

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Mechanismen der appetitiven klassischen Konditionierung
und Extinktion bei gesunden Probanden

Mechanisms of appetitive classical conditioning and extinction
in healthy human subjects

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Charlotte Pietrock

aus Rostock

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Zusammenfassung	5
Abstract	6
1. Einleitung.....	7
1.1 Hintergrund	7
1.1 Zielsetzung.....	10
2. Methoden	11
2.1 Studie I: Pupil dilation as an implicit measure of appetitive Pavlovian learning	11
2.2 Studie II: Opposing roles for amygdala and vmPFC in the return of appetitive conditioned responses in humans.....	12
2.3 Ratings.....	13
2.4 Reaktionszeiten und US-Erwartung: Datenerhebung und Vorverarbeitung.....	14
2.5 Eyetracking: Datenerhebung und Vorverarbeitung	14
2.6 Computationale Modellierung des Lernverhaltens	15
2.7 Hautleitfähigkeit: Datenerhebung und Vorverarbeitung	16
2.8 Herzfrequenz: Datenerhebung und Vorverarbeitung	16
2.9 Startle: Datenerhebung und Vorverarbeitung.....	16
2.10 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	17
2.11 Psychophysiologische Modellierung.....	18
2.12 Statistische Analysen.....	18
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Studie I.....	19
3.2 Studie II.....	21
4 Diskussion	23
Literaturverzeichnis	27
Eidesstattliche Versicherung	31
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	32
Ausgewählte Publikationen.....	33
Lebenslauf.....	72
Komplette Publikationsliste	74
Danksagung	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Sequenz eines appetitiv verstärkten Lerntrials aus Studie I.	12
Abbildung 2. Experimentelles Design und Trialsequenz von Studie II.	13
Abbildung 3. Ergebnisse der Eyetracking-Maße.	20
Abbildung 4. Psychophysiologische und neuronale Reinstatement-Effekte.	22

Abkürzungsverzeichnis

CS	konditionierter Stimulus
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
LSR	Lidschlagreflex
MRT	Magnetresonanztomographen
NAcc	Nucleus accumbens
PAR	postaurikulärer Reflex
US	unkonditionierter Stimulus
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Kortex

Zusammenfassung

Die appetitiven Pawlow'schen Lernmechanismen der Konditionierung, Extinktion und des Reinstatement sind von entscheidender Bedeutung für das Verständnis der Entstehung, Aufrechterhaltung, Therapie und Rückfallphänomene von Abhängigkeitserkrankungen. Bisher mangelt es an Studien, die appetitive Konditionierungs- und Extinktionsprozesse im Humanmodell untersuchen, während Reinstatement-Effekte gänzlich unerforscht sind. Dieser Mangel wird gewöhnlich auf die Schwierigkeit zurückgeführt, ein geeignetes psychophysiologisches Maß zu finden, das sensitiv konditionierte Reaktionen beim Menschen erfasst. Die vorliegende Dissertation zielte daher darauf ab, die behavioralen, physiologischen und neuronalen Korrelate appetitiver Pawlow'scher Lernprozesse in gesunden Probanden zu erkunden.

Studie I untersuchte die Eignung von Eyetracking-Maßen zur Abbildung konditionierter Reaktionen in appetitiven Lernparadigmen und verglich diese mit weiteren psychophysiologischen Maßen. Zusätzlich wurde geprüft, ob sich Lernprozesse anhand des Pupillenverhaltens mit Hilfe computationaler Modellierung ableiten lassen. Konditionierte Reaktionen zeigten sich durch stärkere Pupillendilatation, längere Blickverweildauer und eine kürzere Lidschlagdauer auf den belohnungsankündigenden Stimulus. Das Pearce-Hall-Modell mit aufmerksamkeitsgewichtetem Prädiktionsfehler konnte die Pupillenreaktion am besten vorhersagen.

In Studie II wurde untersucht, ob sich der appetitive Reinstatement-Effekt als Modell des Rückfallgeschehens psychophysiologisch abbilden lässt und welche neuronalen Strukturen diesem Lernprozess zugrunde liegen. Ein erfolgreiches Reinstatement konnte anhand der Hautleitfähigkeitsreaktion festgestellt werden und wurde auf neuronaler Ebene durch eine erhöhte Amygdala-Aktivierung gezeigt. Die vmPFC-Aktivität korrelierte negativ mit dem beobachteten Reinstatement-Effekt der Hautleitfähigkeit.

Diese Ergebnisse belegen den Wert von Eyetracking-Maßen als robuste und sensitive Indizes appetitiver Konditionierungsprozesse und weisen der Amygdala und dem vmPFC gegenläufige Funktionen bei Pawlow'schen Rückfallprozessen zu. Damit tragen die Ergebnisse zu einem größeren Verständnis von appetitiven Lernprozessen beim Menschen bei und liefern wertvolle neue Maße und Erkenntnisse, um Abhängigkeitserkrankungen besser zu untersuchen und zu verstehen.

Abstract

Appetitive Pavlovian learning mechanisms like conditioning, extinction and reinstatement are of fundamental importance for the understanding of the etiology, maintenance, treatment and relapse of addiction disorders. The investigation of appetitive conditioning and extinction in humans remains sparse, while reinstatement has thus far never been successfully modeled in humans. This paucity is commonly attributed to the lack of an adequate psychophysiological measure that sensitively reflects conditioned responding. The aim of this thesis was to explore the behavioral, physiological and neural correlates of appetitive Pavlovian learning processes in healthy participants.

Study I evaluated the applicability of eye-tracking measures for representing conditioned responding and compared them to further psychophysiological measures. Additionally, this study investigated whether learning mechanisms could be inferred from the pupil response using computational modeling techniques. Conditioned responding was reflected through greater pupil dilation, longer gaze duration and shorter eye blink duration on the reward-predicting stimulus. A Pearce-Hall attention-weighted model most accurately predicted the trial-by-trial pupil response.

Study II examined whether appetitive reinstatement could be psychophysiological modeled in humans and what neural structures underlie this learning process. Successful reinstatement was indicated through an enhanced skin conductance response and correlated positively with amygdala activation, while vmPFC activation correlated negatively with the reinstatement effect observed in the skin conductance response.

These results emphasize the value of eye-tracking measures as robust and sensitive indices for measuring appetitive conditioning processes and assign amygdala and vmPFC opposing roles in the return of Pavlovian reinstatement processes. These results thereby contribute to our knowledge of appetitive learning mechanisms in humans and provide valuable new measures and insights for exploring and understanding addiction disorders.

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Appetitive Pawlow'sche Lernmechanismen spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese, Aufrechterhaltung und Rückfallentstehung von Abhängigkeitserkrankungen (Martin-Soelch et al., 2007). Diese zählen zu den häufigsten psychiatrischen Krankheitsbildern und sind charakterisiert durch Substanzverlangen (Craving), Toleranzentwicklung, Vernachlässigung anderer Aktivitäten und Verpflichtungen, körperliche Abhängigkeit mit Entzugssymptomen und anhaltendem Konsum trotz schädlicher Folgen oder sogar dem expliziten Wunsch, den Konsum zu unterlassen (Dilling et al., 2015). Ebenfalls tragen sie bei hoher Morbidität und Mortalität einen relevanten Anteil zur globalen Krankheitslast bei (*global burden of disease*; Whiteford et al., 2015). Da Abhängigkeitserkrankungen mit vielen gesundheitlichen Folgeschäden einhergehen und bei Betroffenen und ihrem sozialen Umfeld erhebliches Leid verursachen, ist das Erfassen ihrer Entstehung, Entwicklung und Therapie von enormer Wichtigkeit.

Pawlow'sche (Klassische) Konditionierung bezeichnet das basale Lernphänomen, bei dem ein initial neutraler Stimulus (konditionierter Stimulus, CS) im Anschluss an wiederholte, zeitlich gepaarte biologisch-saliente Stimuli (unkonditionierter Stimulus, US) eine physiologische Reaktion hervorruft, die ursprünglich nur auf den US begrenzt war (Pavlov, 1927). Diese erlernte Reaktion, die durch den CS hervorgerufen wird, wird als konditionierte Reaktion bezeichnet (Pavlov, 1927). Dieses Lernphänomen ermöglicht potentiell belohnende oder schädliche Reize vorherzusagen und stellt in einer sich kontinuierlich verändernden Umwelt einen überlebenswichtigen Mechanismus dar (Martin-Soelch et al., 2007). Bei der aversiven Konditionierung handelt es sich bei dem US um einen unangenehmen Reiz (z. B. Schmerz), der zukünftiges Vermeidungsverhalten hervorruft, während es sich bei der appetitiven Konditionierung bei dem US um einen angenehmen Reiz (z. B. Nahrung) handelt, der ein Annährungsverhalten auslöst (Andreatta & Pauli, 2015).

Bei Abhängigkeitserkrankungen liegt eine Maladaptation dieses appetitiven Lernmechanismus vor: Hier werden ursprünglich neutrale Umgebungsreize, die gehäuft im Zusammenhang mit dem Substanzgebrauch (US) auftreten, zu konditionierten Hinweisreizen (CS), die ein Substanzverlangen auslösen können und damit auch zu einem Rückfall nach langer Abstinenz führen können (Heinz et al., 2017). Bei der Behandlung dieser Erkrankungen bedient man sich auch Pawlow'scher Lernmechanismen. Eine große Bedeutung kommt hierbei der Extinktion zu, bei der eine wiederholte CS-Exposition ohne nachfolgende Verstärkung durch den US erfolgt (Pavlov, 1927). Das Ziel dabei ist eine Abnahme der konditionierten Reaktion, da der US-Signalcharakter des CS entfällt (Pavlov, 1927). Der Extinktionsvorgang macht dabei nicht den ursprünglichen Lernvorgang rückgängig, sondern bringt vielmehr eine neue Assoziation hervor, die oft stark kontextabhängig ist (Bouton, 2004). Dass es nicht zu einer vollständigen Aufhebung des ursprünglichen Lernvorgangs kommt erkennt man z. B. daran, dass es trotz erfolgter Extinktion zum erneuten Auftreten der konditionierten Reaktion nach der bloßen

Re-Exposition des US kommen kann (Reinstatement-Effekt, Pavlov, 1927; Bouton et al., 2004). Neben dem Reinstatement existieren verschiedene andere Rückfalleffekte, die zu einer Reaktivierung der ursprünglichen konditionierten Reaktionen nach erfolgreicher Extinktion und in klinischer Analogie zu Rückfallphänomenen führen können (Bouton et al., 2004). Solche Rückfallphänomene sind von besonderem klinischen Interesse, da sie den Erfolg von extinktionsbasierten Therapien und langfristigem Abstinenzverhalten gefährden.

Ein besseres Verständnis der appetitiven Lernmechanismen von Konditionierung, Extinktion und des Reinstatements ist demnach von zentraler Bedeutung für das Verständnis von Abhängigkeitserkrankungen und der Entwicklung nachhaltiger effektiver Therapien (Martin-Soelch et al., 2007; Konova & Goldstein, 2019). Vor diesem Hintergrund ist es überraschend, wie spärlich diese Lernphänomene bislang in Studien an menschlichen Probanden im Vergleich mit tierexperimentellen Studien untersucht worden sind (Martin-Soelch et al., 2007; Andreatta & Pauli, 2015; Konova & Goldstein, 2019). Diese Diskrepanz wird vorwiegend auf zwei Schwierigkeiten zurückgeführt: Erstens ist es eine Herausforderung einen geeigneten US zu bestimmen, der eine beträchtliche und universell angenehme Wertigkeit besitzt (Martin-Soelch et al., 2007; Stussi et al., 2018; Wardle et al., 2018). Zweitens ist es bislang unklar, welche psychophysiologischen Parameter am besten geeignet sind, um sensitiv appetitive Pawlow'sche Lernprozesse im Menschen abzubilden (Stussi et al., 2018; Wardle et al., 2018).

Eine Vielzahl von physiologischen Maßen wurde bereits untersucht, um konditionierte Reaktionen im Bereich der appetitiven Konditionierungsforschung nachzuweisen. Die Datenlage ist jedoch heterogen und bislang existiert kein Goldstandard, um erfolgreich appetitive assoziative Lernprozesse zu charakterisieren (Wardle et al., 2018). Häufig werden in Konditionierungsstudien subjektive Ratings erhoben, wie z. B. CS-Valenz Ratings (Klucken et al., 2015; Andreatta & Pauli, 2015; Ebrahimi et al., 2017), Trial-by-Trial-US-Erwartungen (van den Akker et al., 2015) oder CS-US-Kontingenz-Bewertungen (*contingency awareness*, explizites Kontingenzbewusstsein; Ebrahimi et al., 2017; Stussi et al., 2018). Ein Nachteil dieser Maße ist, dass sie nur den expliziten Lernanteil erfassen und bei einfachen Lernparadigmen anfällig für Verzerrungen aufgrund sozialer Erwünschtheit sind. Im behavioralen Maß der Reaktionszeiten wurde uneinheitlich bereits eine konditionierte Zunahme, Abnahme oder keine Differenzierung auf den verstärkten Stimulus gefunden (O'Doherty et al., 2006; Metereau & Dreher, 2013; Ebrahimi et al., 2017). Die Hautleitfähigkeit, die sich als psychophysiologisches Maß bei der aversiven Konditionierung bewährt hat, zeigte in appetitiven Konditionierungsparadigmen nur unregelmäßig eine erhöhte Reaktion auf den verstärkten CS (Klucken et al., 2015; Andreatta & Pauli, 2015; Lonsdorf et al., 2017; Wardle et al., 2018). Jedoch ist es bisher das einzige psychophysiologische Maß, bei dem auch der Extinktionsvorgang untersucht und erfolgreich durchgeführt werden konnte (Kruse et al., 2017; Kruse et al., 2020). Der Herzfrequenz konnte bislang keine relevante Rolle als autonomes Maß in der appetitiven Konditionierungsforschung zugeschrieben werden. Ein Nachteil der Herzfrequenz und der Hautleitfähigkeit ist ihre verzögerte Reaktionslatenz und lange Reaktionsdauer (Lonsdorf et al., 2017). Auch Startle-Reflexe wurden gelegentlich in appetitiven Konditionierungsparadigmen erhoben (Andreatta & Pauli, 2015; Stussi et al.,

2018). Hierbei handelt es sich um autonome Schreckreaktionen, die durch unerwartete und in der Regel aversive akustische Reize hervorgerufen werden. Hierzu gehören unter anderem der Lidschlagreflex (LSR) und der postaurikuläre Reflex (PAR, Stussi et al., 2018). Der LSR ist auf aversiv-konditionierte Stimuli meist verstärkt ausgeprägt und auf appetitive Stimuli entsprechend abgeschwächt (Andreatta & Pauli, 2015). Im Gegensatz dazu steigt die Intensität des PAR in Folge des appetitiven Lernprozesses (Stussi et al., 2018). Ein großer Nachteil der Startle-Reflexe ist, dass sie aufgrund ihrer intrinsischen aversiven Eigenschaften im appetitiven Forschungsbereich nur begrenzt anwendbar sind. Interessanterweise liefern parallel erhobene Indizes nicht unbedingt übereinstimmende Ergebnisse (d. h. nur einige Maße können eine konditionierte Reaktion nachweisen) und korrelieren oft nur schwach miteinander (Wardle et al., 2018).

Eyetracking-Maße wurden in der appetitiven Forschung bisher nur selten angewandt. Der Fokus lag außerdem vornehmlich auf konditionierten Veränderungen des Pupillendurchmessers (O'Doherty et al., 2003; O'Doherty et al., 2006; Prévost et al., 2013; Pauli et al., 2015), während andere Eyetracking-Maße wie Blickverweildauer, Lidschlagschlaghäufigkeit und –dauer nicht exploriert wurden. Ein Vorteil des Eyetrackings ist, dass es mehrere Maße mit hohem Signal-Rausch-Verhältnis und kurzer Reaktionslatenz anbietet, ein nicht-invasives Verfahren darstellt und keine inhärente aversive Qualität besitzt. Da die Ableitung nicht durch magnetische Felder gestört wird, bietet es sich zusätzlich auch als praktisches Maß in der Magnetresonanztomographie-Forschung an. Veränderungen des Pupillendurchmessers sind mit einer Vielzahl kognitiver Prozesse assoziiert (van der Wel & van Steenbergen, 2018). Die existierenden appetitiven Konditionierungsexperimente konnten eine stärkere Pupillendilatation auf den verstärkten CS beobachten (O'Doherty et al., 2003; O'Doherty et al., 2006; Prévost et al., 2013; Pauli et al., 2015), wobei Studiendesign und Analyseverfahren zwischen den Studien stark variieren. Als Blickverweildauer bezeichnet man die Zeit, während der der Blick auf einem Stimulus verweilt. Sie wird häufig als indirektes Maß für Aufmerksamkeit verwendet (Isaac et al., 2014). Lidschlagdauer wird als Messgröße von Wachheit gewertet (Caffier et al., 2003). Hier gilt, dass eine kurze Lidschlagdauer einem wachen Zustand entspricht, während eine längere Dauer positiv mit Müdigkeit korreliert (Caffier et al., 2003). In aversiven Konditionierungsexperimenten wurde eine erhöhte Lidschlaghäufigkeit als Reaktion auf aversiv verstärkte CS beschrieben, im appetitiven Konditionierungsbereich ist das Verhalten dieses Parameters noch unklar (Prévost et al., 2013; Pauli et al., 2015).

Verstärkt durch die Tatsache, dass es bislang keinen etablierten Standard gibt, an dem der erfolgreiche appetitive Lernprozess festgemacht wird, wurden die neuronalen Korrelate dieses Lernprozesses im Menschen nur in vergleichsweise wenigen Studien untersucht (Martin-Soelch et al., 2007). Bei der appetitiven Konditionierung scheinen unter anderem besonders die Amygdala, der ventromediale präfrontale Kortex (vmPFC) und das ventrale Striatum eine Rolle zu spielen (Martin-Soelch et al., 2007). Die Amygdala ist hierbei vor allem an der Bildung des CS-US-Zusammenhangs sowie an der emotionalen Wertigkeitszuweisung beteiligt (Martin-Soelch et al., 2007). Dem vmPFC wird eine zentrale Rolle in der Regulierung der Amygdala-Aktivität zugeschrieben (Ebrahimi et al., 2017). Es wurde beispielsweise gezeigt, dass eine stärkere Amygdala-vmPFC-Konnektivität negativ mit der

Konditionierungsreaktion (gemessen an Hand der Hautleitfähigkeit) korreliert (Klucken et al., 2015). Das ventrale Striatum ist allgemein während der Verarbeitung von belohnenden Reizen (Martin-Soelch et al., 2007) und der Entwicklung der Belohnungserwartung aktiv (O'Doherty et al., 2003; O'Doherty et al., 2004). Die neuronalen Korrelate der appetitiven Extinktion wurden kaum untersucht (Kruse et al., 2017; Konova & Goldstein, 2019; Kruse et al., 2020). In der frühen Phase des Extinktionsvorgangs scheinen der Hippocampus sowie der ventrale und dorsale cinguläre Kortex eine Rolle zu spielen, während Amygdala und der Nucleus accumbens (NAcc) als Teil des ventralen Striatums vor allem in der späten Phase von Bedeutung sind (Kruse et al., 2017; Kruse et al., 2020). Appetitive Rückfallphänomene wurden im Menschen bisher noch gar nicht untersucht.

1.1 Zielsetzung

Obwohl die Lernprozesse der appetitiven Konditionierung, Extinktion und des Reinstatements von besonderer Wichtigkeit für das Verständnis von Abhängigkeitserkrankung sind und diese Phänomene in Tiermodellen bereits gut etabliert sind, herrscht ein überraschender Mangel im translationalen Humanmodell. Die vorliegende Forschungsarbeit soll daher einen Beitrag zum besseren Verständnis appetitiver Lernprozesse im Humanbereich leisten. Durch die Anwendung unterschiedlicher experimenteller Methoden (Ratings, Eyetracking, Erhebung der Hautleitfähigkeit, Herzfrequenz und Startle-Reflexe, funktionelle Bildgebung) und Datenanalyseverfahren (psychophysiologische Modellierung, computationale Modellierung, neuronale Konnektivitätsanalysen) wurden die behavioralen, psychophysiologischen und neuronalen Korrelate dieser Lernmechanismen tiefgehend charakterisiert, um damit zu einem besseren Verständnis von Abhängigkeitserkrankungen beizutragen und langfristig die Entwicklung nachhaltiger effektiver Therapien voranzutreiben.

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- (1) Welche psychophysiologischen Parameter sind am besten geeignet, um sensitiv appetitive Pawlow'sche Lernprozesse im Menschen abzubilden? (Studie I + II)
- (2) Eignen sich Eyetracking-Maße, vornehmlich Pupillendurchmesser, Blickverweildauer, Lidschlagdauer und –häufigkeit, um appetitive Pawlow'sche Lernprozesse abzubilden? (Studie I)
- (3) Lassen sich latente und dynamische Lernprozesse mit Hilfe computationaler Lernmodelle anhand des Pupillenverhaltens ableiten? (Studie I)
- (4) Lassen sich appetitive Pawlow'sche Rückfallphänomene wie der Reinstatement-Effekt, bei gesunden Versuchsteilnehmern psychophysiologisch abbilden? (Studie II)
- (5) Welche neuronalen Strukturen unterliegen dem appetitiven Reinstatement-Effekt und welcher Zusammenhang besteht zwischen diesen Strukturen und den individuellen Unterschieden der psychophysiologischen Reinstatement-Intensität? (Studie II)

2. Methoden

Im Folgenden werden das Studiendesign der beiden Studien erläutert (2.1 und 2.2) sowie im Anschluss die in beiden Studien verwendeten Methoden (Ratings, Reaktionszeiten, US-Erwartung, Eyetracking, Hautleitfähigkeit, Herzfrequenz, Startle, funktionelle Bildgebung) einzeln dargestellt und abschließend computationale Modellierung (2.6), psychophysiologische Modellierung (2.11) und die statistischen Verfahren (2.12) erläutert.

2.1 Studie I: Pupil dilation as an implicit measure of appetitive Pavlovian learning

Pietroock, C., Ebrahimi, C., Katthagen, T. M., Koch, S. P., Heinz, A., Rothkirch, M., & Schlagenhauf, F. (2019). *Pupil dilation as an implicit measure of appetitive Pavlovian learning. Psychophysiology, 56* (12), e13463. <https://www.doi.org/10.1111/psyp.13463>

Ziel dieser Studie war es, die Eyetracking-Maße Pupillendurchmesser, Blickverweildauer, Lidschlagdauer und –häufigkeit als Indizes für appetitive Konditionierung zu evaluieren und zu untersuchen, ob sich das Lernverhalten der Teilnehmer anhand des Pupillendurchmessers mit Hilfe computationaler Lernmodelle abbilden lässt. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen diesen Indizes und weiteren, peripher-physiologischen Konditionierungsmaßen untersucht.

An dieser Studie nahmen 29 gesunde Versuchsteilnehmer teil. Die Probanden durchliefen ein computergestütztes differentielles Delay-Konditionierungsparadigma, bei dem auf jeweils einen von zwei neutralen audiovisuellen CS in 50 % der Fälle (partieller Verstärkungsplan) ein primärer Verstärker folgte (CS⁺-Bedingung), während der andere CS niemals verstärkt wurde (CS⁻-Bedingung). Bei dem CS handelte es sich um vergleichbare Bilder von Gesichtern junger Frauen aus der FACES Datenbank (Max Planck Institute for Human Development, Berlin; Ebner et al., 2010), die mit einem Glockenton verbunden wurden, um den assoziativen Lernprozess mit unterschiedlichen sensorischen Qualitäten zu verbinden. Bei dem US handelte es sich um drei Milliliter eines vom Studienteilnehmenden vorab ausgewählten Obstsaftes, der den Studienteilnehmenden mit Hilfe einer programmierten Perfusorpumpe über einen PVC-Schlauch und Strohhalm verabreicht wurde. Die CS wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge jeweils rechts oder links von einem zentralen Fixationskreuz auf einem Bildschirm präsentiert, während die Probanden die Aufgabe hatten, ihre binäre US-Erwartung (US oder kein US) auf den präsentierten CS so schnell und intuitiv wie möglich mit Hilfe eines Tastendrucks anzugeben (siehe Abbildung 1, Pietroock et al., 2019).

Während der Gesamtdauer des Experiments wurden Eyetracking-Maße (Pupillendurchmesser, Blickverweildauer, Lidschlagdauer und –häufigkeit), Hautleitfähigkeit und Herzfrequenz erhoben. Zusätzlich wurden behaviorale Maße wie Ratings, Reaktionszeiten und Trial-by-Trial-US-Erwartungen erfasst. Im Anschluss an das Experiment erfolgte ein Startle-Test, bei dem der LSR und der PAR gemessen wurden.

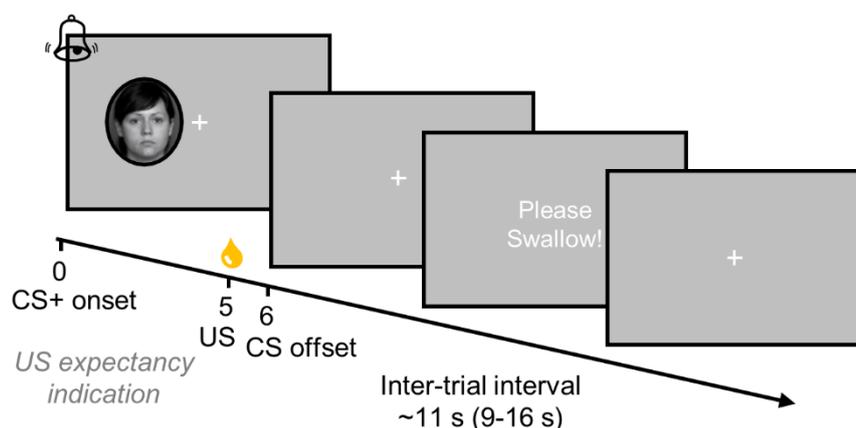


Abbildung 1. Sequenz eines appetitiv verstärkten Lerntrials aus Studie I.

Zu Beginn eines Trials wurde jeweils eins von zwei Bildern von weiblichen Gesichtern links oder rechts von einem zentralen Fixationskreuz für sechs Sekunden präsentiert. Die Probanden sollten in Reaktion auf das präsentierte Bild schnellstmöglich mittels Tastendruck angeben, ob sie eine US-Gabe (Saft) erwarteten oder nicht. Der US wurde in verstärkten Trials 5 Sekunden nach initialer Bildpräsentation verabreicht. Das Signal zum Schlucken folgte 2 - 5 Sekunden später. Das Intervall zwischen den Trials dauerte 9 - 16 Sekunden. (Abbildung aus Pietroock et al., 2019).

2.2 Studie II: Opposing roles for amygdala and vmPFC in the return of appetitive conditioned responses in humans

Ebrahimi, C., Koch, S. P., **Pietroock, C.**, Fydrich, T., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2019). Opposing roles for amygdala and vmPFC in the return of appetitive conditioned responses in humans. *Translational Psychiatry*, *9* (1), 148. <https://www.doi.org/10.1038/s41398-019-0482-x>

Die zweite Studie diente dem Ziel, das Verständnis von Pawlow'schen Extinktions- und Rückfallphänomenen im appetitiven Bereich beim Menschen zu erweitern. Hierfür erfolgte in einem 3-Tages-Design eine differentielle Delay-Konditionierung (Tag 1), Extinktion (Tag 2) und die plötzliche erneute US-Präsentation (Reinstatement, Tag 3). Insbesondere wurden die neuronalen Korrelate des Reinstatement-Effekts untersucht.

Insgesamt nahmen 62 gesunde Versuchsteilnehmer an der Konditionierungsphase dieses Experiments teil (Tag 1). Eine Subgruppe von 33 Teilnehmern durchlief zusätzlich die Extinktions- (Tag 2) und Reinstatement-Phase (Tag 3; siehe Abbildung 2, Ebrahimi et al., 2019). Diese zeitliche Versetzung der Lernphasen um jeweils 24 Stunden zielte darauf ab, die gelernten Assoziationen zu konsolidieren. Während der Konditionierung wurden computergestützt in pseudorandomisierter Reihenfolge zwei audiovisuelle Stimuli präsentiert. Jeweils einer dieser Stimuli wurde in 50 % der Fälle (partieller Verstärkungsplan) mit einem vom Probanden vorab ausgesuchten Obstsaft oder Fruchtsmoothie verstärkt (CS+-Bedingung) während auf den anderen Stimulus niemals ein Verstärker folgte (CS-Bedingung). Als CS wurden auf einem Bildschirm vergleichbare Bilder von leeren Trinkgläsern verwendet, die auf der rechten oder linken Seite eines zentralen Fixationskreuzes präsentiert wurden und jeweils an einen anderen charakteristischen Signalton gekoppelt waren. Während der

Extinktionsphase wurden die identischen Stimuli erneut in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert, jedoch folgte weder auf den CS+, noch auf den CS- ein primärer Verstärker (0 % Verstärkungsplan). Analog dazu erfolgte auch in der Reinstatement-Phase eine unverstärkte Präsentation beider audiovisuellen Stimuli, jedoch wurde hier zu drei Zeitpunkten eine unangekündigte US-Gabe (Reinstatement) verabreicht (Siehe Abbildung 2, Ebrahimi et al., 2019). Während der Lernphasen führten die Versuchsteilnehmenden eine Diskriminationsaufgabe durch: Hierfür sollten sie mittels Tastendruck schnellstmöglich angeben, auf welcher Seite des Fixationskreuzes die visuellen Stimuli präsentiert wurden (siehe Abbildung 2, Ebrahimi et al., 2019). In allen Lernphasen wurden die konditionierten Reaktionen über die Hautleitfähigkeit, Herzfrequenz und Startle-Reflexe (LSR und PAR) erfasst. Zusätzlich wurden behaviorale Lernindizes, wie Valenzratings und Reaktionszeiten erhoben. Zur Analyse des Reinstatement-Effekts auf neuronaler Ebene erfolgte die Messung am 3. Tag im Magnetresonanztomographen (MRT).

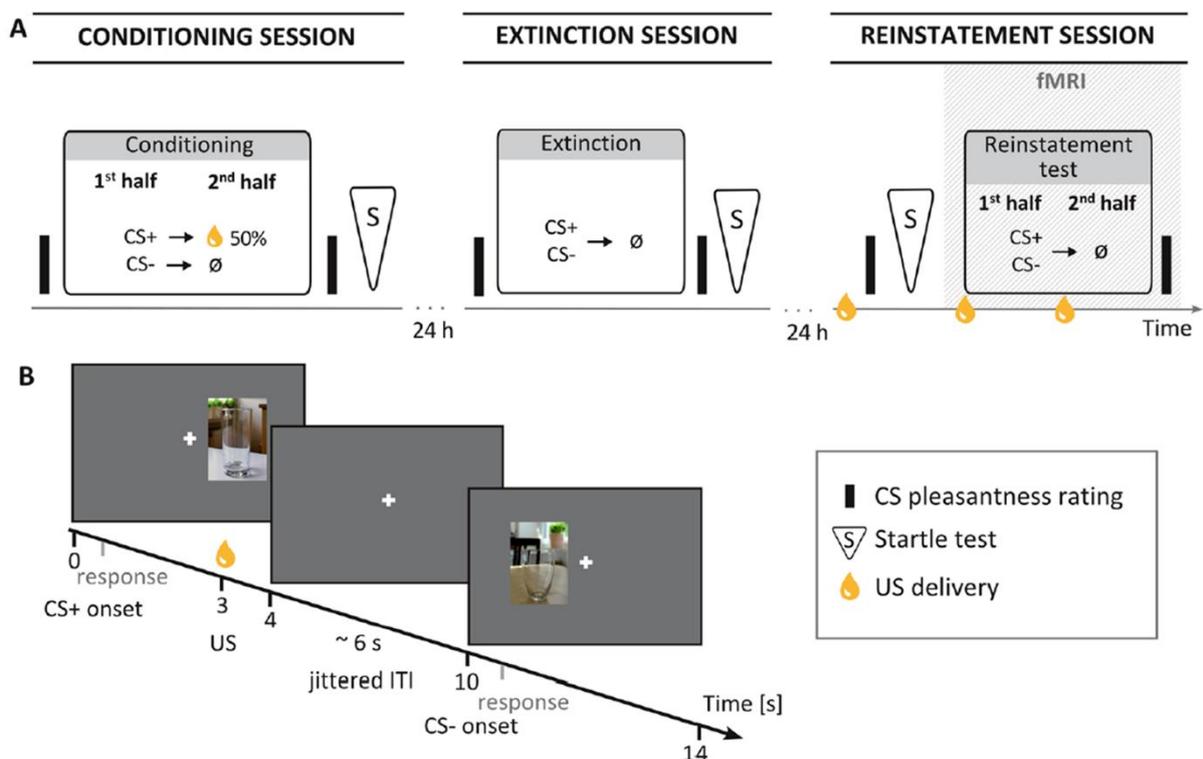


Abbildung 2. Experimentelles Design und Trialsequenz von Studie II.

A. Studie II bestand aus einer appetitiven Konditionierungs- (Tag 1), Extinktions- (Tag 2) und Reinstatement-Phase (Tag 3). B. Beispielsequenz eines appetitiv verstärkten Lerntrials: Zu Beginn eines Trials wurde jeweils eins von zwei Bildern von leeren Trinkgläsern rechts oder links von einem zentralen Fixationskreuz präsentiert. Die Versuchsteilnehmenden sollten schnellstmöglich angeben, auf welcher Seite des Fixationskreuzes der Stimulus präsentiert wurde. In der CS+-Bedingung folgte in 50 % der Fälle nach 3 Sekunden der US. (Abbildung aus Ebrahimi et al., 2019).

2.3 Ratings

In beiden Studien wurden explizite Konditionierungseffekte über Valenzratings erhoben. Hierzu zählten dimensionale subjektive Einschätzungen nach Angenehmheit (*pleasantness*, Studie I + II), Attraktivität

(Studie I) und Erregung (*arousal*, Studie I) der CS, die jeweils vor Beginn und im Anschluss an die Lernphasen erfragt wurden. In Studie I wurde zusätzlich ein dichotomes CS-Präferenz-Rating als implizites Konditionierungsmaß durchgeführt, bei dem von den Teilnehmern vor und nach dem Konditionierungsparadigma eine Entscheidungsaufgabe absolviert wurde, bei der zwischen zwei gleichzeitig präsentierten Stimuli ausgewählt werden sollte, bei denen es sich um die CS aus dem Experiment sowie vier zusätzlichen Distraktoren handelte. In beiden Studien wurden die Probanden im Anschluss an die Lernphasen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen den zwei CS und dem US befragt (*contingency awareness*).

2.4 Reaktionszeiten und US-Erwartung: Datenerhebung und Vorverarbeitung

Als behaviorale Maße der Konditionierung dienten die Reaktionszeiten, die sich aus der Diskriminations- (Studie II) und US-Erwartungsaufgabe (Studie I) ergaben. Die Reaktionszeiten wurden nach Eingrenzung einer Ober- und Untergrenze log-transformiert und über die Versuchsbedingungen (CS⁺ und CS⁻) und den zeitlichen Verlauf (erste und zweite Hälfte der Lernphase) gemittelt. In Studie I wurde ebenfalls der Mittelwert des prozentualen Anteils positiver Erwartungen zum US-Erhalt über CS-Bedingung und zeitlichen Verlauf gebildet.

2.5 Eyetracking: Datenerhebung und Vorverarbeitung

Die Aufzeichnung der Eyetracking-Daten erfolgte mittels eines videobasierten Eyetrackers (Cambridge Research Systems Ltd., GB; räumliche Genauigkeit: 0,05°, zeitliche Auflösung: 250 Hz). Von jedem Probanden wurden die Pupillengröße und die Augenbewegung des rechten Auges erfasst. Die erhobenen Daten wurden anschließend mit Matlab R2016a (The Mathworks, Natick, MA), sowie zusätzlich mit Hilfe der psychophysiologischen Modellierungs-Toolbox PsPM (<http://pspm.sourceforge.net/>) ausgewertet. Nach einer initialen visuellen Inspektion der Rohdaten und einer räumlichen Glättung (*smoothing*) mittels Savitzky-Golay-Filter wurden die Daten in Zeitfenster von Beginn der CS-Präsentation bis zur möglichen US-Gabe (Sekunde 0 - 5 von jedem Trial) segmentiert.

Pupillendurchmesser

Die statistische Analyse der Pupillendurchmesserdaten wurde unmittelbar vor möglicher US-Gabe (Sekunde 4 - 5) ausgeführt, da dies als Zeitfenster der stärksten CS-Differenzierung betrachtet wird (Koenig et al., 2018). Der modellbasierte Analyseansatz mit PsPM ist weiter unten beschrieben.

Blickverweildauer

Der durchschnittliche prozentuale Anteil der Blickverweildauer jedes Probanden auf den präsentierten CS in dem definierten Zeitintervall (0 - 5 Sekunden ab CS-Beginn) wurde für die statistische Analyse verwendet.

Lidschlagdauer und -häufigkeit

Die Lidschlagdauer wurde ermittelt, indem die Länge der Lidschläge pro CS-Bedingung in dem segmentierten Zeitfenster gemittelt wurde. Als Lidschlaghäufigkeit galt die Anzahl der Lidschläge pro CS-Bedingung im selbigen Zeitintervall.

2.6 Computationale Modellierung des Lernverhaltens

Da der Pupillendurchmesser einen sensitiven Konditionierungsparameter darstellte, wurde weiterhin untersucht, ob sich Lernverhalten anhand der Trial-by-Trial-Werte dieses Parameters mit Hilfe computationaler Modelle abbilden lassen. Alle betrachteten Lernmodelle beruhen auf dem Rescorla-Wagner-Modell. Im Rescorla-Wagner-Modell erfolgt das Lernen des Belohnungswertes des CS über den Prädiktionsfehler, welcher die Diskrepanz zwischen erwartetem Wert und erhaltener Belohnung angibt, um den Erwartungswert des präsentierten Stimulus in jedem Trial anzupassen. Der Prädiktionsfehler $\delta_{v'}^{(k)}$ wird wie folgt definiert: $\delta_{v'}^{(k)} = r^{(k)} - v'^{(k)}$ (v' ist der erwartete Wert, r ist hier die erhaltene Belohnung, k ist der Trialindex). Der erwartete Wert wird somit für jedes Trial mit Hilfe des Vorhersagefehlers $\delta_{v'}^{(k)}$ neu berechnet: $v'^{(k+1)} = v'^{(k)} + \alpha^{(k)} \delta_{v'}^{(k)}$. Der Einfluss des Prädiktionsfehlers (α) wurde entweder mittels einer konstanten Lernrate oder mit einem dynamischen attentionalen Gewicht gewichtet. Die dynamischen attentionalen Gewichte wurden durch eine Pearce-Hall-Regel (Pearce & Hall, 1980; Diederer et al., 2016) aktualisiert: $\alpha_{v'}^{(k)} = \gamma |\delta_{v'}^{(k-1)}| + (1 - \gamma) \alpha_{v'}^{(k-1)}$. Diese Regel berücksichtigt eine generelle Abnahme mit zunehmender Anzahl von Trials, sowie den absoluten Prädiktionsfehler des vorausgehenden Trials ($|\delta_{v'}^{(k-1)}|$), welcher eine Konstante Trials (γ) gewichtet. In der vorliegenden Konditionierungsstudie sollte die Pearce-Hall-Aktualisierung relativ stabile attentionale Gewichte für den CS⁺-Wert modellieren, da der Prädiktionsfehler durch die US-Verstärkung in nur 50 % der Fälle relativ hoch sein sollte, während die attentionale Gewichte für den CS⁻ bei abnehmendem Vorhersagefehler langsam abfallen sollten. Die individuellen Pupillenreaktionen wurden entweder mit dem erwarteten Wert des präsentierten CS oder den dynamischen attentionalen Gewichten des präsentierten CS vorhergesagt.

Es wurden folgende verschiedene Rescorla-Wagner-Modelle betrachtet: i) eine konstante Lernrate und erwarteter Wert des CS als Vorhersage, ii) zwei konstante Lernraten und erwarteter Wert des CS als Vorhersage, iii) Pearce-Hall-Modell mit Wert als Vorhersage mit gleichen Parametern für CS⁺ und CS⁻, iv) Pearce-Hall-Modell mit Wert als Vorhersage mit unterschiedlichen Parametern für CS⁺ und CS⁻, v) Pearce-Hall-Modell mit Aufmerksamkeit als Vorhersage und gleichen Parametern für CS⁺ und CS⁻, vi) Pearce-Hall-Modell mit Aufmerksamkeit als Vorhersage und unterschiedlichen Parametern für CS⁺ und CS⁻. Zusätzlich wurde ein Null-Modell berechnet, das ausschließlich den Pupillendurchmesser anhand des präsentierten CS vorhergesagt. Diese sieben Modelle wurden anschließend in vier Modellfamilien zusammengefasst (i+ii; iii+iv; v+vi; Nullmodell).

Die vier Modellfamilien wurden mittels random-effects Bayesian-Modellselektierung miteinander verglichen (Stephan et al., 2009). Die vier Modellfamilien sowie die Einzelmodelle wurden anschließend

mit Hilfe Bayesianischer Modellvergleiche miteinander verglichen (Stephan et al., 2009; Rigoux et al., 2014)

2.7 Hautleitfähigkeit: Datenerhebung und Vorverarbeitung

Hautleitfähigkeit, Herzfrequenz, LSR und PAR wurden über einen MR-kompatiblen Verstärker (BrainAmp, Brain Products GmbH, München, Deutschland) mit einer zeitlichen Auflösung von 250 Hz aufgenommen.

Die Hautleitfähigkeit wurde durch zwei Ag/AgCl-Elektroden, die an der palmaren medialen Phalanx des Zeige- und Mittelfingers der nicht-dominanten Hand befestigt wurden, abgeleitet. Die Ableitung wurde durch einen zusätzlichen MR-kompatiblen Galvanic-Skin-Response-Sensor (Brain Products GmbH, München, Deutschland) verstärkt. Die Auswertung erfolgte mittels Matlab R2016a und der Modellierungssoftware PsPM.

2.8 Herzfrequenz: Datenerhebung und Vorverarbeitung

Die Herzfrequenz wurde mittels Elektrokardiogramm (EKG) mit bipolarer Ableitung gemessen. Hierfür wurden zwei Elektroden jeweils im zweiten Interkostalraum parasternal rechts und im fünften Interkostalraum medioklavikular links angebracht. Im MRT (Studie II) wurde die Herzaktivität mit Hilfe eines MR-tauglichen photoplethysmographischen Sensors am linken Zeigefinger der nicht dominanten Hand erfasst. In Studie I wurden die EKG-Daten nach visueller Beurteilung der Rohdaten mittels Butterworth-Filter geglättet. QRS-Detektion erfolgte mit Hilfe einer modifizierten Version des Pan-Tompkins-Algorithmus (Pan & Tompkins, 1985) der PsPM-Software. Alle QRS-Komplexe, die durch den Algorithmus unerfasst blieben, wurden in einer späteren visuellen Kontrolle manuell korrigiert. Das EKG-Signal wurde dann linear interpoliert, in Herzperiode konvertiert, normalisiert und in einem modellbasierten Analyseansatz mit PsPM ausgewertet (siehe unten). In der zweiten Studie erfolgte die QRS-Detektion ebenfalls mit Hilfe des Pan-Tompkins-Algorithmus (Tag 1 + 2). Für die photoplethysmographischen Daten (Tag 3) wurde eine Online-Pulsperiodendetektion (Siemens Physiological Monitoring Unit) genutzt. Die durchschnittliche Herzfrequenz der ersten 3 Sekunden nach CS-Präsentation wurde für jeden Probanden ermittelt, normalisiert und für jede Bedingung (CS⁺ und CS⁻) und zeitliche Phase (erste und zweite Hälfte der Lernphase) zusammengefasst (Ebrahimi et al., 2019).

2.9 Startle: Datenerhebung und Vorverarbeitung

In beiden Studien wurden als zusätzliche Konditionierungsindizes die akustischen Startle-Reflexe des LSR und PAR separat unmittelbar nach den Lernphasen erhoben. Hierfür wurden mehrfach die visuellen Stimuli der entsprechenden Experimente einzeln in der Mitte eines Bildschirms präsentiert. In unvorhersehbaren Abständen hörten die Probanden über Kopfhörer kurzzeitig ein lautes weißes Rauschen. Die Startle-Reflexe wurden mittels Elektromyogramm (EMG) über jeweils zwei Ag/AgCl-

Elektroden am linken M. orbicularis oculi (LSR) und am linken M. auricularis posterior (PAR) abgeleitet. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in Matlab R2016a. In Studie I wurde das EMG-Signal nach visueller Inspektion räumlich, unter anderem durch einen Butterworth-Filter, geglättet und gleichgerichtet. Das Maximum in einem modalitätsspezifischen Zeitfenster wurde als Startle-Reaktion erfasst und einer Qualitätsprüfung unterzogen (Glotzbach-Schoon et al., 2015). Schließlich wurden alle Daten T-standardisiert. Die Vorverarbeitung in Studie II erfolgte weitgehend analog (Ebrahimi et al., 2019).

2.10 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die Erhebung der funktionellen MRT-Daten erfolgte am Berlin Center for Advanced Neuroimaging an einem 3-Tesla MRT (Trio, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einer 32-Kanal Kopfspule. Die fMRT-Daten wurden mittels einer T2*-gewichteten Standard-EPI-Sequenzen (*echo planar imaging*) erfasst (40 Schichten, Repetitionszeit = 2,09 s, Echozeit = 22 ms, 90° Flipwinkel, Voxelgröße: 3 x 3 x 3 mm³). Zusätzlich erfolgte für jeden Teilnehmenden eine T1-gewichtete strukturelle Aufnahme. Das Experiment wurde über einen Monitor und einem an der Kopfspule fixierten Spiegel präsentiert.

Die anschließende Auswertung erfolgte mit Hilfe der Matlab-basierten Toolbox SPM12 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). Die Vorverarbeitung der fMRT-Daten umfasste eine Zeitkorrektur (*slice time correction*), eine Bewegungskorrektur (*realignment*), Segmentierung der strukturellen Aufnahme (*segmentation*), Ko-Registrierung von strukturellen und funktionellen Bildern (*co-registration*), räumliche Normalisierung (*spatial normalization*) und räumliche Glättung (*smoothing*). In der darauffolgenden statistischen Analyse wurden zuerst auf Probandenebene (Einzelstatistik) die Effekte der Versuchsbedingungen auf die Aktivität jedes Voxels im Rahmen des allgemeinen linearen Modells (*general linear model*) geschätzt und entsprechende Kontrastbilder erstellt. Im Anschluss erfolgte die Gruppenstatistik, wobei für die Zielregionen eine Korrektur für multiple Testung mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ Family-Wise-Error (FWE)-Korrektur erfolgte. Zu den a-priori definierten Zielregionen zählten Amygdala, vmPFC und NAcc. Amygdala und NAcc wurden anhand von Masken des WFU PickAtlas (<http://www.fmri.wfubmc.edu/download.htm>) definiert. Als vmPFC-Maske wurde literaturbasiert eine 10-mm-Sphäre mit dem Zentrum $x = 0$, $y = 40$, $z = -12$ festgelegt (Lonsdorf et al., 2014). Zur Vollständigkeit wurde zusätzlich eine exploratorische Analyse des gesamten Gehirns (*whole-brain analysis*) auf einem unkorrigierten Signifikanzniveau von $p < 0,001$ durchgeführt.

In einer Konnektivitätsanalyse wurde der funktionelle Zusammenhang zwischen Amygdala und dem vmPFC ausgewertet (generalisierte psychophysiologische Konnektivitätsanalyse (gPPI); McLaren et al., 2012). Hierbei wurde die Veränderung der funktionellen Konnektivität zwischen beiden Regionen in Abhängigkeit der experimentellen Bedingung (CS⁺ vs. CS⁻) bestimmt. Um die Beziehung zwischen den beteiligten neuronalen Strukturen und individuellen Unterschieden der psychophysiologischen Reinstatement-Effekte zu untersuchen, wurden einfache Regressionsanalysen mit den psychophysiologischen Maßen, die einen Reinstatement-Effekt aufwiesen, sowie den funktionellen

Kontrastbildern und den konditionsspezifischen Konnektivitätsunterschieden der gPPI-Analyse durchgeführt.

2.11 Psychophysiologische Modellierung

Da eine psychophysiologische Modellierung konditionierte Reaktionen auf den CS⁺ und CS⁻ sensitiver als modellfreie Analyseansätze differenzieren kann (Bach, 2014; Castegnetti et al., 2016; Korn et al., 2017), wurden Hautleitfähigkeit (Studie I + II), Herzfrequenz (Studie I) und Pupillendurchmesser (Studie I) zusätzlich einem modellbasierten Analyseansatz mit Hilfe der in Matlab implementierten Modellierungs-Toolbox PsPM unterzogen. Für jede Modalität wurde als erstes auf Probandenebene ein allgemeines lineares Konvolutionsmodell (*general linear convolution model*) mit Regressoren für CS⁺ und CS⁻ aus jeder Hälfte des Experiments aufgestellt. Die Regressoren wurden anschließend mit Hilfe der modalitätsspezifischen Reaktionsfunktion gefaltet. Die Modellschätzung liefert eine Parameterschätzung für jeden Regressor.

2.12 Statistische Analysen

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware 'R' (Version 3.4.3, <https://www.r-project.org/>). Das Alpha-Level (α) wurde bei 0,05 festgelegt. Die Effektstärke wurde mittels partiellem Eta-Quadrat (η^2p) und Cohen's d geschätzt. Die Auswertung der Ratings, behavioralen Maße (US-Erwartung, Reaktionszeiten), Eyetracking-Maße, Hautleitfähigkeit und Herzfrequenz erfolgte anhand einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen (repeated measures ANOVA) mit den Intrasubjektfaktoren CS-Bedingung (CS⁺ und CS⁻) und Zeit (vor und nach Konditionierung, beziehungsweise erste und zweite Hälfte der Lernphase). Der statistische Mittelwertvergleich der zwei Bedingungen der Startle-Reflexe erfolgte mittels gepaarten t-Test. Um den intraindividuellen Zusammenhang zwischen verschiedenen Konditionierungsmaßen in Studie I zu ermitteln, wurden bivariate Korrelationen durchgeführt (Pearson's Produkt-Moment-Korrelation bzw. Spearman's Rangkorrelation).

3. Ergebnisse

3.1. Studie I

Ratings und behaviorale Maße

Hinsichtlich der expliziten Valenzratings auf den Dimensionen Valenz, Attraktivität und Erregung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen (CS⁺ und CS⁻). Ein signifikanter Unterschied wurde hingegen in dem impliziteren Maß des dichotomen CS-Präferenz-Ratings gefunden: Hier zeigte sich hypothesenkonform eine erhöhte Selektion des CS⁺-Stimulus nach erfolgter Konditionierung, die vor Beginn der Konditionierung noch nicht vorhanden war. Die Trial-by-Trial-US-Erwartung deutete auf einen erfolgreichen Lernprozess hin. Die Studienteilnehmer erwarteten signifikant häufiger die US-Gabe im Anschluss an eine CS⁺-Präsentation. Dieser Effekt war in der zweiten Hälfte des Konditionierungsparadigmas noch stärker ausgeprägt. Im Hinblick auf die Reaktionszeiten zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied. So wiesen die Probanden in der CS⁻-Bedingung eine kürzere Reaktionszeit (insbesondere in der zweiten Hälfte des Experiments) als in der CS⁺-Bedingung auf.

Eyetracking-Maße

In drei der vier Eyetracking-Maße konnten konditionierte Reaktionen festgestellt werden. Der Pupillendurchmesser war in CS⁺-Trials größer als in den CS⁻-Trials und dieser Unterschied war besonders stark in der letzten Hälfte des Experiments ausgeprägt (siehe Abbildung 3a und 3b; Pietrock et al., 2019). Zusätzlich verweilte die Blickposition signifikant länger auf CS⁺- als auf CS⁻-Reizen (siehe Abbildung 3c; Pietrock et al., 2019). Darüber hinaus bestand zwischen den Stimuli ein signifikanter Unterschied der Lidschlagdauer: Die Länge des Lidschlusses war in CS⁺-Trials kürzer als in CS⁻-Trials und verlängerte sich bei beiden mit der Dauer des Experiments (siehe Abbildung 3d; Pietrock et al. 2019). Die Lidschlaghäufigkeit zeigte eine trendweise Unterscheidung zwischen den Stimuli. So erfolgte in CS⁺-Trials seltener ein Lidschlag als in den CS⁻-Trials.

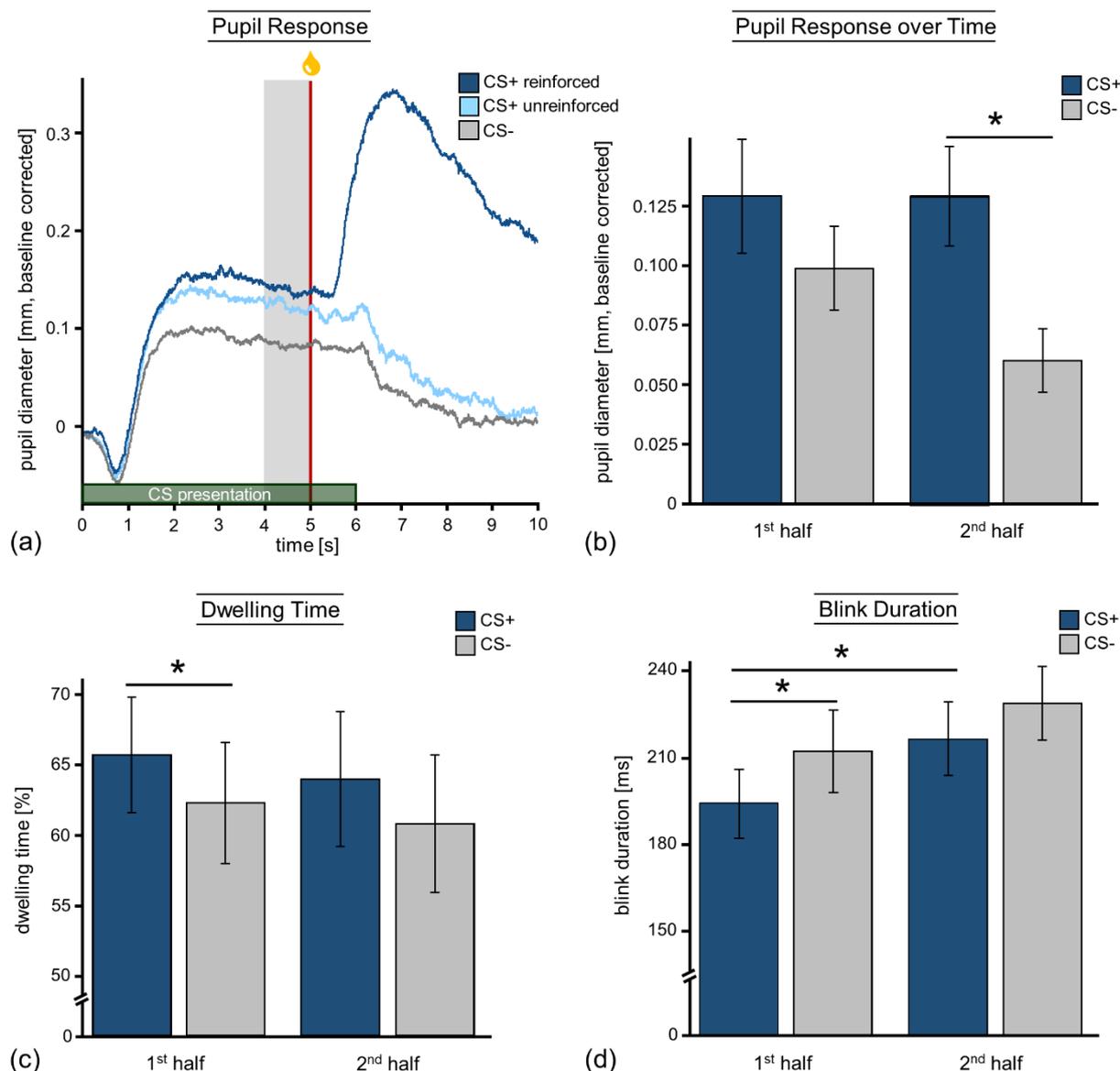


Abbildung 3. Ergebnisse der Eyetracking-Maße.

a. Durchschnittlicher baseline-korrigierter Pupillendurchmesser in der (verstärkten und unverstärkten) CS⁺- und CS⁻-Bedingung über alle Probanden. Der Pupillendurchmesser war im vorbestimmten Zeitfenster in CS⁺-Trials größer als in CS⁻-Trials. b. Durchschnittlicher Pupillendurchmesser der CS⁺- und CS⁻-Bedingung in der ersten und zweiten Hälfte des Experiments. Eine Pupillendurchmesservergrößerung wurde bei CS⁺- im Vergleich zu CS⁻-Trials, vor allem in der zweiten Hälfte des Experiments, festgestellt. c. Durchschnittlicher Zeitraum, in dem die Blickposition ununterbrochen auf den abgebildeten Stimulus in der ersten und zweiten Hälfte des Experiments gerichtet war. Die Blickposition verweilte länger auf Stimuli der CS⁺- als auf der CS⁻-Bedingung. d. Durchschnittliche Lidschlagdauer der CS⁺- und CS⁻-Bedingung in der ersten und zweiten Hälfte des Experiments. Die Lidschlagdauer war in CS⁺-Trials kürzer als in CS⁻-Trials. * $p \leq 0,05$. (Abbildung aus Pietrock et al., 2019)

Computationale Modellierung

In dem Vergleich der Modellfamilien zeigte sich, dass das Pearce-Hall-Modell mit aufmerksamkeitsgewichtetem Prädiktionsfehler und den Aufmerksamkeitsgewichten als Prädiktor die Pupillenreaktion am besten vorhersagen konnte. Auf einzelner Modellebene war dieses Ergebnis etwas schwächer ausgeprägt, aber weiterhin in Übereinstimmung mit dem vorherigen Modellfamilienvergleich.

Hier konnte das Pearce-Hall-Modell mit Aufmerksamkeitsgewicht als Prädiktor und unterschiedlichen Parametern für CS⁺- und CS⁻-Bedingung die Pupillenreaktion am besten vorhersagen.

Weitere psychophysiologische Maße

Die Herzfrequenz zeigte ebenfalls einen Konditionierungseffekt. In CS⁺-Trials war im Vergleich mit CS⁻-Trials eine signifikante Herzfrequenzverlangsamung festzustellen. Bei der Hautleitfähigkeit und den Startle-Reflexen (LSR und PAR) zeigten sich hingegen keine konditionierten Reaktionen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Maßen, in denen eine signifikante konditionierte Reaktion gefunden wurde, festgestellt werden.

3.2. Studie II

Ratings und behaviorale Maße

Ein signifikanter Konditionierungseffekt wurde in den impliziten CS-Valenzratings der zweiten Studie gezeigt. Nach der Extinktionsphase kam es zu einer generalisierten Abnahme der subjektiven Valenzratings beider Stimuli und die differentielle Bewertung der Stimuli war aufgehoben. Es zeigte sich kein Unterschied in Hinblick auf die Reaktionszeiten zwischen den Bedingungen.

Psychophysiologische Maße

In der Hautleitfähigkeit wurde eine konditionierte Reaktion festgestellt. Die Hautleitfähigkeitsreaktion war in CS⁺-Trials stärker ausgeprägt als in CS⁻-Trials. Außerdem bestand ein Zeiteffekt mit einer erhöhten Hautleitfähigkeitsreaktion in der ersten Hälfte der Konditionierung im Vergleich zum zweiten Abschnitt. Die erfolgreiche Konditionierung wurde durch die Ergebnisse der Startle-Reflexe bekräftigt. Nach der Konditionierungsphase wurde eine signifikante Abnahme des LSR als Reaktion auf den CS⁺ im Vergleich mit dem CS⁻ festgestellt. Der PAR war nach der Konditionierung in CS⁺-Startle-Trials signifikant stärker als in CS⁻-Trials ausgeprägt. In dem psychophysiologischen Maß der Herzfrequenz konnte in dieser Studie keine konditionierte Reaktion festgestellt werden.

Die Extinktion des Konditionierungseffekts verlief ebenfalls erfolgreich: nach der Extinktionsphase am zweiten Tag zeigten sich keine Unterschiede der Hautleitfähigkeitsreaktion in den Versuchsbedingungen (CS⁺ und CS⁻) mehr. Ebenfalls war die konditionierte Unterscheidung in den Startle-Maßen des LSR und des PAR nach der Extinktion aufgehoben.

Reinstatement-Effekte wurden in allen Parametern untersucht, in denen erfolgreiche Konditionierung und Extinktion gezeigt wurde (CS-Valenz-Ratings, Hautleitfähigkeit, LSR, PAR). In der Hautleitfähigkeitsreaktion wurde nach unangekündigter US-Gabe (Reinstatement) erneut eine Unterscheidung zwischen den Versuchsbedingungen festgestellt (Abbildung 4a; Ebrahimi et al., 2019). Hier zeigte sich eine erhöhte Hautleitfähigkeitsreaktion auf CS⁺-Trials im Vergleich mit dem CS⁻-Trials. In den Startle-Reflexen konnte kein Reinstatement-Effekt nachgewiesen werden. Das CS-Valenzrating konnte nach dieser Lernphase ebenfalls keinen eindeutigen Reinstatement-Effekt aufzeigen.

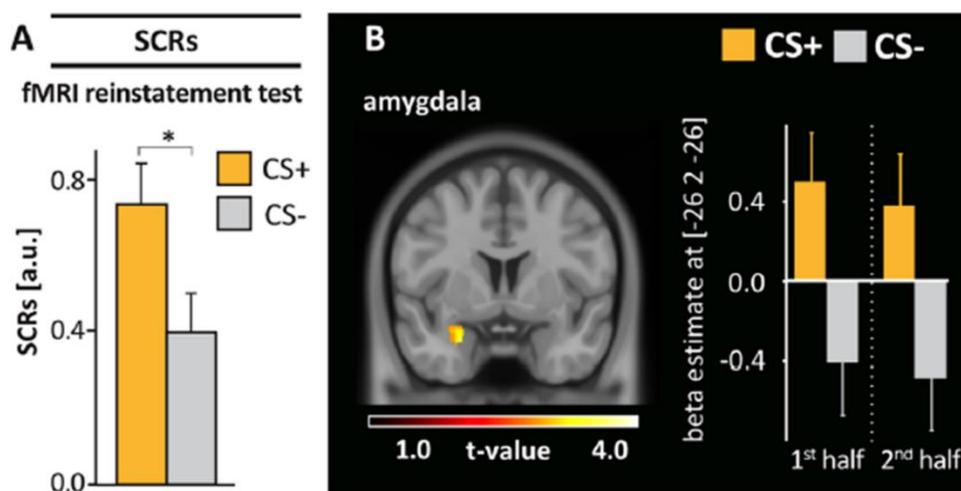


Abbildung 4. Psychophysiologische und neuronale Reinstatement-Effekte.

A. Ein erfolgreiches Reinstatement wurde anhand des Wiederauftretens der konditionierten Hautleitfähigkeitsreaktion auf die unangekündigte US-Gabe gezeigt. Hier wurde eine signifikant größere Hautleitfähigkeitsreaktion auf den CS⁺ im Vergleich mit dem CS⁻ festgestellt. B. Eine erhöhte BOLD-Aktivität (blood-oxygen-level dependent activity) auf den Kontrast CS⁺ > CS⁻ zeigte sich während des Reinstatements in der linken Amygdala. T-maps sind auf einer Visualisierungsschwelle von $p \leq 0,005$ unkorrigiert mit $k \geq 20$ Cluster-Erweiterung dargestellt. (Abbildung aus Ebrahimi et al., 2019).

Neuronale Korrelate des Reinstatement-Effekts

Auf neuronaler Ebene zeigte sich in Folge des Reinstatements eine verstärkte Amygdala-Aktivierung links als Reaktion auf den CS⁺ im Vergleich zu dem CS⁻ (Abbildung 4b; Ebrahimi et al., 2019). Außerdem wurde im rechten NAcc eine stärkere Aktivierung im Zuge des Reinstatements festgestellt, die jedoch auf das wiederholte Reinstatement schneller habituierte. Der individuelle Reinstatement-Effekt der Hautleitfähigkeit korrelierte invers mit der neuronalen Aktivität im vmPFC. Die Amygdala-vmPFC-Konnektivitätsanalyse zeigte einen erhöhten funktionellen Zusammenhang während CS⁺- im Vergleich zu CS⁻-Präsentation in der zweiten Hälfte der Reinstatement-Prozedur. Die Intensität des Reinstatement-Effekts (differentielle Hautleitfähigkeitsreaktion) korrelierte trendweise negativ mit dieser Amygdala-vmPFC-Konnektivität.

4. Diskussion

Die vorliegende Dissertation hatte zum Ziel, durch die Untersuchung von behavioralen, physiologischen und neuronalen Korrelaten von appetitiven Pawlow'schen Lernprozessen zu einem besseren Verständnis der Pathogenese, Aufrechterhaltung und Rückfallentstehung von Abhängigkeitserkrankungen beizutragen. Beide Studien standen vor der Herausforderung, ein geeignetes psychophysiologisches Maß zu identifizieren, welches sensitiv appetitive Lernprozesse im Menschen abbildet. Das bisherige Fehlen eines derartigen Standards galt als einer der Hauptgründe dafür, weshalb die translationale Erforschung dieses Lernprozesses noch am Anfang steht (Stussi et al., 2018; Wardle et al., 2018). In diesem Sinne wurden in Studie I zum Teil erstmalig Eyetracking-Maße evaluiert, die zuvor als physiologische Indizes in der Konditionierungsforschung größtenteils vernachlässigt oder nicht-standardisierten Analyseprozeduren unterzogen worden waren (O'Doherty et al., 2003; O'Doherty et al., 2006; Prévost et al., 2013; Pauli et al., 2015). Zusätzlich wurden computationale Lernmodelle benutzt, um die der konditionierten Pupillenreaktion zugrundeliegenden Lernprozesse zu analysieren. Studie II diente fernerhin dem Ziel, erstmalig zu erkunden, ob sich der appetitive Reinstatement-Effekt als Modell des Rückfallgeschehens im Menschen etablieren lässt und herauszufinden, welche neuronalen Strukturen an diesem Prozess beteiligt sind.

Eyetracking-Maße zur Abbildung appetitiver Konditionierungsprozesse

Studie I zeigte, dass Eyetracking eine hilfreiche Methode darstellt und mehrere wertvolle Maße aufweist, um appetitive konditionierte Reaktionen im Menschen abzubilden. Der Pupillendurchmesser zeigte auch in unterschiedlichen Analyseansätzen (modell-/nicht modellbasiert) eine konditionierte Dilatation auf den belohnungsassoziierten Stimulus, die sich im Verlauf der Konditionierung noch verstärkte. Pupillendilatation wird einer Vielzahl kognitiver Prozesse zugeschrieben (van der Wel & van Steenbergen, 2018). Eine Vergrößerung der Pupille auf appetitive Stimuli wurde bereits beobachtet (O'Doherty et al., 2003; O'Doherty et al., 2006; Prévost et al., 2013; Pauli et al., 2015), jedoch ist Studie I bislang die erste Arbeit, die eine beständige Pupillendilatation über den gesamten Verlauf der Konditionierung in einem etablierten Zeitfenster in einem basalen Lernparadigma mit primären Verstärkern aufweist. Interessanterweise war der Pupillendurchmesser zusätzlich geeignet um Trial-by-Trial-Lernmechanismen abzubilden. Von allen betrachteten Modellen konnte das Pearce-Hall-Modell mit Aufmerksamkeitsgewicht als Prädiktor den Pupillendurchmesser am besten vorhersagen. Obwohl also der Pupillendurchmesser als sensitiver Konditionierungsindex in dieser Studie wirkte, scheint seine Veränderung eher attentionalen Prozessen als Belohnungswert-Beimessungen zugrunde zu liegen. In einer higher-order Konditionierungsstudie zeigte sich hingegen, dass der Pupillendurchmesser von einem Zusammenspiel aus CS-Wert und Vorhersagefehler moduliert wird (Pauli et al., 2015). Daher bedarf es einer weitergehenden Exploration, bis eine endgültige Aussage bezüglich der Einflüsse appetitiver Lernprozesse auf die Pupillenveränderung getroffen werden kann.

Studie I zeigte erstmalig, dass Blickverweildauer ebenfalls ein sensibles Maß zur Repräsentation von Konditionierungseffekten darstellt. Blickverweildauer wird häufig zur Abbildung von attentionalen

Prozessen verwendet (Isaac et al., 2014). Dies wird durch die Ergebnisse aus Studie I, die eine längere Verweildauer auf dem belohnungsassoziierten Stimulus zeigte, bestätigt. Die Lidschlagdauer gilt als Messgröße für Wachheit (Caffier et al., 2003). Diese Annahme wurde durch Studie I untermauert, da die Lidschlagdauer in der zweiten Hälfte des Experiments signifikant länger als in der ersten Hälfte war. Die Lidschlagdauer war kürzer auf den belohnungsassoziierten CS und kann als erhöhte Wachsamkeit auf diesen Stimulus gedeutet werden. Eine frühere Konditionierungsstudie stellte eine erhöhte Lidschlaghäufigkeit auf den aversiven konditionierten Stimulus fest (Prévost et al., 2013; Pauli et al., 2015). Die Lidschlaghäufigkeit war dagegen in Studie I nur trendweise auf den CS⁻ erhöht. In Zusammenschau dieser Ergebnisse lohnt es sich, Eyetracking in künftigen appetitiven Konditionierungsparadigmen regelhaft zu implementieren, da es eine Bandbreite an Parametern zur Verfügung stellt, die sensitiv konditionierte Reaktionen abbilden.

Weitere appetitive Konditionierungsindizes

Die erfolgreich durchgeführte Konditionierung in Studie I wurde durch konditionierte Reaktionen in weiteren Indizes bekräftigt. Obwohl das explizite CS-Valenzrating keine differentiellen Unterschiede nach der Konditionierung aufweisen konnte, zeigte das implizitere Maß des dichotomen CS-Präferenz-Ratings hypotesenkonform eine erhöhte Selektion des CS⁺ im Anschluss an die Konditionierung. Der fehlende Konditionierungseffekt der CS-Valenzratings ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass neutrale Gesichter als Stimuli verwendet wurden, die schon im Vorherein mit Vorannahmen und unterbewussten Urteilen behaftet sind (Todorov et al., 2014). Die US-Erwartung bestätigte den erfolgreichen Lernprozess mit höherer US-Erwartung auf den belohnungsassoziierten Stimulus. Die Reaktionszeit konnte ebenfalls einen konditionierten Unterschied mit kürzerer Latenz auf den CS⁻ als den CS⁺ aufweisen, jedoch war dies auch durch die Aufgabenstellung beeinflusst und nicht ausschließlich auf ein konditioniertes Verhalten zurückzuführen. In Studie I zeigte sich erstmalig eine Verlangsamung des Herzschlages auf den CS⁺ im appetitiven Konditionierungsbereich. Dieses Ergebnis erweitert damit Befunde einer konditionierten Bradykardie bei der aversiven Konditionierung (Castegnetti et al., 2016). In der Hautleitfähigkeit und in den Startle-Reflexen (LSR, PAR) konnte keine konditionierte Reaktion festgestellt werden. Die fehlende konditionierte Reaktion ist möglicherweise durch Habituationseffekte (ein Abfall der physiologischen Reaktion nach gehäufte Präsentation, Hautleitfähigkeit; Lonsdorf et al., 2017) sowie die limitierte Stichprobengröße in den endgültigen Analysen (Hautleitfähigkeit, LSR, PAR) begründet.

Reinstatement-Effekt als Modell vom Rückfallgeschehen

Studie II zeigte erstmalig, dass der appetitive Reinstatement-Effekt im Menschen experimentell abgebildet werden kann. Im Anschluss an den erfolgreichen Konditionierungsprozess, der in verschiedenen expliziten (CS-Valenzrating) und impliziten Parametern (Hautleitfähigkeit, LSR, PAR) nachgewiesen wurde, erfolgte eine ebenfalls gelungene Extinktion, woraufhin die ehemals unterschiedlichen Reaktionen auf den CS⁺ und CS⁻ in diesen Maßen nicht mehr nachzuweisen waren. Im Falle der Hautleitfähigkeit konnte als Antwort auf die unangekündigte US-Gabe ein Wiederauftreten der ursprünglich konditionierten Reaktion (Reinstatement-Effekt) festgestellt werden. Im CS-Valenzrating und den Startle-Reflexen konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden. Der fehlende

Reinstatement-Effekt in den Ratings ist möglicherweise auf die Tatsache zurückzuführen, dass CS-Valenzangaben nur den expliziten Lernanteil abbilden und schon nach der Konditionierung lediglich trendweise einen Unterschied zwischen CS⁺ und CS⁻ gezeigt hatte. Der nicht nachweisbare Reinstatement-Effekt in den Startle-Reflexen ist möglicherweise von der intrinsisch aversiven Eigenschaft dieses Maßes, welches trotz der unangekündigten appetitiven US-Gabe überwiegt, beeinflusst (Lonsdorf et al., 2017). Die erfolgreiche Implementierung des appetitiven Reinstatements im Menschen bietet zahlreiche Ansätze, um zu untersuchen, welche Mechanismen diesen Rückfallmechanismus beeinflussen und wie man ihm entgegenwirken kann. Einige Ansätze sind beispielsweise psychotherapeutische oder pharmakologische Interventionen (z. B. mit D-Cycloserin, einem partiellen NMDA Rezeptor Agonisten) zur Unterstützung des Extinktionslernens (Ebrahimi et al., 2017).

Notwendigkeit mehrerer Konditionierungsindizes

Interessanterweise wurde nicht in allen Maßen in Studie I (CS-Valenzrating, Hautleitfähigkeit, LSR, PAR) und II (Herzfrequenz, Reaktionszeit) eine konditionierte Reaktion festgestellt. Es zeigte sich auch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Maßen aus Studie I, in denen eine konditionierte Reaktion festgestellt wurde. Diese Uneinheitlichkeit wurde schon in früheren Studien beobachtet, in denen mehrere psychophysiologische Indizes parallel erhoben wurden (Stussi et al., 2018; Wardle et al., 2018) und wird auf mögliche interindividuelle Unterschiede in dem bevorzugten Reaktionssystem und/oder den unterschiedlichen Einfluss der Belohnungskomponenten auf die verschiedenen psychophysiologischen Maße zurückgeführt (Wardle et al., 2018). Diese Beobachtung unterstreicht die Notwendigkeit, mehrere Maße in appetitiven Konditionierungsparadigmen zu erheben.

Neuronale Korrelate des Reinstatement-Effekts

Der Reinstatement-Effekt zeigte sich auf neuronaler Ebene durch eine signifikante Amygdala- und vorübergehende NAcc-Aktivierung. Die individuelle Reinstatement-bedingte Hautleitfähigkeitsintensität korrelierte invers mit der vmPFC-Aktivierung und mit verstärkter Amygdala-vmPFC-Konnektivität in der späteren Phase des Reinstatement-Prozederes. Diese Beobachtung lieferte erstmalig Hinweise auf die entgegengesetzte Wirkung der Amygdala und des vmPFC in der Verarbeitung von appetitiven Reinstatement-Prozessen. Die zentrale Rolle der Amygdala in der appetitiven Konditionierung wurde bereits in einigen Studien beschrieben (Martin-Soelch et al., 2007). In Studie II weist ihre Aktivierung auf eine mögliche Wiederherstellung des CS-US-Zusammenhangs hin. Die hypothesenkonforme Aktivierung des NAcc in Folge des Reinstatements unterstreicht dessen Rolle bei der Verarbeitung von belohnenden Reizen (Martin-Soelch et al., 2007). Dass der vmPFC eine zentrale Aufgabe in der Regulierung der Amygdala-Aktivität hat (Klucken et al., 2015; Ebrahimi et al., 2017), konnte in Studie II ebenfalls gezeigt werden. Der vmPFC bietet demnach einen wichtigen Ansatzpunkt für mögliche therapeutische Interventionen.

Limitationen

Eine Limitation in Studie I war die Verwendung von neutralen weiblichen Gesichtern als CS, die bereits mit Vorannahmen behaftet sein könnten (Todorov et al., 2014) und damit den Konditionierungsprozess

potentiell beeinflusst haben. Eine weitere Schwäche dieser Studie waren die niedrigen Fallzahlen in den endgültigen Analysen der Hautleitfähigkeit und Startle-Reflexe. Die Konditionierung und Extinktion in Studie II fand im Labor statt, während das Reinstatement im MRT durchgeführt wurde. Aufgrund dieses Kontextwechsels sind die beobachteten Ergebnisse des dritten Tages vermutlich nicht ausschließlich auf ein Reinstatement, sondern möglicherweise auch auf Renewal-Effekte zurückzuführen (Bouton et al., 2004).

Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Dissertation bietet neue Erkenntnisse über die behavioralen, physiologischen und neuronalen Mechanismen von appetitiven Pawlow'schen Lernprozessen in gesunden Probanden. Es wurde gezeigt, dass Eyetracking wertvolle Maße wie Pupillendurchmesser, Blickverweildauer, Lidschlagdauer und –häufigkeit liefert, um appetitive Pawlow'sche Konditionierungs-Effekte abzubilden. Das Pupillenverhalten bietet zusätzlich eine Möglichkeit, um mit Hilfe computationaler Lernmodelle latente und dynamische Lernprozesse abzuleiten. In einer Folgestudie wird geprüft, ob Eyetracking-Maße ebenfalls geeignet sind, um appetitive Extinktions- und Reinstatement-Effekte abzubilden (Pietroch*/Ebrahimi* et al., Manuskript in Vorbereitung). Zusätzlich konnte erstmalig eine Verlangsamung der Herzfrequenz in Folge des appetitiven Lernprozesses gezeigt werden. Da nicht in allen Maßen eine konditionierte Reaktion festgestellt werden konnte und kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Maßen, in denen eine konditionierte Reaktion festgestellt werden konnte, bestand, ist es von hoher Wichtigkeit, in appetitiven Konditionierungsparadigmen immer mehrere Maße zu erheben und diese standardisierten Analyseprozeduren zu unterziehen. Es wurde erstmalig gezeigt, dass der appetitive Reinstatement-Effekt im Humanmodell abgebildet werden kann und dass der Amygdala und dem vmPFC eine gegensätzliche Rolle in der neuronalen Verarbeitung dieses Prozesses zukommt.

Literaturverzeichnis

- Andreatta, M., & Pauli, P. (2015). Appetitive vs. aversive conditioning in humans. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **9**, 128. <https://www.doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00128>
- Bach, D. R. (2014). A head-to-head comparison of SCRalyze and Ledalab, two model-based methods for skin conductance analysis. *Biological Psychology*, **103**, 63-68. <https://www.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.08.006>
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, **11** (5), 485-494. <https://www.doi.org/10.1101/lm78804>
- Caffier, P. P., Erdmann, U., & Ullsperger, P. (2003). Experimental evaluation of eye-blink parameters as a drowsiness measure. *European Journal of Applied Physiology*, **89** (3-4), 319-325. <https://doi.org/10.1007/s00421-003-0807-5>
- Castegnetti, G., Tzovara, A., Staib, M., Paulus, P. C., Hofer, N., & Bach, D. R. (2016). Modeling fear-conditioned bradycardia in humans. *Psychophysiology*, **53** (6), 930-939. <https://www.doi.org/10.1111/psyp.12637>
- Diederer, K. M., Spencer, T., Vestergaard, M. D., Fletcher, P. C., & Schultz, W. (2016). Adaptive prediction error coding in the human midbrain and striatum facilitates behavioral adaptation and learning efficiency. *Neuron*, **90** (5), 1127-1138. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.019>
- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt M. H. (2015). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern: Huber
- Ebner, N. C., Riediger M., & Lindenberger U. (2010). FACES--a database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: development and validation. *Behavior Research Methods*, **42** (1), 351-362. <https://www.doi.org/10.3758/BRM.42.1.351>
- Ebrahimi, C., Koch, S. P., Friedel, E., Crespo, I., Fydrich, T., Ströhle, A., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2017). Combining D-cycloserine with appetitive extinction learning modulates amygdala activity during recall. *Neurobiology of Learning and Memory*, **142** (Pt B), 209-217. <https://www.doi.org/10.1016/j.nlm.2017.05.008>
- Ebrahimi, C., Koch, S. P., Pietrock, C., Fydrich, T., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2019). Opposing roles for amygdala and vmPFC in the return of appetitive conditioned responses in humans. *Translational Psychiatry*, **9** (1). <https://www.doi.org/10.1038/s41398-019-0482-x>
- Glitzbach-Schoon, E., Andreatta, M., Mühlberger, A., & Pauli, P. (2015). Reinstatement of contextual anxiety in humans: Effects of state anxiety. *International Journal of Psychophysiology*, **98** (3 Pt 2), 557-566. <https://www.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.07.013>
- Heinz, A., Deserno, L., Zimmermann, U. S., Smolka, M. N., Beck, A., & Schlagenhauf, F. (2017). Targeted intervention: computational approaches to elucidate and predict relapse in alcoholism. *Neuroimage*, **151**, 33-44. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.055>
- Isaac, L., Vrijzen, J. N., Rinck, M., Speckens, A., & Becker, E. S. (2014). Shorter gaze duration for happy faces in current but not remitted depression: Evidence from eye movements. *Psychiatry Research*, **218** (1-2), 79-86. <https://www.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.002>
- Klucken, T., Kruse, O., Wehrum-Osinsky, S., Hennig, J., Schweckendiek, J., & Stark, R. (2015). Impact

- of COMT Val158Met-polymorphism on appetitive conditioning and amygdala/prefrontal effective connectivity. *Human Brain Mapping*, **36** (3), 1093-1101. <https://www.doi.org/10.1002/hbm.22688>
- Koenig, S., Uengoer, M., & Lachnit H. (2018). Pupil dilation indicates the coding of past prediction errors: evidence for attentional learning theory. *Psychophysiology*, **55** (4). <https://www.doi.org/10.1111/psyp.13020>
- Konova, A. B., & Goldstein, R. Z. (2019). The emerging neuroscience of appetitive and drug cue extinction in humans. *Psychopharmacology*, **236** (1), 407-414. <https://www.doi.org/10.1007/s00213-018-5098-y>
- Korn, C. W., Staib, M., Tzovara, A., Castegnetti, G., & Bach, D. R. (2017). A pupil size response model to assess fear learning. *Psychophysiology*, **54** (3), 303-343. <https://www.doi.org/10.1111/psyp.12801>
- Kruse, O., Tapia León, I., Stark, R., & Klucken, T. (2017). Neural correlates of appetitive extinction in humans. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, **12** (1), 106-115. <https://www.doi.org/10.1093/scan/nsw157>
- Kruse, O., Klein, S., Tapia León, I., Stark, R., & Klucken, T. (2020). Amygdala and nucleus accumbens involvement in appetitive extinction. *Human Brain Mapping*, **41** (7), 1833-1841. <https://www.doi.org/10.1002/hbm.24915>
- Lonsdorf, T. B., Haaker, J., & Kalisch, R. (2014). Long-term expression of human contextual fear and extinction memories involves amygdala, hippocampus and ventromedial prefrontal cortex: A reinstatement study in two independent samples. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, **9** (12), 1973-1983. <https://www.doi.org/10.1093/scan/nsu018>
- Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., Heitland, I., Hermann, A., Kuhn, M., Kruse, O., Drexler, S. M., Meulders, A., Nees, F., Pittig, A., Richter, J., Römer, S., Shiban, Y., Schmitz, A., Straube, B., Vervliet, B., Wendt, J., Baas, J. M. P., & Merz, C. J. (2017). Don't fear 'fear conditioning': methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **77**, 247-285. <https://www.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.11.002>
- Martin-Soelch, C., Linthicum, J., & Ernst, M. (2007). Appetitive conditioning: neural bases and implications for psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **31** (3), 426-440. <https://www.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.11.002>
- McLaren, D. G., Ries, M. L., Xu, G., & Johnson, S. C. (2012). A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): a comparison to standard approaches. *Neuroimage*, **61** (4), 1277-1286. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.068>
- Metereau, E., & Dreher, J. (2013). Cerebral correlates of salient prediction error for different rewards and punishments. *Cerebral Cortex*, **23** (2), 477-487. <https://www.doi.org/10.1093/cercor/bhs037>
- O'Doherty, J. P., Dayan, P., Friston, K., Critchley, H., & Dolan, R. J. (2003). Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron*, **38** (2), 329-337. [https://www.doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00169-7](https://www.doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00169-7)
- O'Doherty, J. P., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K., & Dolan, R. J. (2004). Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science*, **304** (5669), 452-454. <https://www.doi.org/10.1126/science.1094285>

- O'Doherty, J. P., Buchanan, T. W., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Predictive neural coding of reward preference involves dissociable responses in human ventral midbrain and ventral striatum. *Neuron*, **49** (1), 157-166. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuron.2005.11.014>
- Pan, J., & Tompkins, W. J. (1985). A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Transaction on Bio-medical Engineering*, **32** (3), 230-236. <https://www.doi.org/10.1109/TBME.1985.325532>
- Pauli, W. M., Larsen, T., Collette, S., Tyszka, J. M., Seymour, B., & O'Doherty, J. P. (2015). Distinct contributions of ventromedial and dorsolateral subregions of the human substantia nigra to appetitive and aversive learning. *Journal of Neuroscience*, **35** (42), 14220-14233. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2277-15.2015>
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned Reflexes*. Oxford: Oxford University Press
- Pearce, J. M., & Hall, G. (1980). A model for Pavlovian learning: variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychological Review*, **87** (6), 532-552. <https://www.doi.org/10.1037/0033-295X.87.6.532>
- Pietroch, C., Ebrahimi, C., Katthagen, T. M., Koch, S. P., Heinz, A., Rothkirch, M., & Schlagenhauf, F. (2019). Pupil dilation as an implicit measure of appetitive Pavlovian learning. *Psychophysiology*, **56** (12), e13463. <https://www.doi.org/10.1111/psyp.13463>
- Prévost, C., McNamee, D., Jessup, R. K., Bossaerts, P., & O'Doherty, J. P. (2013). Evidence for model-based computations in the human amygdala during pavlovian conditioning. *PLoS Computational Biology*, **9** (2), e1002918. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002918>
- Rigoux, L., Stephan, K. E., Friston, K. J., & Daunizeau, J. (2014). Bayesian model selection for group studies - revisited. *Neuroimage*, **84**, 971-985. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.065>
- Stephan, K. E., Penny, W. D., Daunizeau, J., Moran, R. J., & Friston, K. J. (2009). Bayesian model selection for group studies. *Neuroimage*, **46** (4), 1004-1017. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.025>
- Stussi, Y., Delplanque, S., Corai, S., Pourtois, G., & Sander, D. (2018). Measuring Pavlovian appetitive conditioning in humans with the postauricular reflex. *Psychophysiology*, **55** (8). <https://www.doi.org/10.1111/psyp.13073>
- Todorov, T., Olivola, C. Y., Dotsch, R., & Mende-Siedlecki, P. (2014). Social attributions from faces: determinants, consequences, accuracy, and functional significance. *Annual Review of Psychology*, **66**, 519-545. <https://www.doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143831>
- van den Akker, K., Havermans, R. C., & Jansen, A. (2015). Effects of occasional reinforced trials during extinction on the reacquisition of conditioned responses to food cues. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, **48**, 50-58. <https://www.doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.02.001>
- van der Wel, P., & van Steenbergen, H. (2018). Pupil dilation as an index of effort in cognitive control tasks: a review. *Psychonomic Bulletin and Review*, **25** (6), 2005-2015. <https://www.doi.org/10.3758/s13423-018-1432-y>
- Wardle, M. C., Lopez-Gamundi, P., & Flagel, S. B. (2018). Measuring appetitive conditioned responses in humans. *Physiology and Behavior*, **188**, 140-150. <https://www.doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.004>
- Whiteford, H. A., Ferrari, A. J., Degenhardt, L., Feigin, V., & Vos, T. (2015) The global burden of mental,

neurological and substance use disorders: an analysis from the global burden of disease study 2010. *PLoS ONE*, **10** (2): e0116820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116820>

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Charlotte Pietrock, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Mechanismen der appetitiven klassischen Konditionierung und Extinktion bei gesunden Probanden“ / „Mechanisms of appetitive classical conditioning and extinction in healthy human subjects“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Charlotte Pietrock hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Pietrock, C., Ebrahimi, C., Katthagen, T. M., Koch, S. P., Heinz, A., Rothkirch, M., & Schlagenhaut, F. Pupil dilation as an implicit measure of appetitive Pavlovian learning, *Psychophysiology*, 2019

Beitrag im Einzelnen:

Im Rahmen meiner Promotion war ich maßgeblich an der Studienkonzeption (inklusive Planung des Experimentalaufbaus und Paradigmen Designs) beteiligt. Ich habe die Versuchsteilnehmenden eigenständig rekrutiert und auf vorbestimmte Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Die Durchführung des Experiments und die Erhebung der im Rahmen der Studie entstandenen Daten (demographische Daten, neuropsychologische Testung, behavioralen Daten (Reaktionszeiten, US-Erwartung, Ratings), Eyetracking-Maße (Pupillendurchmesser, Blickverweildauer, Lidschlagdauer, Lidschlaghäufigkeit), Hautleitfähigkeit, Herzfrequenz, Startle-Reflexe (Lidschlagreflex, postaurikulärer Reflex)) wurde von mir alleinig durchgeführt. Ich war hauptverantwortlich für die Datenanalyse, inklusive Vorverarbeitung, statistische Auswertung und Modellierung, der im Rahmen der Studie erhobenen Daten mit Hilfe von Software und selbstverfassten Skripten in Matlab R2016a (The Mathworks, Natick, MA), sowie des Statistikprogramms R (Version 3.4.3, <https://www.r-project.org/>). Aus meiner statistischen Auswertung sind folgende Abbildungen (Abbildung 1b, 2a-d, 3a-b, 4a-b, S1a-S1b, S2a-S2b, S3, S4) und Tabellen (Tabelle S1) entstanden. Die Darstellung des Studiendesigns (Abbildung 1a) habe ich selber erstellt. Der Manuskriptentwurf wurde von mir alleinig verfasst und anschließend entsprechend der hilfreichen Anmerkungen meiner Koautoren und Koautorinnen überarbeitet. Die Erstellung der Publikation inklusive Supplements, Einreichung des Manuskripts, Revision des Manuskripts entsprechend der im peer-reviewing-Prozess entstandenen Anmerkungen, Erstellung des Antwortschreibens (*response letter*) und Fertigstellung der Publikation in der vorliegenden Fassung wurde von mir durchgeführt.

Publikation 2: Ebrahimi, C., Koch, S. P., Pietrock, C., Fydich, F., Heinz, A., & Schlagenhaut, F. Opposing roles for amygdala and vmPFC in the return of appetitive conditioned responses in humans, *Translational Psychiatry*, 2019

Beitrag im Einzelnen:

Im Rahmen meiner Promotion war ich an der Erhebung der fMRT- und demographischen, behavioralen (Reaktionszeiten, Ratings) und peripher-physiologischen (Hautleitfähigkeit, Herzfrequenz, Startle-Reflexe (Lidschlagreflex, postaurikulärer Reflex)) Daten aller Experimentalphasen (Konditionierung, Extinktion, Reinstatement) beteiligt. Des Weiteren trug ich zur Vorverarbeitung und statistischen Auswertung der im Rahmen der Studie erhobenen fMRT- und behavioralen Daten (Reaktionszeiten) mit Hilfe von Software und selbstverfassten Skripten in Matlab R2016a (The Mathworks, Natick, MA), sowie des Statistikprogramms R (Version 3.4.3., <https://www.r-project.org/>) bei. Ich war an der kritischen Interpretation der Ergebnisse beteiligt. Der von Dr. Ebrahimi verfasste Manuskriptentwurf wurde von mir editiert und revidiert.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Ausgewählte Publikationen

Die Seiten 37 - 54 und 60 - 71 umfassen folgende Originalarbeiten:

1. **Pietroock, C.**, Ebrahimi, C., Katthagen, T. M., Koch, S. P., Heinz, A., Rothkirch, M., & Schlagenhaut, F. (2019). Pupil dilation as an implicit measure of appetitive Pavlovian learning. *Psychophysiology*, **56** (12), e13463. <https://www.doi.org/10.1111/psyp.13463>
Impact Factor (2020): 3.118
2. Ebrahimi, C., Koch, S. P., **Pietroock, C.**, Fydrich, T., Heinz, A., & Schlagenhaut, F. (2019). Opposing roles for amygdala and vmPFC in the return of appetitive conditioned responses in humans. *Translational Psychiatry*, **9** (1), 148. <https://www.doi.org/10.1038/s41398-019-0482-x>
Impact Factor (2020): 5.182

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"PSYCHOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 78 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Annual Review of Psychology	18,461	22.774	0.022550
2	Annual Review of Clinical Psychology	4,926	13.278	0.010550
3	PSYCHOLOGICAL BULLETIN	47,657	13.250	0.025950
4	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	3,597	13.122	0.005520
5	PSYCHOLOGICAL REVIEW	27,474	7.230	0.009110
6	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	18,604	6.486	0.023410
7	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	23,080	5.475	0.039400
8	DEPRESSION AND ANXIETY	7,923	5.043	0.015870
9	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	8,732	3.897	0.010160
10	PSYCHOSOMATIC MEDICINE	12,288	3.810	0.010150
11	Journal of Neuropsychology	582	3.786	0.001340
12	Social Cognitive and Affective Neuroscience	6,443	3.500	0.020770
13	PSYCHO-ONCOLOGY	10,201	3.455	0.019830
14	NEUROBIOLOGY OF LEARNING AND MEMORY	6,610	3.244	0.012470
15	HEALTH PSYCHOLOGY	10,929	3.177	0.015440
16	PSYCHOPHYSIOLOGY	13,301	3.118	0.012340
17	COGNITIVE PSYCHOLOGY	7,562	3.104	0.003910
18	JOURNALS OF GERONTOLOGY SERIES B- PSYCHOLOGICAL SCIENCES AND SOCIAL SCIENCES	7,444	3.054	0.009140
19	BIOLOGICAL PSYCHOLOGY	9,081	2.891	0.013510
20	PSYCHOLOGY OF SPORT AND EXERCISE	3,891	2.878	0.005380
21	Frontiers in Human Neuroscience	15,650	2.871	0.058950
22	INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY	7,496	2.868	0.010950
23	NEUROPSYCHOLOGICAL REHABILITATION	1,805	2.842	0.002130
24	JOURNAL OF MEMORY AND LANGUAGE	8,808	2.829	0.008700
25	HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY- CLINICAL AND EXPERIMENTAL	2,238	2.806	0.003070
26	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	6,711	2.777	0.007740

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "PSYCHOLOGY"

1

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
27	NEUROPSYCHOLOGY	5,733	2.699	0.006890
28	Journal of Studies on Alcohol and Drugs	7,132	2.616	0.007630
29	Social Neuroscience	1,780	2.575	0.003910
30	PSYCHOSOMATICS	3,762	2.534	0.003110
31	DEVELOPMENTAL PSYCHOBIOLOGY	4,487	2.494	0.005850
32	JOURNAL OF SPORT & EXERCISE PSYCHOLOGY	3,846	2.410	0.003030
33	HUMAN FACTORS	5,362	2.371	0.004430
34	Multisensory Research	242	2.339	0.000950
35	DEVELOPMENTAL NEUROPSYCHOLOGY	3,091	2.333	0.002100
36	JOURNAL OF EXPERIMENTAL PSYCHOLOGY-LEARNING MEMORY AND COGNITION	11,752	2.319	0.011320
37	JOURNAL OF EXPERIMENTAL PSYCHOLOGY-HUMAN PERCEPTION AND PERFORMANCE	11,099	2.289	0.011360
38	RESEARCH QUARTERLY FOR EXERCISE AND SPORT	4,136	2.268	0.002630
39	INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRICS	5,621	2.261	0.010530
40	QUARTERLY JOURNAL OF EXPERIMENTAL PSYCHOLOGY	5,027	2.190	0.009160
41	PSYCHOLOGY AND PSYCHOTHERAPY-THEORY RESEARCH AND PRACTICE	1,019	2.097	0.001180
42	JOURNAL OF APPLIED SPORT PSYCHOLOGY	1,922	2.092	0.001000
43	VISION RESEARCH	15,754	2.069	0.010430
44	ERGONOMICS	7,273	2.019	0.005960
45	JOURNAL OF EXPERIMENTAL PSYCHOLOGY-ANIMAL LEARNING AND COGNITION	2,061	1.861	0.001380
46	JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEUROPSYCHOLOGY	5,306	1.853	0.004270
47	HUMAN MOVEMENT SCIENCE	4,148	1.840	0.005450
48	CLINICAL EEG AND NEUROSCIENCE	888	1.807	0.001490
48	CLINICAL NEUROPSYCHOLOGIST	2,954	1.807	0.003020
50	COGNITIVE NEUROPSYCHOLOGY	2,140	1.796	0.001560
51	JOURNAL OF COMPARATIVE PSYCHOLOGY	2,782	1.771	0.002040

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
52	Clinical Child Psychology and Psychiatry	1,103	1.705	0.001360
53	Attention Perception & Psychophysics	3,171	1.678	0.007980
54	STRESS AND HEALTH	1,421	1.661	0.002560
55	ARCHIVES OF CLINICAL NEUROPSYCHOLOGY	4,125	1.590	0.003950
56	Applied Neuropsychology-Adult	325	1.548	0.001070
57	JOURNAL OF MOTOR BEHAVIOR	2,216	1.513	0.001780
58	Clinical Psychologist	254	1.433	0.000450
59	NEUROPSYCHOBIOLOGY	2,523	1.421	0.002380
60	Applied Neuropsychology-Child	215	1.388	0.000900
61	PERCEPTION	5,060	1.371	0.003170
62	SPORT PSYCHOLOGIST	1,731	1.354	0.000800
63	Eating Disorders	996	1.351	0.001400
64	SUBSTANCE USE & MISUSE	3,448	1.132	0.005470
65	EXPERIMENTAL AGING RESEARCH	1,038	1.065	0.000930
66	NEUROCASE	1,121	0.920	0.001580
67	JOURNAL OF GENETIC PSYCHOLOGY	1,131	0.918	0.000840
68	TRAVAIL HUMAIN	217	0.879	0.000060
69	Anales de Psicologia	1,104	0.756	0.001500
70	INTERNATIONAL JOURNAL OF SPORT PSYCHOLOGY	990	0.684	0.000550
71	Spanish Journal of Psychology	1,241	0.629	0.002050
72	Revista Argentina de Clinica Psicologica	99	0.582	0.000090
73	ZEITSCHRIFT FUR PSYCHOSOMATISCHE MEDIZIN UND PSYCHOTHERAPIE	234	0.538	0.000260
74	Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie de Vieillessement	110	0.368	0.000240
75	Pratiques Psychologiques	91	0.320	0.000090
76	Zeitschrift fur Neuropsychologie	94	0.293	0.000110
77	ANNALES MEDICO-PSYCHOLOGIQUES	652	0.222	0.000340
78	Psycho-Oncologie	33	0.085	0.000030

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

Pietroock, C., Ebrahimi, C., Katthagen, T. M., Koch, S. P., Heinz, A., Rothkirch, M., & Schlagenhaut, F. (2019). Pupil dilation as an implicit measure of appetitive Pavlovian learning. *Psychophysiology*, **56** (12), e13463. <https://www.doi.org/10.1111/psyp.13463>

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,
 Selected Categories: **"PSYCHIATRY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 142 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	World Psychiatry	4,055	30.000	0.010540
2	JAMA Psychiatry	8,414	16.642	0.044550
3	Lancet Psychiatry	3,223	15.233	0.015210
4	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	42,369	13.391	0.037870
5	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	3,597	13.122	0.005520
6	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	42,494	11.982	0.056910
7	MOLECULAR PSYCHIATRY	18,460	11.640	0.047200
8	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
9	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	15,697	6.944	0.027700
10	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	24,537	6.544	0.042870
11	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	18,604	6.486	0.023410
12	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,482	6.250	0.019260
13	ADDICTION	18,607	5.953	0.028990
14	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	24,481	5.867	0.022960
15	Epidemiology and Psychiatric Sciences	950	5.684	0.003550
16	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	23,080	5.475	0.039400
17	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,989	5.182	0.004700
18	AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY	6,624	5.084	0.008440
19	DEPRESSION AND ANXIETY	7,923	5.043	0.015870
20	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	12,498	4.984	0.010890
21	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,808	4.738	0.010900
22	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	16,507	4.731	0.030420
23	Translational Psychiatry	5,384	4.691	0.021220
24	BIPOLAR DISORDERS	5,070	4.490	0.007870
25	CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY	3,675	4.266	0.006830
26	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	18,677	4.247	0.020820
27	CNS DRUGS	4,364	4.206	0.007540
28	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,823	4.185	0.013170
29	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,920	4.129	0.015110
29	EUROPEAN PSYCHIATRY	4,876	4.129	0.007890
31	JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH	14,397	4.000	0.022480

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
32	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,259	3.981	0.014550
33	SCHIZOPHRENIA RESEARCH	19,650	3.958	0.032460
34	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	8,732	3.897	0.010160
35	Current Psychiatry Reports	3,447	3.864	0.009390
36	PSYCHOSOMATIC MEDICINE	12,288	3.810	0.010150
37	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	26,957	3.786	0.053380
38	WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY	2,191	3.713	0.004710
39	Journal of Attention Disorders	3,100	3.668	0.006190
40	Journal of Behavioral Addictions	945	3.628	0.002700
41	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	3,837	3.617	0.005400
42	CANADIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY-REVUE CANADIENNE DE PSYCHIATRIE	4,997	3.612	0.006340
43	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	4,492	3.553	0.007980
44	CNS SPECTRUMS	2,200	3.504	0.003180
45	AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	6,363	3.480	0.010470
46	DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE	16,889	3.322	0.033280
47	HARVARD REVIEW OF PSYCHIATRY	1,527	3.264	0.002310
48	PSYCHOPHARMACOLOGY	22,959	3.222	0.025210
49	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,259	3.199	0.003780
50	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	4,928	3.134	0.005340
51	AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART B- NEUROPSYCHIATRIC GENETICS	4,061	3.016	0.006150
52	GENERAL HOSPITAL PSYCHIATRY	4,909	2.989	0.007420
53	JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC RESEARCH	12,468	2.947	0.011540
54	INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	8,476	2.940	0.010410
55	Early Intervention in Psychiatry	1,240	2.923	0.003380
56	SOCIAL PSYCHIATRY AND PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY	7,477	2.918	0.013170
57	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY	2,677	2.901	0.004860
58	DEMENTIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	4,507	2.886	0.004780
59	Behavioral Sleep Medicine	1,007	2.871	0.002420

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
60	Frontiers in Psychiatry	3,308	2.857	0.012340
61	HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY- CLINICAL AND EXPERIMENTAL	2,238	2.806	0.003070
62	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	6,711	2.777	0.007740
63	AGING & MENTAL HEALTH	4,282	2.663	0.007050
64	EUROPEAN ADDICTION RESEARCH	1,158	2.653	0.002240
65	EPILEPSY & BEHAVIOR	9,684	2.600	0.016330
66	Archives of Womens Mental Health	2,535	2.565	0.004920
67	PSYCHOSOMATICS	3,762	2.534	0.003110
68	INTERNATIONAL JOURNAL OF METHODS IN PSYCHIATRIC RESEARCH	2,658	2.500	0.003100
69	PSYCHIATRY RESEARCH- NEUROIMAGING	5,247	2.455	0.009550
70	BEHAVIORAL MEDICINE	752	2.442	0.001100
71	BMC Psychiatry	8,221	2.419	0.021920
72	EXPERIMENTAL AND CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	2,454	2.354	0.003290
73	ACTA NEUROPSYCHIATRICA	746	2.333	0.001520
74	INTERNATIONAL CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	1,953	2.284	0.001910
75	INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRICS	5,621	2.261	0.010530
76	Revista de Psiquiatria y Salud Mental	297	2.233	0.000610
77	PSYCHIATRY RESEARCH	17,911	2.223	0.030760
78	PSYCHIATRIC SERVICES	10,185	2.205	0.014640
79	Neuropsychiatric Disease and Treatment	4,303	2.195	0.009840
80	PSYCHIATRY-INTERPERSONAL AND BIOLOGICAL PROCESSES	2,230	2.186	0.002010
81	JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY AND NEUROLOGY	1,567	2.183	0.001880
82	Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia Bulimia and Obesity	1,138	2.154	0.001880
83	COMPREHENSIVE PSYCHIATRY	6,054	2.128	0.009680
84	PSYCHOLOGY AND PSYCHOTHERAPY- THEORY RESEARCH AND PRACTICE	1,019	2.097	0.001180
85	REVISTA BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA	1,724	2.093	0.002840
86	PHARMACOPSYCHIATRY	1,718	2.064	0.001520
87	Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health	938	2.033	0.002180
87	International Journal of Mental Health Nursing	1,389	2.033	0.001860
89	JOURNAL OF NERVOUS AND MENTAL DISEASE	8,037	1.940	0.006740
90	Annals of General Psychiatry	779	1.915	0.001400

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
91	JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC OBSTETRICS & GYNECOLOGY	1,262	1.900	0.001100
92	JOURNAL OF ECT	1,556	1.896	0.002100
93	JOURNAL OF NEUROPSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,586	1.854	0.003060
94	CLINICAL EEG AND NEUROSCIENCE	888	1.807	0.001490
95	NORDIC JOURNAL OF PSYCHIATRY	1,744	1.764	0.002430
96	Journal of Psychiatric Practice	996	1.722	0.001560
97	Clinical Child Psychology and Psychiatry	1,103	1.705	0.001360
98	Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing	2,354	1.702	0.002390
99	STRESS AND HEALTH	1,421	1.661	0.002560
100	Child and Adolescent Mental Health	781	1.593	0.001250
101	Annals of Clinical Psychiatry	984	1.467	0.001300
102	Psychiatry Investigation	936	1.434	0.002120
103	NEUROPSYCHOBIOLOGY	2,523	1.421	0.002380
104	Asia-Pacific Psychiatry	354	1.416	0.001000
105	Eating Disorders	996	1.351	0.001400
106	Psychiatria Danubina	1,028	1.341	0.002010
107	INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY IN CLINICAL PRACTICE	647	1.337	0.001250
108	Cognitive Neuropsychiatry	981	1.329	0.001270
109	VERHALTENSTHERAPIE	279	1.239	0.000370
110	Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders	448	1.230	0.001740
111	Psychogeriatrics	502	1.209	0.001050
112	Psychiatria Polska	684	1.196	0.000790
113	International Journal of Mental Health and Addiction	1,127	1.192	0.001850
114	ARCHIVES OF PSYCHIATRIC NURSING	1,368	1.133	0.001760
115	SUBSTANCE USE & MISUSE	3,448	1.132	0.005470
116	Indian Journal of Psychiatry	1,481	1.061	0.001360
116	PSYCHOPATHOLOGY	1,685	1.061	0.001580
118	ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA	2,796	1.015	0.003300
118	PERSPECTIVES IN PSYCHIATRIC CARE	494	1.015	0.000560
120	Australasian Psychiatry	1,037	0.944	0.001570
121	Journal of the American Psychiatric Nurses Association	402	0.939	0.000660
122	NEUROCASE	1,121	0.920	0.001580
123	ACTAS ESPANOLAS DE PSIQUIATRIA	495	0.878	0.000500
124	Clinical Gerontologist	650	0.862	0.000550
125	Issues in Mental Health Nursing	1,826	0.825	0.002040
126	NERVENARZT	1,523	0.738	0.001520
127	Archives of Clinical Psychiatry	328	0.732	0.000360

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
128	INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY IN MEDICINE	1,194	0.681	0.001150
129	Rivista di Psichiatria	243	0.600	0.000470
130	ENCEPHALE-REVUE DE PSYCHIATRIE CLINIQUE BIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE	1,123	0.599	0.000910
131	ZEITSCHRIFT FUR PSYCHOSOMATISCHE MEDIZIN UND PSYCHOTHERAPIE	234	0.538	0.000260
132	ISRAEL JOURNAL OF PSYCHIATRY AND RELATED SCIENCES	560	0.431	0.000500
133	Suchttherapie	53	0.417	0.000070
134	FORTSCHRITTE DER NEUROLOGIE PSYCHIATRIE	515	0.395	0.000480
135	Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie de Vieillessement	110	0.368	0.000240
136	Recht & Psychiatrie	56	0.364	0.000040
137	South African Journal of Psychiatry	114	0.356	0.000100
138	Anadolu Psikiyatri Dergisi-Anatolian Journal of Psychiatry	323	0.335	0.000190
139	KLINIK PSIKOFARMAKOLOJİ BÜLTENİ-BULLETIN OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	318	0.327	0.000490
140	ANNALES MEDICO-PSYCHOLOGIQUES	652	0.222	0.000340
141	PSYCHIATRIE DE L ENFANT	91	0.122	0.000020
142	Psychiatry and Clinical Psychopharmacology	7	Not Available	0.000000

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

Ebrahimi, C., Koch, S. P., Pietroock, C., Fydrich, T., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2019). Opposing roles for amygdala and vmPFC in the return of appetitive conditioned responses in humans. *Translational Psychiatry*, **9** (1), 148. <https://www.doi.org/10.1038/s41398-019-0482-x>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Originalarbeiten

Bekfani, T., Schöbel, C., **Pietroock, C.**, Valentova, M., Ebner, N., Döhner, W., Schulze, P. C., Anker, S. D., & von Haehling, S. Heart failure and sleep-disordered breathing: susceptibility to reduced muscle strength and preclinical congestion (SICA-HF cohort). *ESC Heart Failure*, Online ahead of print. <https://www.doi.org/10.1002/ehf2.12798>

Pietroock, C., Ebrahimi, C., Katthagen, T. M., Koch, S. P., Heinz, A., Rothkirch, M., & Schlagenhaut, F. (2019). Pupil dilation as an implicit measure of appetitive Pavlovian learning. *Psychophysiology*, **56** (12), e13463. <https://www.doi.org/10.1111/psyp.13463>

Ebrahimi, C., Koch, S. P., **Pietroock, C.**, Fydrich, T., Heinz, A., & Schlagenhaut, F. (2019). Opposing roles for amygdala and vmPFC in the return of appetitive conditioned responses in humans. *Translational Psychiatry*, **9** (1), 148. <https://www.doi.org/10.1038/s41398-019-0482-x>

Scherbakov, N., **Pietroock, C.**, Sandek, A., Ebner, N., Valentova, M., Springer, J., Schefold, J. C., von Haehling, S., Anker, S. D., Norman, K., Haeusler, K. G., & Döhner, W. (2019). Body weight changes and incidence of cachexia after stroke. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **10** (3), 611-620. <https://www.doi.org/10.1002/jcsm.12400>

Pietroock, C., & von Haehling, S. (2017). Sleep-disordered breathing in heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Failure*, **4** (3), 198-202. <https://www.doi.org/10.1002/ehf2.12193>

Vorträge

Pietroock, C. *Investigating Pavlovian learning using psychophysiological and computational modeling.* Emotional Neuroscience Conference. Berlin, 07.09.2019

Posterbeiträge

Ebrahimi, C., Koch, S. P., **Pietroock, C.**, Fydrich, T., Heinz, A., & Schlagenhaut, F. Opposing roles for amygdala and vmPFC in the return of appetitive conditioned responses in humans. *25th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping.* Rome, 09.-13.06.2019

Pietroock, C., Ebrahimi, C., Rothkirch, M., Katthagen, T. M., Koch, S. P., Heinz, A., & Schlagenhaut, F. Pupillary responses reflect conditioned value during appetitive Pavlovian learning. *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde Kongress.* Berlin, 28.11.-01.12.2018

Ebrahimi, C., Koch, S. P., **Pietroock, C.**, Fydrich, T., Heinz, A., & Schlagenhaut, F. Amygdala-vmPFC contributions to appetitive Pavlovian reinstatement in humans. *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde Kongress.* Berlin, 28.11.-01.12.2018

Bekfani, T., Schöbel, C. H., **Pietroock, C.**, Valentova, M., Ebner, N., Elsner, S., Sandek, A., Döhner, W., Schulze, P. C., Anker, S. D., & von Haehling, S. Sleep Disordered breathing (SDB) as a risk of decompensated heart failure: clinically and measured by bioelectrical impedance data analysis. *84th Annual Meeting of the German Cardiac Society*. Mannheim, 04.-07.04.2018

Scherbakov, N., **Pietroock, C.**, Ebner, N., Sandek, A., Valentova, M., Fiebach, J. B., Schefold, J. C., von Haehling, S., Anker, S. D., Norman, K., Haeusler, K. G., & Döhner, W. Changes of body weight and body composition and cachexia after stroke. *10th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting*. Rome, 08.-10.12.2017

Bekfani, T., Schöbel, C. H., **Pietroock, C.**, Valentova, M., Ebner, N., Elsner, S., Sandek, A., Döhner, W., Noutsias, M., Schulze, P. C., Anker, S. D., & von Haehling, S. Sleep disordered breathing (SDB) increases the risk of heart failure decompensation: clinical factors and bioelectrical impedance analysis. *European Society of Cardiology Congress 2017*. Barcelona, 26.-30.08.2017

Bekfani, T., Schöbel, C. H., **Pietroock, C.**, Valentova, M., Sandek, A., Ebner, N., Elsner, S., Döhner, W., Noutsias, M., Schulze, P. C., Anker, S. D., & von Haehling, S. A comparison between patients with central and obstructive sleep apnea in patients with heart failure: SICA-HF. *Heart Failure Congress 2017*. Paris, 29.04-02.05.2017

Pietroock, C., Scherbakov, N., Fiebach, J. B., Ebner, N., Sandek, A., Valentova, M., von Haehling, S., Anker, S. D., & Döhner, W. Loss of Lean Mass after Stroke: Results from the Prospective Observational Study on Body Composition in Acute Stroke (BoSSS). *9th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting*. Berlin, 10.-11.12.2016

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Florian Schlagenhaut, der mir die Bearbeitung dieses spannenden Forschungsthemas ermöglichte und mich in allen Phasen dieser Arbeit bereitwillig und ermutigend begleitet hat. Ich habe durch ihn viel lernen können und möchte mich für die wertvollen Ratschläge und die fortwährende Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit zutiefst bedanken.

Ebenfalls danke ich Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz für die Möglichkeit, diese Doktorarbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Ich möchte mich des Weiteren bei allen früheren und gegenwärtigen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Lernen und Kognition für die herzliche Aufnahme und die freundschaftliche, kollegiale und bereichernde Zusammenarbeit bedanken. In diesem Rahmen möchte ich besonders Dr. Claudia Ebrahimi hervorheben, die durch ihre fachliche Expertise, ihre konstruktiven Anregungen, sowie ihre geduldige und beständige Betreuung maßgeblich zur Realisierung dieser Arbeit und meinem wissenschaftlichen Werdegang beigetragen hat. Ich danke ebenfalls Dr. Teresa Katthagen und Dr. Stefan Koch für ihre umfangreiche Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Studien. Mein großer Dank gilt außerdem Alena Leukhardt und Carlotta Peters für ihren tatkräftigen Einsatz bei den MRT-Messungen.

Dr. Marcus Rothkirch aus der Arbeitsgruppe Visuelle Wahrnehmung danke ich für die aufschlussreichen Gespräche und die wertvolle Hilfe bei der Eyetracking-Datenanalyse.

Die vorliegende Arbeit wäre ohne die bereitwillige Kooperation der Probanden nicht möglich gewesen, ihnen gilt meine volle Dankbarkeit.

Schließlich danke ich Wladimir Tantchik, meinen Eltern, Dr. Michael und Ines Pietrock, und meinem Bruder, Clemens Pietrock, für ihre liebevolle Unterstützung und ihren unerschöpflichen Rückhalt.