dem rechten posterioren Gyrus cinguli BA 31, dem linken Hippocampus und dem rechten Gyrus

occipitalis medialis BA 19. Ein Maximum im linken Putamen mit einem ALE-Wert von 0,022 ergab sich nur bei Ausschluss der ROI-Studien. Bei der Visualisierung der Cluster beider Analysen im MNI-Standardgehirn wurde jedoch deutlich, dass das Maximum im linken Putamen zwar kein entsprechendes Maximum besitzt, dass es aber im Gebiet eines Clusters der Ergebnisphase inklusive ROI-Studien liegt. Zwei Maxima, die die Metaanalyse der Ergebnisphase inklusive ROI-Studien ergab, tauchten nicht beim Ausschluss der ROI-Studien auf. Dies waren ein Maximum in der rechten Amygdala und eines im linken medialen orbitalen Sulcus. Bei Wiederholung der Analyse mit einem Clusterkriterium von 50 mm³ blieben nur die Unterschiede im Bereich der rechten Amygdala und des linken Putamens bestehen. Alle Maxima, die hier nicht als verschieden voneinander aufgeführt sind, fanden sich bei beiden Analysen.

Beim Vergleich der Ergebnisse der Erwartungs- und Ergebnisphase exklusive der ROI-Studien fiel auf, dass beiden Phasen die Aktivitätscluster im bilateralen vSTR gemeinsam sind. Somit ergab sich eine Überlappung im gleichen Gehirnareal wie beim Vergleich der beiden Phasen inklusive der ROI-Studien. Die in diesem Abschnitt beschriebenen Übereinstimmungen zwischen den Phasen mit und ohne ROI-Studien lassen vermuten, dass keine Verfälschung der Metaanalyse durch Studien, die „regions of interest“ verwendet haben, anzunehmen ist. Daher soll dieser Teil der Analyse im Folgenden nicht weiter diskutiert werden.

4. Diskussion

4.1 Hinführung

Die Literatur ist sich uneinig über die neuronale Verarbeitung der Erwartung und des Erhalts einer Belohnung. Einige der in Abschnitt 1.3 beschriebenen Studien schreiben dem vSTR eine spezifische Rolle während der Belohnungserwartung zu, wohingegen der vmPFC für die Verarbeitung des Belohnungserhalts zuständig sei (Knutson et al. 2001 b; Knutson et al. 2003; Knutson, Wimmer 2007). Andere Studienergebnisse widersprechen dieser strikten Aufteilung (Breiter et al. 2001; O'Doherty et al. 2003 b).

FMRT-Untersuchungen am Menschen und Einzelzelleitungen an Primaten machen deutlich, dass eine Aktivierung des vSTR während des Erhalts eines positiven Verstärkers durch dessen Unvorhersehbarkeit bedingt ist (Schultz et al. 2000; Berns et al. 2001; O'Doherty et al. 2003 b). In Abschnitt 1.4 wurden die zwei folgenden Hypothesen aufgestellt:

1. Das vSTR zeigt eine gesteigerte Aktivität in der Erwartungsphase einer Belohnung.
2. Der vmPFC zeigt eine gesteigerte Aktivität bei Erhalt einer Belohnung.

Diese Hypothesen sollen in den folgenden Abschnitten mit Hilfe der Ergebnisse der Metaanalyse empirisch geprüft werden.

4.2 Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der Metaanalyse

In der Erwartungsphase zeigten sich Maxima im linken und rechten vSTR. Ein Cluster im Bereich des vmPFC ergab sich nur in der Ergebnisphase (siehe Tabelle 4, S. 30). Diese Befunde unterstützen die beiden Hypothesen, die insbesondere auf den Ergebnisse von fMRT-Studien beruhen, die den MID-task verwendeten (Knutson et al. 2001 b; Knutson et al. 2003; Knutson, Wimmer 2007).

Aktivitätsfoki im bilateralen vSTR fanden sich jedoch auch während der Ergebnisphase. Dieser Befund steht im Widerspruch zu der Annahme einiger der oben genannten Studien (Knutson et al. 2001 b; Knutson et al. 2003; Knutson,

Wimmer 2007), dass das vSTR spezifisch an der Verarbeitung der Belohnungserwartung, nicht jedoch an der des Belohnungserhalts beteiligt sei. Diese Kontroverse in der Literatur soll im Folgenden im Kontext der Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse diskutiert werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Erwartungsphase im ventralen Striatum und dem ventromedialen präfrontalen Cortex (a-priori-Regionen)

Während der Erwartungsphase fand sich ein konkordantes Cluster im Bereich des linken und rechten vSTR (siehe Abbildung 6, S. 26). Dabei handelt es sich um den größten Cluster und die beiden Maxima mit den höchsten ALE-Werten (siehe Tabelle 3, S. 27). In diesen Cluster gingen 73 Foki aus 15 Studien ein. Beim genaueren Betrachten fällt auf, dass Studien beider experimenteller Aufgaben vertreten sind (siehe Auflistung 1 des Anhangs, S. 53 und Tabelle 1, S. 19). Von den 15 Studien belohnten 13 ihre Probanden kontingent auf eine erbrachte Leistung und zwei Studien durch ein Glücksspiel. Alle 15 Studien verwendeten als positiven Verstärker Geld. Bei einer Studie beruht ein Teil der Foki auf einer Belohnung durch positive Rückmeldung (Rademacher et al. 2010). Es wird deutlich, dass bei allen 15 Studien, die sich in der experimentellen Aufgabe und der Belohnungsart teilweise unterscheiden, während der Erwartung der Belohnung das bilaterale vSTR an der Verarbeitung beteiligt war. Zudem fällt auf, dass von den 17 Studien, die in die Analyse der Erwartungsphase eingingen, 15 Studien zu dem Cluster im Bereich des vSTR beitrugen. Dies unterstreicht die wichtige Funktion des vSTR für die Verarbeitung der Belohnungserwartung. Die beiden Studien, die keine Aktivität im vSTR erfassten, belohnten ihre Probanden leistungsabhängig mit Geld (Pochon et al. 2002), oder führten ein Glücksspiel durch, bei dem Schokolade gewonnen werden konnte (Koenke et al. 2008).

Dieser Befund der Metaanalyse der Erwartungsphase unterstützt die erste der in Abschnitt 1.4 aufgestellten Hypothesen. Er steht in Einklang mit den Ergebnissen der Studien von Knutson et al. aus den Jahren 2001 und 2003 und von Knutson und Wimmer (2007), die eine Aktivierung des vSTR ausschließlich während der Erwartung einer Belohnung zeigten. Breiter et al. (2001), die ihre Probanden nicht

leistungsabhängig, sondern mittels eines Glücksrades belohnten, fanden ebenfalls eine Aktivierung des vSTR in der Erwartungsphase.

Eine Funktion bei der Verarbeitung während der Belohnungserwartung wird dem vSTR auch durch Einzelzellableitungen an Primaten zugeschrieben (siehe Abbildung 1, S. 3).

Das Ergebnis der Metaanalyse spricht dafür, dass dem vSTR eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung des belohnungsankündigenden Stimulus zukommt (Schultz 2000). Die Tatsache, dass auch Studien mit leistungsabhängiger Belohnung das vSTR während der Erwartungsphase aktivierten, spricht zudem dafür, dass dieser Region tatsächlich eine Funktion bei der Aufmerksamkeitslenkung und der Verhaltensoptimierung zukommt (Schultz et al. 2000; Walter et al. 2005).

Die vorliegende Metaanalyse konnte weiterhin zeigen, dass eine Aktivierung des vmPFC während der Belohnungserwartung nicht erfolgte. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen der fMRT-Studien von Knutson et al. (2001 b), Knutson et al. (2003) und Knutson und Wimmer (2007). Diese Studien, die den MID-task verwendeten, fanden in der Erwartungsphase ausschließlich eine Aktivierung des vSTR, der vmPFC war nur in der Ergebnisphase aktiviert. Zu dem gleichen Befund kommen Breiter et al. (2001). Sie fanden während der Erwartung des Gewinns keinen Aktivitätsfokus im vmPFC.

O'Doherty et al. (2002) fanden während der Erwartung eines angenehmen Geschmacks hingegen unter anderem eine Aktivierung des PFC. Zur genaueren Beschreibung der Studien sei auf Abschnitt 1.3 verwiesen.

Vergleicht man die Befunde von vier fMRT-Studien (Breiter et al. 2001; Knutson et al. 2001 b; O'Doherty et al. 2002; Knutson 2003) unter Berücksichtigung der verwendeten Belohnungsart, so kann man vermuten, dass die Aktivierung des PFC davon abhängt, ob ein primärer oder ein sekundärer Verstärker verwendet wurde (Haber, Knutson 2009). So zeigte sich bei Erwartung eines guten Geschmacks als primärem Verstärker sowohl Aktivität im vSTR als auch in einer Region nahe des Gyrus frontomarginalis (O'Doherty et al. 2002). Während der Erwartung einer ungewissen finanziellen Belohnung als sekundärem Verstärker fand sich hingegen nur eine Verarbeitung im vSTR (Breiter et al. 2001; Knutson et al. 2001 b; Knutson et al. 2003). In die vorliegende Metaanalyse der Erwartungsphase ging insgesamt nur eine Studie mit 20 Foki ein, die Nahrung als primären positiven Verstärker

verwendete (Koenke et al. 2008). Alle anderen Studien verwendeten sekundäre Verstärker (siehe Tabelle 1, S. 19). Die Tatsache, dass die Metaanalyse in der Erwartungsphase keinen Cluster im vmPFC ergab, unterstützt demnach die Vermutung, dass sekundäre Verstärker zu keiner Aktivierung des vmPFC während der Belohnungserwartung führen. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse erlauben jedoch keine Aussage darüber, ob ein größerer Anteil von Studien mit primären Verstärkern, zu einem Cluster im vmPFC auch während der Erwartungsphase geführt hätte. Um die Abhängigkeit der Aktivierung des vmPFC von der Art der Belohnung zu klären, bedarf es weiterer zukünftiger Studien und Metaanalysen.

4.4 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Erwartungsphase in weiteren Regionen

Außer im vSTR wurden in der Metaanalyse der Erwartungsphase noch weitere konkordante Aktivitätscluster in Arealen der Belohnungsverarbeitung (z.B. des Thalamus), der Aufmerksamkeitssteuerung (z.B. der anterioren Insula), der Handlungsvorbereitung (z.B. des prä-SMA) und der visuellen Verarbeitung (z.B. des Occipitalcortex) gefunden (Brass, von Cramon 2002; Corbetta et al. 2008; Haber, Knutson 2009)

So fand sich ein weiteres Maximum innerhalb des Clusters, welches zum größten Teil striatale Strukturen beinhaltet, im Thalamus. Der Thalamus liegt dem Striatum direkt benachbart. Als Teil des Belohnungssystems besitzt er reziproke und nicht reziproke Verbindungen zu anderen belohnungsverarbeitenden Zentren. Seine Aktivierung während der Belohnungserwartung steht im Einklang mit Befunden, die ihm eine Funktion bei der Integration von Belohnungsinformation und der Information aus Assoziationsfeldern des PFC zuschreiben (Haber, Knutson 2009). Des Weiteren ergab sich ein Cluster im Mesencephalon. Die zwei Maxima des Clusters lagen im VTA und in der Substantia nigra. Dieser Befund der Metaanalyse steht im Einklang mit den Ergebnissen von elektrophysiologischen Untersuchungen an dopaminergen Neuronen in Primaten. Schultz et al. (2000) konnten zeigen, dass Neurone im VTA und der Substantia nigra auf einen Stimulus reagieren, der eine Belohnung ankündigt (siehe Abbildung 1, S. 3). Gestützt wird diese Annahme zudem durch die Befunde der fMRT-Studie von Knutson und Wimmer aus dem Jahr 2007.

Durch eine Multivarianzanalyse wiesen sie eine höhere Korrelation der Aktivität im VTA mit der Erwartung als mit dem Erhalt einer Belohnung nach.

Die Metaanalyse ergab zudem drei Maxima im anterioren Teil der bilateralen Insula. Diese Region spielt eine Rolle bei der Lenkung der Aufmerksamkeit. Während der Erwartungsphase könnte sie für die stimulusbezogene Aufmerksamkeit zuständig sein, die sich auf besonders saliente Reize ausrichtet (Corbetta et al. 2008). Die Aktivierung der anterioren Insula zeigt somit, dass die Belohnungsprädikatoren sehr salient waren und bereits in der Erwartungsphase verstärkt die Aufmerksamkeit der Probanden auf sich zogen.

Darüber hinaus ergab die Metaanalyse einen Cluster in dem prä-SMA BA 6. Diese Hirnregion besitzt Verbindungen zum lateralen PFC und zum lateralen prä-motorischen Areal. Sie zeigt eine vermehrte Aktivität auf einen Stimulus hin, der eine motorische Aufgabe ankündigt (Brass, von Cramon 2002). Die Aktivierung des prä-SMA während der Erwartungsphase könnte somit für eine generelle Handlungsvorbereitung zuständig gewesen sein (Brass, von Cramon 2002; Luks et al. 2002). Der überdies während der Erwartungsphase gefundene Cluster im rechten Sulcus cinguli BA 32 unterstützt die bestehende Theorie, da die rostrale Zone des ACC auch in anderen Studien für die Überwachung zielgerichteten Verhaltens zuständig war (Ridderinkhof et al. 2004; Walton et al. 2004).

Ein weiterer Cluster fand sich im linken Okzipitallappen BA 17. Diese Aktivität im Okzipitallappen steht vermutlich im Zusammenhang mit dem experimentellen Ablauf, bei dem die Präsentation salienter Stimuli (wie den Belohnungsprädikatoren) auf dem Bildschirm zu einer verstärkten visuellen Verarbeitung führt.

Einzelheiten aller erwähnten Maxima und Cluster sind in Tabelle 3 auf Seite 27 aufgeführt. Bilder der Cluster sind in Abbildung 1 des Anhangs auf Seite 56f zu finden.

4.5 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Ergebnisphase in den a-priori-Regionen

4.5.1 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Ergebnisphase im vmPFC

Die Metaanalyse der Ergebnisphase ergab einen Cluster im Bereich des vmPFC, der mit einer Größe von 3128 mm³ der zweitgrößte Cluster war (siehe Abbildung 7, S. 28; Tabelle 4, S. 30). Das Maximum besaß den höchsten ALE-Wert der Ergebnisphase von 0,041. Sieben Studien trugen insgesamt 14 Foki zu diesem Cluster bei. Studien aller drei experimenteller Aufgaben waren vertreten. Neun Foki stammten von drei Studien, die ihre Probanden passiv belohnten. Drei Studien, die leistungsabhängige Belohnung verwendeten, trugen vier Foki bei. Ein Fokus stammte aus einer Studie, die eine Belohnung durch Glücksspiel durchführte. Zudem wurden verschiedene Belohnungsarten verwendet. Sechs Foki ergaben sich durch finanzielle Belohnung, sechs Foki durch Präsentation von Bildern schöner Gesichter und jeweils ein Fokus durch positive Rückmeldung bzw. durch Nahrung (vergleiche Anhang Auflistung 2, S. 54f und Tabelle 2, S. 20f).

Der während der Ergebnisphase gefundene Cluster im vmPFC bestätigt die zweite der in Abschnitt 1.4 aufgestellten Hypothesen. Bei Erhalt der Belohnung ist der vmPFC für die Einstufung des Belohnungswertes zuständig (Knutson et al. 2003; Chib et al. 2009).

Beim genaueren Betrachten der Studien, die zu dem Cluster des vmPFC beitrugen, fällt auf, dass bei vier der sieben Studien eine motorische Handlung erfolgen oder eine Entscheidung getroffen werden musste. Insbesondere in jenen Studien, bei denen die Belohnung kontingent auf eine erbrachte Leistung erfolgte, mussten die Probanden ihr Verhalten je nach erzieltm Ergebnis anpassen (O'Doherty et al. 2003 c; Kim et al. 2006; Rademacher et al. 2010). Das Ergebnis der Metaanalyse passt demnach gut zu den Befunden von O'Doherty et al., die herausfanden, dass die Aktivität im vmPFC bei Erhalt einer Belohnung höher war, wenn eine eigene Entscheidung getroffen werden konnte. Die Aktivität im vmPFC war hingegen niedriger, wenn die Entscheidung von extern vorgegeben war (O'Doherty et al. 2003 c).

Die Ergebnisse der Metaanalyse stehen somit zum Teil im Einklang mit solchen Studien, die dem vmPFC eine Aufgabe bei der Anpassung von Handlungen und Entscheidungen zuschreiben (McClure et al. 2004; Hampton et al. 2006). Als Teil des medialen Netzwerks entsendet der vmPFC unter anderem Efferenzen über den Hypothalamus zum motorischen Cortex (siehe Abschnitt 1.2). Über Afferenzen aus dem orbitalen Netzwerk erhält das mediale Netzwerk Informationen aus allen Sinnesmodalitäten (Öngür, Price 2000; McClure et al. 2004). Im vmPFC erfolgt dann die Einstufung der Wertigkeit der erhaltenen Belohnung. Auch die Befunde der vorliegenden Metaanalyse deuten auf diese Funktion des vmPFC hin. Die Informationen aus den Sinnesorganen und über die Wertigkeit des Verstärkers werden im vmPFC integriert und zum Zwecke der Verhaltenssteuerung weitergeleitet (Hare et al. 2008).

Zu dem Cluster im Bereich des vmPFC der Metaanalyse trugen auch vier Studien bei, in denen die Probanden passiv belohnt wurden (siehe Anhang Auflistung 2, S. 54f und Tabelle 2, S. 20f). Es war demnach keine motorische Handlung nötig, um den positiven Verstärker zu erhalten. Auch dieser Befund spricht für die These, dass der vmPFC für die Einstufung des Wertes einer erhaltenen Belohnung zuständig ist (Hare et al. 2008). In Studien mit passiver Belohnung, bei denen die Erwartungsphase fehlt, erfolgt die Einstufung des Belohnungswertes nur in der Ergebnisphase. Zudem kann auch bei passiver Belohnung, ausgehend vom vmPFC eine Anpassung des Verhaltens erfolgen, beispielsweise in Form einer generellen Erhöhung der Aufmerksamkeit (McClure et al. 2004; Hare et al. 2008).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der vmPFC vermutlich für die Bewertung der erhaltenen Belohnung zuständig ist. Die anatomischen Verbindungen dieser Region legen zudem nahe, dass die Information der Wertigkeit zum Zweck der Verhaltensanpassung an andere Hirnregionen weitergeleitet werden könnte (Öngür, Price 2000; Hare et al. 2008).

4.5.2 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Ergebnisphase im vSTR

Die Metaanalyse der Ergebnisphase ergab je einen Cluster im Bereich des linken und rechten vSTR (siehe Tabelle 4, S. 30 und Abbildung 8, S. 29). Das Maximum im linken vSTR weist mit 0,039 den zweithöchsten Signifikanzwert auf und gehört zum größten Cluster der Ergebnisphase mit einer Größe von 5320 mm³. Insgesamt trugen 15 Studien 23 Foki zu diesem Cluster bei. Durch genaueres Betrachten der 15 Studien wird deutlich, dass Studien mit allen drei experimentellen Aufgaben vertreten waren. Drei Studien, die zum Cluster des linken vSTR insgesamt sechs Foki beitrugen, belohnten ihre Probanden leistungsabhängig. Weitere sechs Foki stammen aus fünf Studien, bei denen die Versuchsteilnehmer ein Glücksspiel absolvierten. Weitere sieben Studien verwendeten passive Belohnung und trugen elf Foki bei (vergleiche Anhang Auflistung 2, S. 54f und Tabelle 2, S. 20f). Beim Vergleich der Belohnungsarten der 15 Studien fällt auf, dass alle vier verschiedenen positiven Verstärker vertreten sind. Sechs Studien nutzten Geld als Belohnung, vier Studien Nahrung, drei Studien Bilder schöner Gesichter und drei Studien positive Rückmeldung (siehe Anhang Auflistung 2, S. 54f und Tabelle 2, S. 20f).

Die geschilderten Befunde zeigen, dass das linke vSTR allgemein auf Belohnungsreize reagiert. Unterschiedliche experimentelle Aufgaben und verschiedene Belohnungsarten führen zu einer Aktivierung des linken vSTR.

Zu dem Cluster von 1864 mm³ Größe im Bereich des rechten vSTR trugen sieben Studien acht Foki bei. Die eine Hälfte der Foki stammt aus zwei Studien, die ihre Probanden leistungsabhängig belohnten. Die andere Hälfte der Foki ergab sich durch Belohnung durch Glücksspiel in vier Studien. Im Gegensatz zum Cluster im linken vSTR trugen zum Cluster des rechten vSTR keine Studien bei, die ihre Versuchsteilnehmer passiv belohnten. Vier Studien verwendeten Geld als positiven Verstärker, zwei Studien positive Rückmeldung und eine Studie Nahrung (vergleiche Auflistung 2 des Anhangs, S. 54f und Tabelle 2, S. 20f). Eine Belohnung durch Präsentation von Bildern schöner Gesichter erfolgte nicht, da diese Belohnungsart nur bei Studien mit passiver Belohnung verwendet wurde.

Die Aktivierung durch unterschiedliche Aufgaben und Belohnungsarten zeigt, dass das vSTR für die Verarbeitung allgemeiner Belohnungsreize zuständig ist. Diese Metaanalyse wurde ausschließlich mit fMRT-Studien am Menschen durchgeführt.

Einzelzelleableitungen an Neuronen in Primaten schreiben dem vSTR ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Belohnungsstimuli zu (Schultz et al. 2000; Schultz 2000). Demzufolge ist es gerechtfertigt, beim vSTR von einem zentralen Belohnungszentrum zu sprechen.

Die Ergebnisse der Metaanalyse, die eine Aktivierung des vSTR während der Ergebnisphase zeigen, widersprechen solchen Studien, die dem vSTR eine spezifische Rolle während der Erwartungsphase zuschreiben. Insbesondere fMRT-Studien, die den MID-task verwendeten, fanden eine Aktivierung des vSTR ausschließlich während der Erwartung einer Belohnung. Bei Erhalt der Belohnung zeigte sich in diesen Studien keine Aktivität im vSTR (Knutson et al. 2001 b; Knutson et al. 2003; Knutson, Wimmer 2007). Auch O'Doherty et al. 2002 fanden keine Aktivität im vSTR, wenn Probanden passiv mit einer Glukoselösung belohnt wurden.

Die Befunde der Metaanalyse stehen hingegen in Einklang mit solchen Studien, die eine Verarbeitung im vSTR während des Erhalts einer unerwarteten Belohnung fanden (Schultz et al. 2000; Breiter et al. 2001; Berns et al. 2001; O'Doherty et al. 2003 b). Eine genaue Analyse der Studien, die zu den Clustern der Metaanalyse im linken und rechten vSTR beigetragen haben, zeigte, dass in vielen der Studien die Belohnung für die Probanden mit Unsicherheit verbunden war (z.B. Aharon et al. 2001; Cohen et al. 2005; Van den Bos et al. 2007; Smith et al 2010).

Zum Cluster im linken vSTR trugen, wie weiter oben beschrieben, Studien mit passiver Belohnung bei, bei denen kein ankündigender Stimulus verwendet wurde. Die Belohnung trat also unerwartet ein (Smith 2010; Aharon et al. 2001). Smith et al. beispielsweise präsentierten ihren Probanden randomisiert Bilder von US-Währung (deren Wert von -\$5 bis +\$5 reichte) und weiblichen Gesichtern, deren Attraktivität zuvor auf einer Skala von 1 bis 10 bewertet worden war. Während dieser Form der passiven Belohnung wurde die Gehirnaktivität der Probanden mittels fMRT aufgezeichnet. Die Summe der gezeigten Geldwerte ergab den Gesamtgewinn der Probanden. Der Gewinn konnte nicht beeinflusst werden und es war keine Leistung von Seiten der Versuchsteilnehmer erforderlich. Lediglich zur Kontrolle der Aufmerksamkeit mussten die Probanden eine Taste drücken, immer wenn das Bild eine gelben Rahmen aufwies (Smith et al. 2010).

Unsicherheit bezüglich des Ergebnisses trat bei allen Studien auf, bei denen die Belohnung durch ein Glücksspiel erfolgte. In diesen Studien hatten die Probanden keinen direkten Einfluss auf die Belohnung. Cohen et al. (2005) beispielsweise wiesen ihre Probanden an, ihren finanziellen Gewinn zu maximieren. Die Probanden sollten bei jeder Aufgabe zwischen einer risikoreichen und einer risikoarmen Möglichkeit wählen. Die prozentuale Belohnungswahrscheinlichkeit war ihnen jeweils bekannt. Doch auch bei 80%iger Belohnung konnten die Versuchsteilnehmer nicht sicher sein, ob sie Geld erhalten würden oder nicht (Cohen et al. 2005).

Auch bei Studien, die ihre Probanden kontingent auf eine erbrachte Leistung belohnten, konnten sich die Versuchsteilnehmer durchaus unsicher sein, ob ihre Leistung ausreichend war, um die Belohnung zu erhalten. Van den Bos et al. (2007) beispielsweise ließen ihre Probanden einen Zeitabschnitt zwischen 6,5 und 13 Sekunden abschätzen. Auf einem Bildschirm wurde die abzuschätzende Zeit in Sekunden angezeigt. Anschließend markierte der Proband den Beginn der Zeitzählung mit einem Tastendruck. Wenn der Proband glaubte, dass die angegebenen Sekunden vergangen waren, drückte er erneut die Taste. Anschließend erfolgte eine Rückmeldung darüber, ob die Zeit richtig oder falsch abgeschätzt worden war. Es wurde jedoch keine Angabe darüber gemacht, ob das abgeschätzte Zeitintervall zu lang oder zu kurz war. Diese Tatsache bedingte, dass die Probanden stets unsicher bezüglich ihrer Leistung waren (van den Bos et al. 2007).

Folglich kann der Erhalt der Belohnung für die Probanden sowohl in Studien mit leistungsabhängiger Belohnung als auch in Studien mit Glücksspielabhängiger Belohnung mit einem gewissen Grad an Unsicherheit verbunden sein.

Berns et al. (2001) konnten ebenfalls zeigen, dass beim Fehlen eines ankündigenden Stimulus die Aktivierung des vSTR während des unerwarteten Auftretens einer passiven Belohnung (in diesem Fall in Form einer oralen Saft- oder Wassergabe; vergleiche S. 12 Mitte) erfolgt.

Eine weiterführende Studie von O'Doherty macht deutlich, dass das vSTR für die Verarbeitung des Vorhersagefehlers zuständig ist (zur Theorie des Vorhersagefehlers siehe Abschnitt 1.1). Unter Anwesenheit eines ankündigenden Stimulus zeigt sich eine Aktivität im vSTR, wenn die Belohnung ausbleibt oder größer bzw. kleiner als erwartet ausfällt (O'Doherty et al. 2003 b). Studien, die explizit den Vorhersagefehler

untersuchten, wurden aus der vorliegenden Metaanalyse ausgeschlossen. Trotzdem flossen Foki aus Studien in die Metaanalyse ein, in denen die Autoren wie weiter oben beschrieben, durch die Wahl des Paradigmas indirekt einen Vorhersagefehler erzeugten. Bei passiver, leistungsabhängiger und glücksspielabhängiger Belohnung konnte eine unerwartete oder unsichere Belohnung das dopaminerge System aktivieren (z.B. Cohen et al. 2005; Van den Bos et al. 2007; Smith et al. 2010).

Breiter et al. (2001) fanden eine Aktivierung des vSTR sowohl während der Erwartungs- als auch während der Ergebnisphase. Es wurden Glücksräder mit drei Sektoren und somit je drei unterschiedlichen Gewinnhöhen verwendet. Die Probanden wussten folglich, welche drei Gewinne sie erwarten konnten, nicht jedoch, welchen genau sie erhalten würden. Diese Unsicherheit führt bei Erhalt der Belohnung zu einem Vorhersagefehler, wodurch die Aktivierung des vSTR erklärt werden kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das vSTR während des Erhalts eines positiven Verstärkers aktiviert war, wenn die Belohnung unerwartet erfolgte oder unsicher war. Somit hing es vom verwendeten Aufgabentyp (Aufgaben mit sicherer oder unsicherer Belohnung) ab, ob das vSTR an der Verarbeitung des Belohnungserhalts beteiligt war oder nicht.

4.6 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse der Ergebnisphase in weiteren Regionen

Die vorliegende Metaanalyse konnte zeigen, dass der Erhalt einer Belohnung in vielen Studien übereinstimmend zu einer erhöhten Aktivität in Arealen der visuellen (z.B. des Okzipitalcortex) und der emotionalen Verarbeitung (z.B. des medialen orbitalen Sulcus) führte. Außerdem zeigte sich eine Aktivierung weiterer Areale der Belohnungsverarbeitung, wie beispielsweise des OFC und der Amygdala. Diese Befunde unterstützen die Vermutung, dass während des Erhalts einer Belohnung eine genaue sensorische Verarbeitung, eine kontextuelle Einordnung und die Bewertung der erhaltenen Belohnung nötig sind (McClure et al. 2004)

Alle im Folgenden geschilderten Einzelheiten über die Maxima und Cluster sind in Tabelle 4 auf Seite 30 aufgeführt. Bilder aller Cluster sind in Abbildung 2 des Anhangs auf Seite 58f zu finden.

Die Metaanalyse ergab einen Cluster im Bereich des rechten Gyrus orbitalis posterior BA 47. Dieser Teil des orbitalen Netzwerks empfängt insbesondere visuelle Informationen (Öngür, Price 2000; Kringelbach, Rolls 2004). Gemeinsam mit den zwei gefundenen Clustern im rechten Gyrus occipitalis medialis BA 19 spiegelte die erhöhte Aktivität im OFC BA 47 vermutlich die gesteigerte visuellen Verarbeitung und Integration der Belohnung wider (Diekhof et al. 2009).

Die Metaanalyse ergab zudem Cluster im anterioren Gyrus cinguli BA 24 und dem medialen orbitalen Sulcus. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass diese Areale an der Empfindung positiver Emotionen beteiligt sind. Der mediale orbitale Sulcus könnte den Belohnungswert, der einem Verstärker vom benachbarten vmPFC zugeschrieben wurde, zur Erzeugung eines subjektiven Lustempfindens nutzen (Kringelbach 2005). Der anteriore Gyrus cinguli weist bei impulsiven Personen, die in besonderem Maße auf positive Verstärker reagieren, eine erhöhte basale Konzentration von μ -Opioidrezeptoren auf (Love et al. 2009). Dies unterstreicht die Rolle des ACC bei der Verarbeitung positiver Emotionen.

Des Weiteren fand sich ein Cluster im Hippocampus, welcher in früheren Studien an der Gedächtniskonsolidierung, der Kontexteinordnung und der emotionalen Verarbeitung beteiligt war (Squire, Zola-Morgan 1991; Trepel 2004, Seite 207f). Die Aktivierung in einem Teil der Studien könnte somit darauf hindeuten, dass eine kontextuelle Einordnung der erhaltenen Belohnung erfolgte.

Darüber hinaus fanden sich ein Cluster im rechten posterioren Gyrus cinguli BA 31 und zwei Maxima in der linken und rechten Amygdala. Diese Befunde stehen im Einklang mit der Annahme, dass diese Regionen für die Bewertung der erhaltenen Belohnung zuständig sind. Der posteriore Gyrus cinguli ist an der Einstufung des subjektiven Wertes des Verstärkers beteiligt (Kable, Glimcher 2007) und korreliert dementsprechend insbesondere mit Gewinnen, nicht jedoch mit Verlusten (Fujiwara et al. 2009). Die Amygdala wirkt an der Verarbeitung der wahrgenommenen Intensität des Verstärkers mit (McClure et al. 2004).

Die Metaanalyse der Ergebnisphase ergab einen Cluster im bilateralen amPFC BA 10. Dieser Befund passt gut zu früheren Beobachtungen, die dem amPFC eine Rolle bei der Initiation von Handlungen zuschreiben, die für den Belohnungserhalt erbracht werden müssen (Diekhof, Gruber 2008).

Abschließend sei erwähnt, dass alle hier aufgeführten Regionen, die während des Erhalts der Belohnung aktiviert waren, spezifisch für diese Phase waren. Während der Erwartung der Belohnung zeigte keines dieser Areale eine signifikant erhöhte Aktivität (vergleiche Abschnitt 3.3, S. 31 und 4.4, S. 38). Wichtig ist auch zu beachten, dass zu den Clustern einiger der Nebenregionen lediglich drei oder vier Studien Foki beigetragen haben (vergleiche Tabelle 4, S. 30). Dies lässt vermuten, dass die einzelnen Regionen relativ prozessspezifisch in bestimmten Paradigmen aktiviert waren. Zukünftige Studien sind daher nötig, um die genauen Aufgaben und Funktionen der hier als Nebenregionen besprochenen Areale zu ergründen.

5. Zusammenfassung und Grenzen der Metaanalyse

Durch die vorliegende Metaanalyse wurde deutlich, dass das vSTR eine wichtige Funktion bei der Verarbeitung positiver Verstärker besitzt. Sowohl während der Belohnungserwartung als auch während des Belohnungserhalts - ungeachtet dessen, ob eine Belohnung kontingent auf eine Leistung, nach einem Glücksspiel oder passiv erfolgte - ergaben sich in der Metaanalyse im vSTR konkordante Cluster, die stets einen der höchsten ALE-Werte besaßen. Die durch viele Studien hindurch gefundene Aktivierung des vSTR auf einen belohnungsankündigenden Stimulus hin unterstützt die Annahme, dass das vSTR bereits den Wert der vorhergesagten Belohnung verarbeitet (Schultz et al. 2000). Wie in Abschnitt 1.1 beschrieben repräsentiert der erlernte Prädiktor den Wert der folgenden Belohnung. Die Aktivierung des vSTR während der Erwartung, und somit noch vor Erscheinen des eigentlichen Verstärkers, spiegelt die Verarbeitung des erwarteten Belohnungswertes wider. Durch Vergleich des erwarteten Wertes mit dem später tatsächlich erhaltenen Wert stellt das vSTR einen Maßstab zur Anpassung des Verhaltens zur Verfügung (vergleiche Theorie des Vorhersagefehlers Abschnitt 1.1 und McClure et al. 2004).

Auffällig war, dass die Aktivierungen im vSTR der Ergebnisphase in den meisten Studien durch eine unerwartete oder höher als erwartet ausgefallene Belohnung ausgelöst wurden. Dies steht im Einklang mit früheren Beobachtungen, dass das vSTR für die Verarbeitung des positiven und negativen Vorhersagefehlers zuständig ist. Eine Belohnung, die in Zeitpunkt und Wert der erwarteten entspricht, bedingt einen Vorhersagefehler von Null, was zu keiner Aktivitätsänderung des vSTR führt (siehe Abschnitt 1.1 und McClure et al. 2004).

Auch der vmPFC ist ein wichtiger Bestandteil des neuronalen Belohnungssystems. Die Metaanalyse der Ergebnisphase ergab einen Cluster im Bereich des vmPFC. Während der Erwartungsphase zeigte sich hingegen keine Aktivität in dieser Region, was darauf hindeutet, dass dieses Areal eher auf die physische Anwesenheit einer Belohnung antwortet und die Belohnung erst dann bewertet. Bei Erhalt eines positiven Verstärkers spiegelt die Aktivität im vmPFC somit vermutlich die Kodierung des Belohnungswertes wider. Mit Hilfe dieser Bewertung können unterschiedliche im Gedächtnis gespeicherte Belohnungen verglichen werden und

durch Lernen Einfluss auf zukünftiges zielgerichtetes Handeln genommen werden (McClure et al. 2004).

Zu beachten ist, dass in die Metaanalyse viele verschiedene Studien eingingen, die im Versuchsaufbau und den Belohnungsarten differierten. Auch die gewissenhafte Aufteilung der Studien nach Kontrasten, Phasen und Belohnungsarten kann Unterschiede in der Gewinnung der Aktivitätsfoki nicht verhindern. Verschiedene fMRT-Auflösungen und statistische Auswertungen können zu geringen Differenzen der Gehirnkoordinaten führen, welche sich im MNI-Standardgehirn in örtlicher Unschärfe äußern. Aufgrund der begrenzten örtlichen Auflösung von fMRT und PET kann keine Zuordnung von Maxima zu Unterbereichen des vSTR oder Einzelkernen des Thalamus erfolgen (Kringelbach, Rolls 2004). Des Weiteren ist bekannt, dass insbesondere die Anatomie des OFC interindividuelle Unterschiede aufweist, was zu Schwierigkeiten führt, wenn Koordinaten vieler Probanden auf ein Standardgehirn übertragen werden und generelle Aussagen über Struktur und Funktion getroffen werden sollen (Kringelbach, Rolls 2004). Eine Berücksichtigung dieser Variabilität war in der vorliegenden Metaanalyse nicht möglich.

Trotz ihrer Grenzen war es durch diese Metaanalyse möglich, den gemeinsamen Nenner von Studien der vergangenen zehn Jahre aufzuzeigen und die Ergebnisse anhand der aktuellen Literatur zu diskutieren. Die wesentlichen Unterschiede in der Verarbeitung von Belohnungserwartung und Belohnungserhalt konnten dargestellt und bisherige Forschungsergebnisse untermauert werden. Dennoch sind weiterhin viele Fragen offen. So bleibt in zukünftigen Studien zu untersuchen, welche spezifischen Aufgaben die einzelnen Gehirnregionen wahrnehmen und wie die Bestandteile des Belohnungssystems zusammenarbeiten.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer Gyrus cinguli/ anteriorer cingulärer Cortex
ALE	„activation likelihood estimation“
amPFC	anteromedialer präfrontaler Cortex
BA	Brodmann-Areal
BOLD	„blood oxygen level dependency“
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
L	links; gibt an, dass die entsprechende neuronale Struktur in der linken Hemisphäre liegt
MID	„monetary incentive delay“
MNI	Montreal Neurological Institute
mPFC	medialer präfrontaler Cortex
NAc	Nucleus accumbens
Ncl.	Nucleus
OFC	orbitofrontaler Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Cortex
prä-SMA	prä-supplementär-motorisches Areal
R	rechts; gibt an, dass die entsprechende neuronale Struktur in der rechten Hemisphäre liegt
ROI	„region of interest“
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Cortex
vSTR	ventrales Striatum
VTA	ventrales tegmentales Areal

6.2. Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung</u>	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Aktivitätsverhalten von Einzelneuronen im OFC, Striatum und in dopaminergen Neuronen im experimentellen Verlauf.	3
Abbildung 2: Lokalisation des vSTR auf einem Sagittalschnitt des MNI-Standardgehirns	8
Abbildung 3: Anatomische Lage des OFC, des vmPFC, der Amygdala und des Gyrus cinguli im menschlichen Gehirn	9
Abbildung 4: Verteilung der Einzelfoki im Bereich des vSTR auf Frontal- und Horizontalschnitten des MNI-Standardgehirns	23
Abbildung 5: Verteilung der Einzelfoki im Bereich des vmPFC in Sagittalschnitten des MNI-Standardgehirns	24
Abbildung 6: Cluster der Erwartungsphase im Bereich des linken und rechten vSTR	26
Abbildung 7: Cluster der Ergebnisphase im Bereich des vmPFC	28
Abbildung 8: Cluster der Ergebnisphase im Bereich des rechten und linken vSTR	29
Abbildung 9: Überlappung der Cluster der Erwartungs- und Ergebnisphase im Bereich des vSTR	32

6.3 Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle</u>	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Studien, deren Koordinaten in die Metaanalyse der Erwartungsphase eingingen	19
Tabelle 2: Studien, deren Koordinaten in die Metaanalyse der Ergebnisphase eingingen	20
Tabelle 3: Ergebnisse der ALE-Metaanalyse der Erwartungsphase	27
Tabelle 4: Ergebnisse der ALE-Metaanalyse der Ergebnisphase	30

6.4 Auflistungen**Auflistung 1:**

Auflistung aller Studien, die zu den Clustern der Erwartungsphase beitragen, und der entsprechenden Fokianzahl; die Nummerierung der Cluster richtet sich nach der Clustergröße, die jeweils in Klammern angegeben ist.

Beitrag zu Cluster 1 (17024 mm³):

Abler et al. 2009	1 Fokus
Adcock et al. 2006	7 Foki
Breiter et al. 2001	1 Fokus
Carter et al. 2009	10 Foki
Cohen et al. 2005	2 Foki
Croxson et al. 2009	2 Foki
Kirsch et al. 2003	11 Foki
Knutson et al. 2001 a	10 Foki
Knutson et al. 2003	5 Foki
Knutson et al. 2005	7 Foki
Rademacher et al. 2010	4 Foki
Schott et al. 2007	1 Fokus
Spreckelmeyer et al. 2009	8 Foki
Tobler et al. 2007	2 Foki
Yacubian et al. 2006	2 Foki

Beitrag zu Cluster 2 (1416 mm³):

Kirsch et al. 2003	1 Fokus
Knutson et al. 2001 a	3 Foki
Knutson et al. 2003	1 Fokus
Knutson et al. 2005	1 Fokus
Pochon et al. 2002	1 Fokus

Beitrag zu Cluster 3 (1088 mm³):

Croxson et al. 2009	1 Fokus
Kirsch et al. 2003	1 Fokus
Knutson et al. 2005	1 Fokus
Yacubian et al. 2006	1 Fokus

Beitrag zu Cluster 4 (1088 mm³):

Carter et al. 2009	1 Fokus
Kirsch et al. 2003	2 Foki
Knutson et al. 2005	1 Fokus
Yacubian et al. 2006	1 Fokus

Beitrag zu Cluster 5 (552 mm³):

Adcock et al. 2006	2 Foki
Kirsch et al. 2003	1 Fokus
Knutson et al. 2005	1 Fokus
Schott et al. 2007	1 Fokus

Beitrag zu Cluster 6 (384 mm³):

Knutson et al. 2001 a	1 Fokus
Knutson et al. 2003	1 Fokus
Knutson et al. 2005	2 Foki

Beitrag zu Cluster 7 (288 mm³):

Spreckelmeyer et al. 2009	2 Foki
---------------------------	--------

Auflistung 2:

Auflistung aller Studien, die zu den Clustern der Ergebnisphase beitrugen, und der entsprechenden Fokianzahl; die Nummerierung der Cluster richtet sich nach der Clustergröße, die jeweils in Klammern angegeben ist

Beitrag zu Cluster 1 (5320 mm³):

Aharon et al. 2001	1 Fokus
Bray, O'Doherty 2007	1 Fokus
Cohen et al. 2005	3 Foki
Cox et al. 2005	1 Fokus
De Greck et al. 2008	1 Fokus
Delgado et al. 2000	1 Fokus
Killgore et al. 2003	1 Fokus
Nieuwenhuis et al. 2005	2 Foki
O'Doherty et al. 2003 c	1 Fokus
Rademacher et al. 2010	1 Fokus
Schienle et al. 2009	2 Foki
Smith et al. 2010	4 Foki
Small et al. 2001	1 Fokus
Van den Bos et al. 2007	2 Foki
Yacubian et al. 2006	1 Fokus

Beitrag zum Cluster 2 (3128 mm³):

Cox et al. 2005	1 Fokus
Killgore et al. 2003	1 Fokus
Kim et al. 2006	1 Fokus
O'Doherty 2003 a	2 Foki
O'Doherty 2003 c	1 Fokus
Rademacher et al. 2010	2 Foki
Smith et al. 2010	6 Foki

Beitrag zum Cluster 3 (2472 mm³):

Huettel 2006	1 Fokus
Knutson et al. 2003	1 Fokus
Koeneke et al. 2008	1 Fokus
O'Doherty et al. 2003 a	1 Fokus
O'Doherty et al. 2003 c	1 Fokus
Schienle et al. 2009	1 Fokus
Smith et al. 2010	8 Foki

Beitrag zum Cluster 4 (1864 mm³):

Breiter et al. 2001	1 Fokus
Cohen et al. 2005	2 Foki
De Greck et al. 2008	1 Fokus
Hariri et al. 2006	1 Fokus
Van den Bos et al. 2007	2 Foki
Yacubian et al. 2006	1 Fokus

Beitrag zum Cluster 5 (856 mm³):

Elliott et al. 2003	1 Fokus
Elliott et al. 2004	1 Fokus
Cohen et al. 2005	1 Fokus
Rademacher et al. 2010	1 Fokus

Beitrag zum Cluster 6 (680 mm³):

Fujiwara et al. 2009	1 Fokus
Knutson et al. 2003	1 Fokus
Koeneke et al. 2008	1 Fokus
Rademacher et al. 2010	1 Fokus

Fortsetzung Auflistung 2:

Auflistung aller Studien, die zu den Clustern der Ergebnisphase betragen, und der entsprechenden Fokianzahl; die Nummerierung der Cluster richtet sich nach der Clustergröße, in Klammern ist jeweils die Größe des Clusters angegeben

Beitrag zum Cluster 7 (672 mm³):

Delgado et al. 2000	1 Fokus
Rademacher et al. 2010	1 Fokus
Smith et al. 2010	3 Foki

Beitrag zum Cluster 8 (600 mm³):

Cohen et al. 2005	1 Fokus
Schienze et al. 2009	3 Foki

Beitrag zum Cluster 9 (560 mm³):

Aharon et al. 2001	1 Fokus
Cox et al. 2005	2 Foki
Kringelbach et al. 2003	1 Fokus
Schienze et al. 2009	1 Fokus

Beitrag zum Cluster 10 (376 mm³):

Bray, O'Doherty 2007	1 Fokus
Schienze et al. 2009	2 Foki

Beitrag zum Cluster 11 (312 mm³):

Cohen et al. 2005	1 Fokus
Koeneke et al. 2008	1 Fokus
Rademacher et al. 2010	1 Fokus

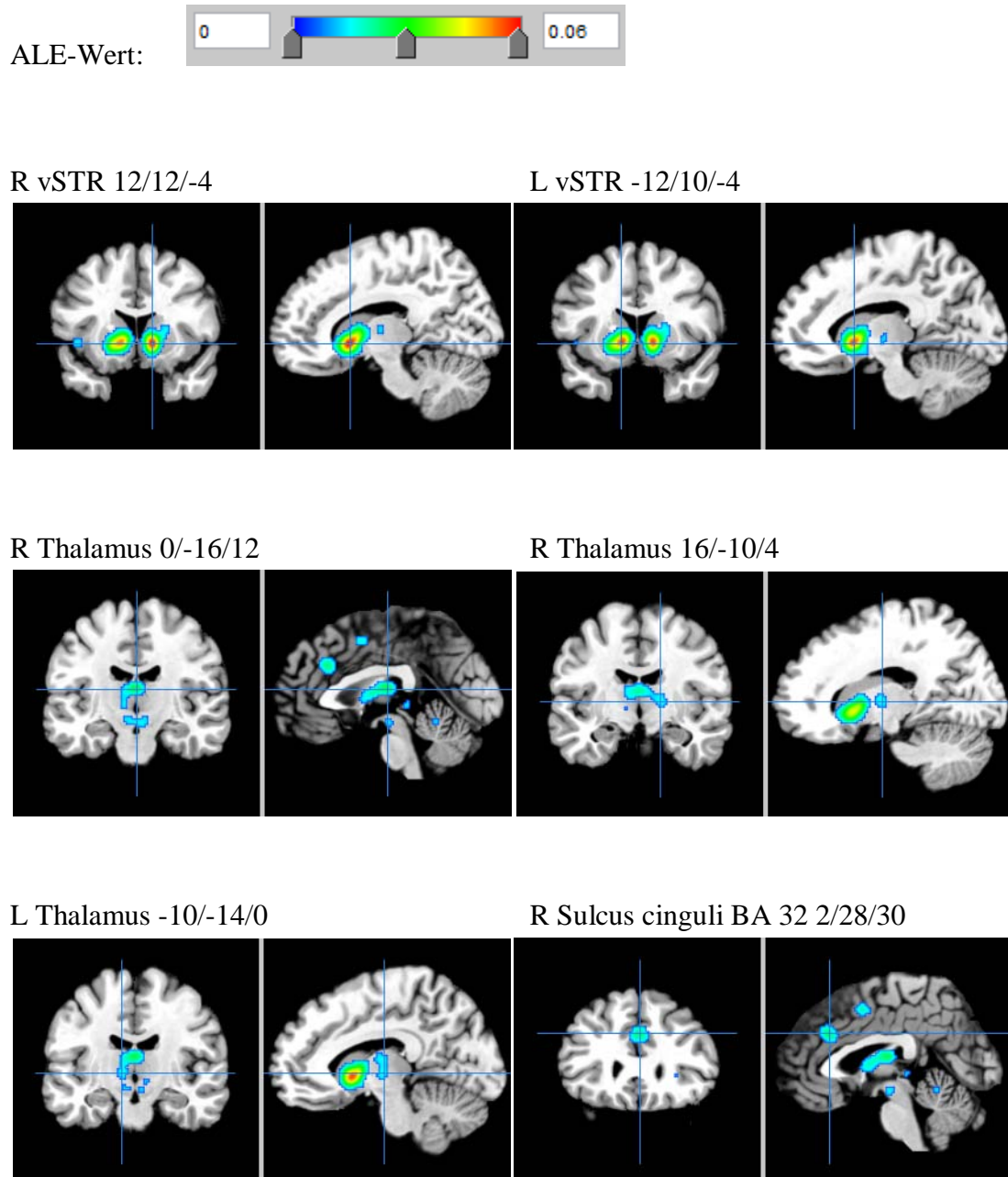
Beitrag zum Cluster 12 (232 mm³):

Smith et al. 2010	2 Foki
-------------------	--------

6.5 Abbildungen

Aktivitätsbereiche, die auf den Bildern sichtbar sind aber nicht beschrieben wurden, erfüllen nicht das Clusterkriterium von 200 mm^3 .

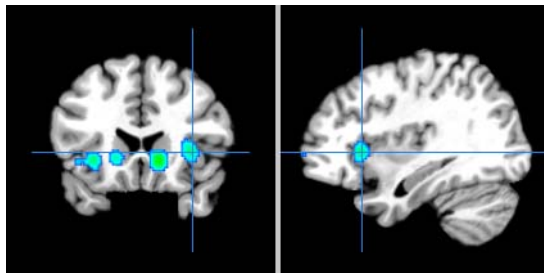
Abbildung 1: Cluster der Erwartungsphase und ihre Maxima;
Signifikanzlevel: $p < 0,05$ und mind. 200 mm^3



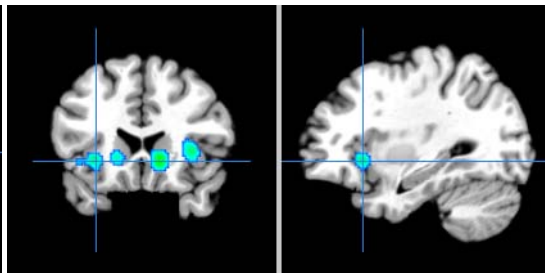
Fortsetzung Abbildung 1: Cluster der Erwartungsphase und ihre Maxima;
 Signifikanzlevel: $p < 0,05$ und mind. 200 mm^3



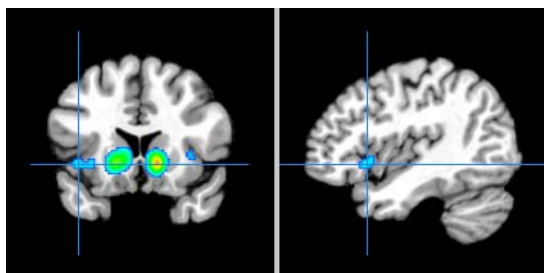
R Insula 36/20/0



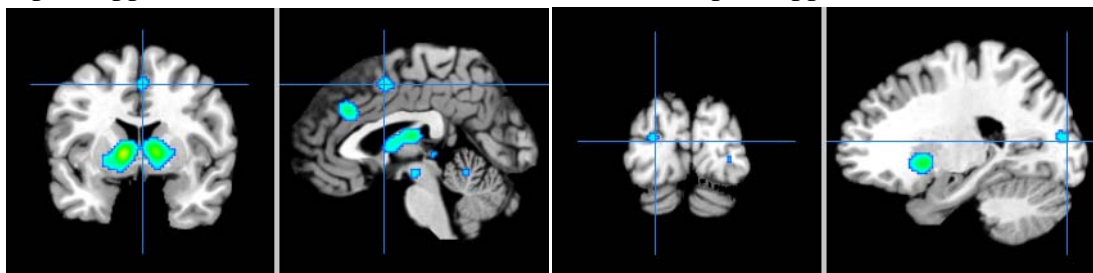
L Insula -32/20/-6



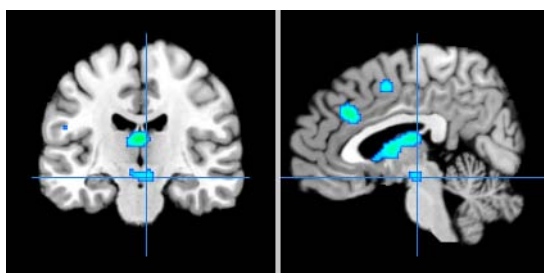
L Insula BA 13 -42/16/-6



R prä-supplementär-motorisches Areal 2/4/48 L Okzipitallappen BA 17 -22/-90/10



R VTA 4/-18/-14



L Substantia nigra -6/-16/-12

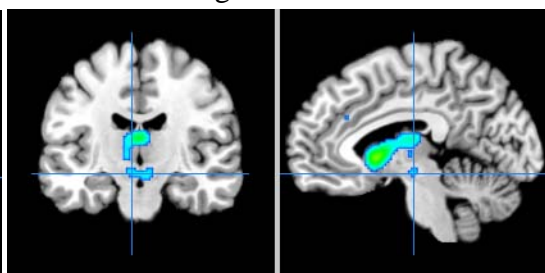
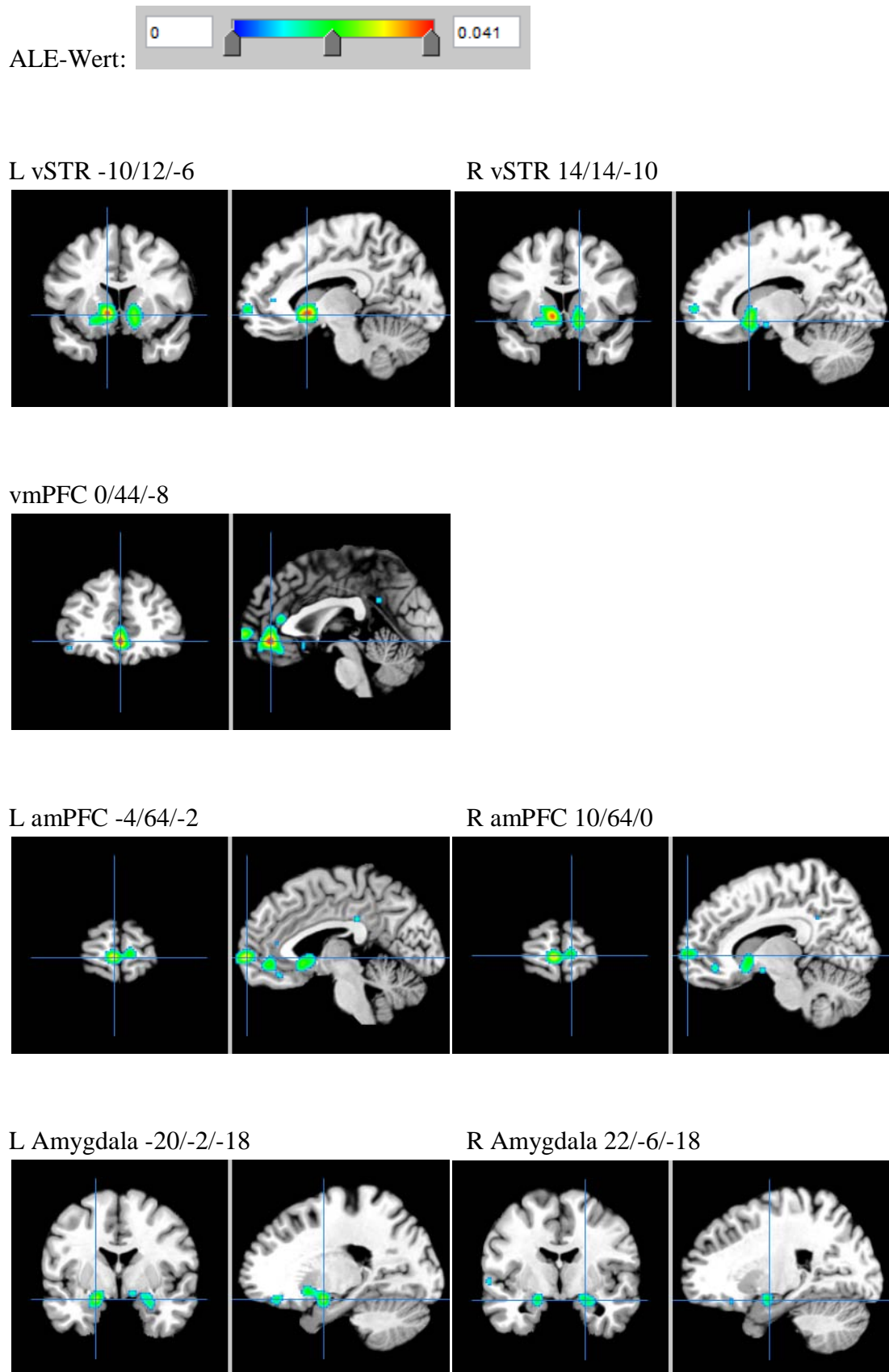


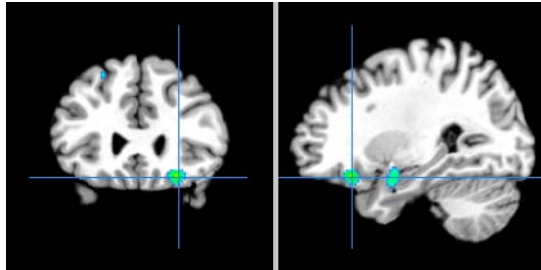
Abbildung 2: Cluster der Ergebnisphase und ihre Maxima; Signifikanzlevel: $p < 0,05$ und mind. 200 mm³



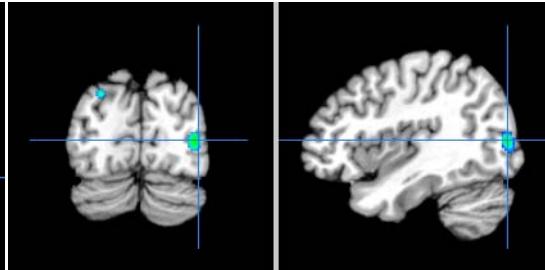
Fortsetzung Abbildung 2: Cluster der Ergebnisphase und ihre Maxima;
 Signifikanzlevel: $p < 0,05$ und mind. 200 mm^3



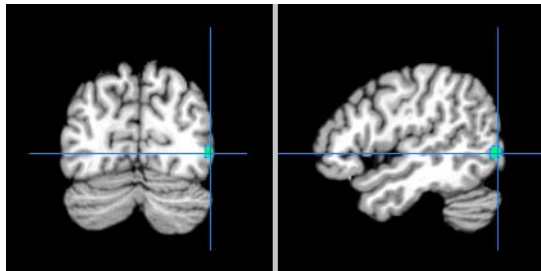
R OFC BA 47 28/26/-20



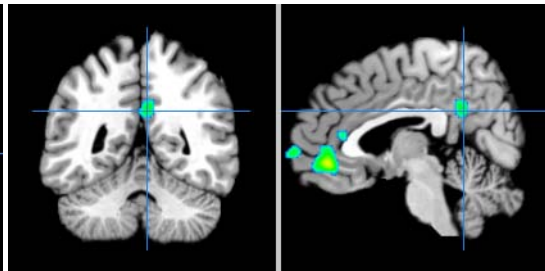
R Gyrus occipitalis medialis 40/-82/6



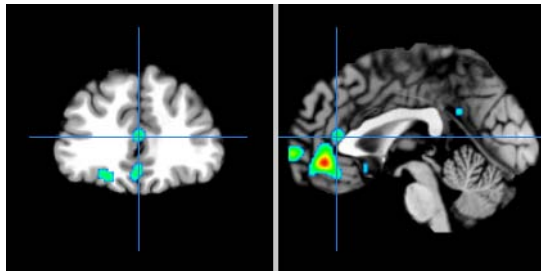
R Gyrus occipitalis medialis 50/-76/-2



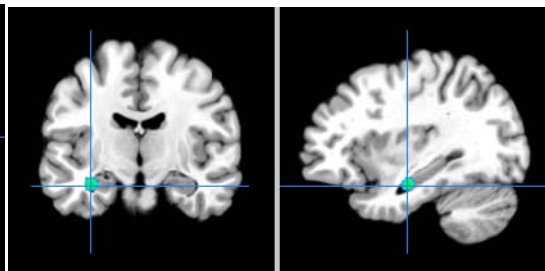
R posteriorer Gyrus cinguli 4/-50/28



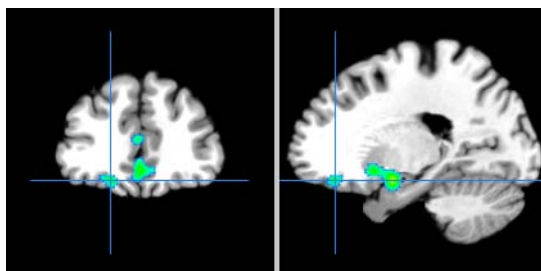
Anteriorer Gyrus cinguli BA 24 0/36/10



L Hippocampus -34/-12/-22



L medialer orbitaler Sulcus -20/38/-18



7. Literaturverzeichnis

Abler B, Herrnberger B, Grön G, Spitzer M (2009): From uncertainty to reward: BOLD characteristics differentiate signaling pathways. *BMC Neurosci* 10, 154

Adcock RA, Thangavel A, Whitfield-Gabrieli S, Knutson B, Gabrieli JDE (2006): Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation. *Neuron* 50, 507-517

Aharon I, Etcoff N, Ariely D, Chabris CF, O'Connor E, Breiter HC (2001): Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron* 32, 537-551

Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994): Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7-15

Berns GS, McClure SM, Pagnoni G, Montague PR (2001): Predictability modulates human brain response to reward. *J Neurosci* 21, 2793-2798

Brass M, von Cramon DY (2002): The role of the frontal cortex in task preparation. *Cereb Cortex* 12, 908-914

Bray S, O'Doherty J (2007): Neural coding of reward-prediction error signals during classical conditioning with attractive faces. *J Neurophysiol* 97, 3036-3045

Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P (2001): Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 30, 619-639

Carter RM, MacInnes JJ, Huettel SA, Adcock RA (2009): Activation in the VTA and nucleus accumbens increases in anticipation of both gains and losses. *Frontiers Behav Neurosci* 3, 21

Chib VS, Rangel A, Shimojo S, O'Doherty JP (2009): Evidence for a common representation of decision values for dissimilar goods in human ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci* 29, 12315-12320

Christakou A, Brammer M, Giampietro V, Rubia K (2009): Right ventromedial and dorsolateral prefrontal cortices mediate adaptive decisions under ambiguity by integrating choice utility and outcome evaluation. *J Neurosci* 29, 11020-11028

Cohen MX, Young J, Baek JM, Kessler C, Ranganath C (2005): Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses. *Brain Res Cogn Brain Res* 25, 851-861

Corbetta M, Patel G, Shulman GL (2008): The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 58, 306-324

Cox SML, Andrade A, Johnsrude IS (2005): Learning to like: a role for human orbitofrontal cortex in conditioned reward. *J Neurosci* 25, 2733-2740

Croxson PL, Walton ME, O'Reilly JX, Behrens TEJ, Rushworth MFS (2009): Effort-based cost-benefit valuation and the human brain. *J Neurosci* 29, 4531-4541

De Araujo IET, Kringelbach ML, Rolls ET, McGlone F (2003): Human cortical responses to water in the mouth, and the effects of thirst. *J Neurophysiol* 90, 1865-1876

Dechent P, Frahm J (2004): Funktionelle Magnetresonanztomographie des menschlichen Gehirns. *Neuroforum* 3, 229-236

De Greck M, Rotte M, Paus R, Moritz D, Thiemann R, Proesch U, Bruer U, Moerth S, Tempelmann C, Bogerts B (2008): Is our self based on reward? Self-relatedness recruits neural activity in the reward system. *Neuroimage* 39, 2066-2075

- Delgado MR, Nystrom LE, Fissell C, Noll DC, Fiez JA (2000): Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *Cogn Affect Behav Neurosci* 84, 3072-3077
- Diekhof EK, Gruber O (2008): Functional organisation of frontal cortex. Part 1: Elementary findings in systemic neuroscience. *Fortschr Neurol Psychiatr* 76, 49-57
- Diekhof EK, Falkai P, Gruber O (2009): Functional interactions guiding adaptive processing of behavioral significance. *Hum Brain Mapp* 30, 3325-3331
- Eickhoff SB, Laird AR, Grefkes C, Wang LE, Zilles K, Fox PT (2009): Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Hum Brain Mapp* 30, 2907-2926
- Elliott R, Newman JL, Longe OA, Deakin JFW (2003): Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 23, 303-307
- Elliott R, Newman JL, Longe OA, Deakin JFW (2004): Instrumental responding for rewards is associated with enhanced neural response in subcortical reward systems. *Neuroimage* 21, 984-990
- Fujiwara J, Tobler PN, Taira M, Iijima T, Tsutsui KI (2009): Segregated and integrated coding of reward and punishment in the cingulate cortex. *J Neurophysiol* 101, 3284-3293
- Haber SN, Knutson B (2009): The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35, 4-26
- Hampton AN, Bossaerts P, O'Doherty JP (2006): The role of the ventromedial prefrontal cortex in abstract state-based inference during decision making in humans. *J Neurosci* 26, 8360-8367

Hare TA, O'Doherty J, Camerer CF, Schultz W, Rangel A (2008): Dissociation the role of the orbitofrontal cortex and the striatum in the computation of goal values and prediction errors. *J Neurosci* 28, 5623-5630

Hare TA, Camerer CF, Rangel A (2009): Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science* 324, 646-648

Hariri AR, Brown SM, Williamson DE, Flory JD, De Wit H, Manuck SB (2006): Preference for immediate over delayed rewards is associated with magnitude of ventral striatal activity. *J Neurosci* 26, 13213-13217

Huettel SA (2006): Behavioral, but not reward, risk modulates activation of prefrontal, parietal, and insular cortices. *Cogn Affect Behav Neurosci* 6, 141-151

Kable JW, Glimcher PW (2007): The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat Neurosci* 10, 1625-1633

Kable JW, Glimcher PW (2010): An "as soon as possible" effect in human intertemporal decision making: behavioral evidence and neural mechanisms. *J Neurophysiol* 103, 2513-2531

Killgore WDS, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J, Yurgelun-Todd D (2003): Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *Neuroimage* 19, 1381- 1394

Kim H, Shimojo S, O'Doherty JP (2006): Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain. *PLoS Biol* 4, e233

Kirsch P, Schienle A, Stark R, Sammer G, Blecker C, Walter B, Ott U, Burkart J, Vaitl D (2003): Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 20, 1086-1095

Klucharev V, Smidts A, Fernández G (2008): Brain mechanisms of persuasion: how 'expert power' modulates memory and attitudes. *Social cognitive affective Neurosci* 3, 353-366

(Knutson et al. 2001 a) = Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001): Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 21, 159-164

(Knutson et al. 2001 b) = Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001): Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Phys Chem Chem Phys* 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

Knutson B, Taylor J, Kaufman M, Peterson R, Glover G (2005): Distributed neural representation of expected value. *J Neurosci* 25, 4806-4812

Knutson B, Wimmer GE (2007): Splitting the difference: how does the brain code reward episodes? *Ann N Y Acad Sci* 1104, 54-69

Koeneke S, Pedroni AF, Dieckmann A, Bosch V, Jäncke L (2008): Individual preferences modulate incentive values: Evidence from functional MRI. *Behavioral and brain functions: BBF* 4, 55

Kringelbach ML (2005): The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 6, 691-702

Kringelbach ML, Rolls ET (2004): The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72, 341-372

- Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C (2003): Activation of the human orbitofrontal cortex to liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 13, 1064-1071
- Laird AR, Lancaster JL, Fox PT (2005): BrainMap: the social evolution of a human brain mapping database. *Neuroinformatics* 3, 65-78
- Lancaster JL, Tordesillas-Gutiérrez D, Martínez M, Salinas F, Evans A, Zilles K, Mazziotta JC, Fox PT (2007): Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Hum Brain Mapp* 28, 1194-1205
- Love TM, Stohler CS, Zubieta JK (2009): Positron Emission Tomography measures of endogenous opioid neurotransmission and impulsiveness traits in humans. *Arch Gen Psychiatry* 66, 1124-1134
- Luks TL, Simpson GV, Feiwell RJ, Miller WL (2002): Evidence for anterior cingulate cortex involvement in monitoring preparatory attentional set. *Neuroimage* 17, 792-802
- May JC, Delgado MR, Dahl RE, Stenger VA, Ryan ND, Fiez JA, Carter CS (2004): Event-related functional magnetic resonance imaging of reward-related brain circuitry in children and adolescents. *Biol Psychiatry* 55, 359-366
- McClure SM, York MK, Montague PR (2004): The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of fMRI. *Neuroscientist* 10, 260-268
- Nieuwenhuis S, Heslenfeld DJ, Alting von Geusau NJ, Mars RB, Holroyd CB, Yeung N (2005): Activity in human reward-sensitive brain areas is strongly context dependent. *Neuroimage* 25, 1302-1309
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kopal G, Renner B, Ahne G (2000): Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 11, 893-897

O'Doherty J, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ (2002): Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 33, 815-826

(O'Doherty et al. 2003 a) = O'Doherty J, Winston J, Critchley H, Perrett D, Burt DM, Dolan RJ (2003): Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia* 41, 147-155

(O'Doherty et al. 2003 b) = O'Doherty J, Dayan P, Friston K, Critchley H, Dolan R (2003): Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron* 28, 329-337

(O'Doherty et al. 2003 c) = O'Doherty J, Critchley H, Deichmann R, Dolan RJ (2003): Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *J Neurosci* 23, 7931-7939

Öngür D, Price JL (2000): The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10, 206-219

Olds J, Milner P (1954): Positive reinforcement produced by electric stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47, 419-427

Pine A, Seymour B, Roiser JP, Bossaerts P, Friston KJ, Curran HV, Dolan RJ (2009): Encoding of marginal utility across time in the human brain. *J Neurosci* 29, 9575-9581

Pochon JB, Levy R, Fossati P, Lehericy S, Poline JB, Pillon B, Le Bihan D, Dubois B (2002): The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 5669-5674

Rademacher L, Krach S, Kohls G, Irmak A, Gründer G, Spreckelmeyer KN (2010): Dissociation of neural networks for anticipation and consumption of monetary and social rewards. *Neuroimage* 49, 3276-3285

Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S (2004): The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 306, 443-447

Rothmund Y, Preuschhof C, Böhner G, Bauknecht HC, Klingebiel R, Flor H, Klapp BF (2007): Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage* 37, 410-421

Schienle A, Schäfer A, Hermann A, Vaitl D (2009): Binge-eating disorder: reward sensitivity and brain activation images of food. *Biol Psychiatry* 65, 654-661

Schott BJ, Niehaus L, Wittmann BC, Schütze H, Seidenbecher CI, Heinze HJ, Düzel 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, Tremblay L, Hollerman JR (2000): Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex* 10, 272-284

Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M (2001): Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 124, 1720-1733

Smith DV, Hayden BY, Truong TK, Song AW, Platt ML, Huettel SA (2010): Distinct value signals in anterior and posterior ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci* 30, 2490-2495

Spreckelmeyer KN, Krach S, Kohls G, Rademacher L, Irmak A, Konrad K, Kircher T, Gründer G (2009): Anticipation of monetary and social reward differently activates mesolimbic brain structures in men and women. *Scan* 4, 158-165

Squire L, Zola-Morgan S (1991): The medial temporal lobe memory system. *Science* 253, 1380-1386

Tobler PN, O'Doherty JP, Dolan RJ, Schultz W (2007): Reward value coding distinct from risk attitude-related uncertainty coding in human reward systems. *J Neurophysiol* 97, 1621-1632

Trepel M: *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 3. Auflage; Elsevier, Urban und Fischer Verlag, München 2004

Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA (2002): Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage* 16, 765-780

Van den Bos W, McClure SM, Harris LT, Fiske ST, Cohen JD (2007): Dissociating affective evaluation and social cognitive processes in the ventral medial prefrontal cortex. *Cogn Affect Behav Neurosci* 7, 337-346

Vogt BA (2005): Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6, 533-544

Walter H, Abler B, Ciaramidaro A, Erk S (2005): Motivating forces of human actions. Neuroimaging reward and social interaction. *Brain Res Bull* 67, 368-381

Walton ME, Devlin JT, Rushworth MFS (2004): Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 7, 1259-1265

Yacubian J, Gläscher J, Schroeder K, Sommer T, Braus DF, Büchel C (2006): Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *J Neurosci* 26, 9530-9537

8. Publikationen

Diekhof EK, Kaps L, Falkai P, Gruber O (2011 *eingereicht*): The role of the human ventral striatum and the orbitomedial prefrontal cortex in the representation of reward magnitude - An activation likelihood estimation meta-analysis. Neuroimage

Kaps L, Gruber O, Falkai P, Diekhof EK (2011): The representation of reward magnitude in the human ventral striatum and the medial orbitofrontal and ventromedial prefrontal cortex - An activation likelihood estimation meta-analysis with implications for a fundamental understanding of the human brain and substance abuse disorders. Posterpräsentation auf dem 27. Symposium der AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) im Oktober 2011 in München

Kaps L, Gruber O, Falkai P, Diekhof EK (2011): The representation of reward magnitude in the human ventral striatum and the medial orbitofrontal and ventromedial prefrontal cortex - An activation likelihood estimation meta-analysis with implications for a fundamental understanding of the human brain and substance abuse disorders. Pharmakopsychiatriy 44, 296

Danksagung

Ich möchte Prof. Dr. Oliver Gruber danken, der es mir ermöglicht hat diese Dissertation zu schreiben.

Besonderer Dank gilt Dr. Esther Diekhof, die stets für Fragen offen war und mich mit Ratschlägen unterstützt hat.

Auch möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich ermutigt und begleitet haben.