

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin
und dem Max-Planck-Institut für Bildungsforschung in Berlin

Dissertation

**Neuronale Grundlagen
belohnungsabhängiger Entscheidungsfindung des Menschen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Lea Katharina Engberding-Krugel, geb. Krugel
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. H. R. Heekeren
2. Prof. Dr. B. Weber
3. Prof. Dr. J.-D. Haynes

Datum der Promotion: 30.11.2012

Meinen Eltern.

“La vie est la somme de tous vos choix.”

Albert Camus

Abstract

Menschliche Entscheidungsfindung wird ungeachtet ihrer herausragenden Komplexität und vielfach abstrakten Qualität maßgeblich von Belohnungserwartungen geleitet, die mit verschiedenen Handlungsoptionen verknüpft sind. Die Anpassungsfähigkeit von Individuen an deren Umwelt hängt besonders in dynamischen Umgebungen mit wechselnden Belohnungskontingenzen von der Fähigkeit ab, diese Erwartungen anhand tatsächlich erhaltener Belohnungen zu adjustieren. Die selbst bei erlernten Belohnungsstrukturen typischerweise verbleibende Unsicherheit über mögliche Handlungsausgänge erfordert zusätzlich zu der Verarbeitung früherer Fehler in Belohnungsvorhersagen die Abwägung von erwarteter Belohnung und assoziiertem Risiko einer Entscheidung. Menschliche Entscheidungsfindung kann überdies durch soziale Information beeinflusst werden, die hierzu mit individueller Erfahrung aus früheren Entscheidungen integriert werden muss. Diese drei zentralen Aspekte belohnungsbasierter Entscheidungsfindung des Menschen vertiefte ich im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch Fokussierung der jeweils komplexen Untersuchungsgegenstände auf spezifische Hypothesen und reduzierte Paradigmen sowie durch gleichzeitige Verknüpfung komplementärer Untersuchungsebenen mittels modellbasierter funktioneller Magnetresonanztomographie. Gemeinsam mit meinen Kollegen befasste ich mich in Projekt 1 (Krugel *et al.*, 2009) mit den neurobiologischen Mechanismen, die der Fähigkeit zu rascher und flexibler Anpassung von Entscheidungen an verfügbare Belohnungen in dynamischen Umgebungen zugrunde liegen. Durch pseudo-experimentelle Manipulation des Dopaminstoffwechsels anhand des Val¹⁵⁸Met-Polymorphismus im Gen der Catecholamin-O-Methyltransferase entdeckten wir eine zentrale Rolle subkortikaler Dopaminausschüttung für die Gewichtung von Vorhersagefehlern. In Projekt 2 (Biele *et al.*, 2011) identifizierten wir einen neuronalen Belohnungsbonus für das Befolgen vertrauenswürdiger Ratschläge und lieferten damit Evidenz für einen adaptiven sozialen Lernmechanismus, der sich in einer intrinsischen Belohnung für das Befolgen sozialer Information manifestiert. Die Ergebnisse von Projekt 3 (Mohr *et al.*, 2010) bieten Anhaltspunkte für einen neuronalen Abwägungsmechanismus von erwartetem Gewinn und assoziiertem Risiko in komplexen Entscheidungen mit kontinuierlicher Verteilung der möglichen Handlungsausgänge. Vor dem Hintergrund veränderter Belohnungsverarbeitung und Entscheidungsfindung in neurologischen und psychiatrischen Leiden, die mit dem dopaminergen System assoziiert sind, vertiefen die durchgeführten Untersuchungen das Verständnis grundlegender Bestandteile dieser Leistungen im Gesunden. Sie offenbaren die ausgeprägte Kontextabhängigkeit belohnungsbasierter Entscheidungsfindung des Menschen und bergen durch Hinweise auf neuronal verankerte adaptive Mechanismen auch evolutionäre Implikationen.

Abstract (english)

Beyond its outstanding complexity and often abstract nature, human decision making is greatly driven by reward expectations that are associated with the different choice options at hand. The adaptability of an individual to his or her environment depends on the capacity to adjust reward expectations by actually received rewards. It is of particular interest in dynamic environments with changing reward contingencies. Yet, even if reward structures are learned, decision making is typically faced with uncertainty regarding the potential outcomes. Therefore, in addition to the processing of past reward prediction errors, individuals are required to weigh expected reward and associated risk of a choice. Moreover, human decision makers can be influenced by social information that needs to be integrated with individual experience from prior decisions. In the present work, I investigated these three pivotal aspects of reward-based decision making, both by scaling down the complex objects of investigation to specific hypotheses and reduced paradigms, and by combining complementary levels of observation via model-based functional magnetic resonance tomography. In the first project (Krugel *et al.*, 2009), my co-authors and I addressed the neurobiological mechanisms that underlie the ability to rapidly and flexibly adapt decisions to available rewards in dynamic environments. Using a pseudo-experimental manipulation of the dopamine metabolism by exploiting the Val¹⁵⁸Met polymorphism in the gene coding for the catechol-O-methyltransferase, we discovered a crucial role of subcortical dopamine release in the weighing of reward prediction errors. In the second project (Biele *et al.*, 2011), we identified a neural outcome bonus for following a trustworthy advice, thereby providing evidence for an adaptive social learning mechanism that consists in an intrinsic reward for following advice. The results of the third project (Mohr *et al.*, 2010) indicate a neural implementation of a risk-reward trade-off during complex decisions with a continuous distribution of potential outcomes. In the light of altered reward processing and decision making in neurological and psychiatric diseases that are associated with the dopaminergic system, our investigations deepen the understanding of fundamental components of these capacities in the healthy. They reveal the pronounced context-dependency of reward-based decision making in humans and carry evolutionary implications by indicating neural implementations of adaptive mechanisms.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung und Zielstellung	1
2. Methodik	3
2.1 Teilnehmer	3
2.2 Experimente	3
2.3 Modellierung	5
2.4 Modellbasierte fMRT	6
3. Ergebnisse	8
3.1 Projekt 1: Krugel <i>et al.</i> , 2009	8
3.2 Projekt 2: Biele <i>et al.</i> , 2011	9
3.3 Projekt 3: Mohr <i>et al.</i> , 2010	10
4. Diskussion	11
5. Literaturverzeichnis	19
Anhang	25
• Abkürzungsverzeichnis	25
• Ausgewählte Publikationen mit Anteilserklärung	26
• Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	27
○ Projekt 1: Krugel <i>et al.</i> , 2009	27
○ Projekt 2: Biele <i>et al.</i> , 2011	34
○ Projekt 3: Mohr <i>et al.</i> , 2010	46
• Curriculum vitae	55
• Publikationsliste	57
• Selbständigkeitserklärung	58
• Danksagung	59

1. Einleitung und Zielstellung

Eine Vielzahl von Entscheidungen, die Menschen im Laufe ihres Lebens treffen, wird von Belohnungen und Belohnungserwartungen geleitet. Die fortlaufenden Abgleiche von antizipierten und tatsächlichen Entscheidungsausgängen in Form von Vorhersagefehlern erlauben es dem Handelnden, Vorhersagen für zukünftige Entscheidungen zu adjustieren und bilden damit eine überlebenswichtige Voraussetzung für die Anpassung von Individuen an deren Umwelt. Vorhersagefehler korrelieren in ihrer Höhe mit phasischer striataler Aktivität von dopaminergen Neuronen des Mittelhirns (Schultz *et al.*, 1997; Hollerman & Schultz, 1998), die als Modulatoren der synaptischen Signalübertragung an subkortikalen und kortikalen Projektionsorten des Vorderhirns umfassenden Einfluss auf Funktionen der Bewegungsausführung und Verhaltenssteuerung einschließlich Belohnungsverarbeitung, Lernen und Motivation, Arbeitsgedächtnis und höherer exekutiver Funktionen ausüben (Schultz, 2002; Wise, 2004; Seamans & Yang, 2004). Den weitreichenden physiologischen Funktionen dopaminergener Neurone entsprechend gehen bedeutende neurologische und psychiatrische Leiden wie Parkinson-Krankheit, Schizophrenie oder Abhängigkeitssyndrom mit dopaminergener Dysfunktion einher und rücken die neurobiologische Grundlagenforschung so in den Fokus auch klinischer und pharmakologischer Fragestellungen (Davis *et al.*, 1991; Cools, 2005; Nestler, 2005; Galvan & Wichman, 2008; Howes & Kapur, 2009; Koob & Volkow, 2010; Goldstein & Volkow, 2011).

Die Untersuchung belohnungsabhängiger Entscheidungsfindung im Menschen beruht auf einem breiten Fundament tierexperimenteller elektrophysiologischer Daten, steht infolge der hohen Komplexität des Untersuchungsgegenstands und der überwiegenden Einschränkung auf non-invasive Methoden jedoch besonderen Herausforderungen gegenüber. Bildgebende funktionelle Verfahren ermöglichen es, auch im Menschen Zielregionen mesolimbischer und mesokortikaler dopaminergener Neuronen während belohnungsbasierter Entscheidungen zu identifizieren und durch die Verknüpfung mit Verhaltensdaten und Parametern aus kognitiven Modellen verschiedenen Komponenten des Entscheidungsprozesses zuzuordnen (O'Doherty, 2004; O'Doherty *et al.*, 2007; D'Ardenne *et al.*, 2008; Hare *et al.*, 2008), die im Zuge neuropsychiatrischer Störungen auf spezifische Weise verändert sein können (Maia & Frank, 2011; Montague *et al.*, 2012). Im Rahmen dieser Doktorarbeit untersuchte ich in interdisziplinärer Zusammenarbeit an der Charité - Universitätsmedizin Berlin und dem Max-Planck-Institut für Bildungsforschung in Berlin zentrale Aspekte belohnungsabhängiger Entscheidungsfindung des Menschen mittels modellbasierter funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT).

Den Schwerpunkt meiner Arbeit bildete in Projekt 1 (Krugel *et al.*, 2009) die Rolle subkortikaler Dopaminaktivität für die Anpassung individuellen Entscheidungsverhaltens an Umgebungen mit

veränderlichen Belohnungskontingenzen. Wir nutzten als quasi-experimentelle Manipulation des Dopaminstoffwechsels einen genetisch determinierten Unterschied in der Aktivität des Enzyms Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT), das Dopamin vorwiegend im präfrontalen Cortex (PFC) metabolisiert (Matsumoto *et al.*, 2003), den exklusiv humanen *COMT*-Val¹⁵⁸Met-Polymorphismus. Aus der Zusammenschau von Ergebnissen, die auf eine inverse Beziehung zwischen präfrontalem extrasynaptischen Dopamintonus und phasischer striataler Dopaminaktivität schließen lassen (Roberts *et al.*, 1994; Kolachana *et al.*, 1995; King *et al.*, 1997; Carr & Sesack, 2000; Takahata & Moghaddam, 2000), und Studien, die eine Kodierung von Vorhersagefehlern durch phasische striatale Dopaminaktivität zeigen (Schultz *et al.*, 1997; Hollerman & Schultz, 1998), leiteten wir die Hypothese ab, dass homozygote *COMT*-Val-Allelträger mit niedrigerer präfrontaler Dopaminkonzentration (Lotta *et al.*, 1995; Chen *et al.*, 2004) und Nachteilen in Funktionen, die vorwiegend auf dem PFC beruhen (Malhotra *et al.*, 2002; Egan *et al.*, 2001; Barnett *et al.*, 2007), eine stärkere phasische Dopaminaktivität im Striatum aufweisen. Daraus sollte dem Val-Typ gegenüber homozygoten Met-Allelträgern mit höherer präfrontaler Dopaminkonzentration und konsekutiv schwächerer striataler Dopaminaktivität ein Vorteil für die intuitive Anpassung an dynamische Umweltbedingungen erwachsen. Diese Hypothese testeten wir in einem impliziten Lernparadigma mit dynamischen Belohnungskontingenzen durch Korrelation der erhobenen fMRT-Signaländerungen mit den beobachteten Verhaltensdaten sowie mit angepassten Parametern eines kognitiven Modells zur Beschreibung instrumentellen Lernens (modellbasierte fMRT).

Neben der Erfordernis adaptiver Entscheidungen auf der Ebene des Individuums gehört zum Wesen menschlicher Entscheidungsfindung die Einbettung in soziale Kontexte, etwa als Beeinflussung individueller Entscheidungen durch Ratschläge. Dieser Einfluss sowie dessen neuronale Implementierung bildeten den Fokus des Projekts 2 (Biele *et al.*, 2011). Ein vorausgegangenes Verhaltensexperiment hatte offenbart, dass ein vertrauenswürdiger Ratschlag die Teilnehmerentscheidungen über eine initiale Präferenz für die empfohlene Option hinaus beeinflusst, indem Ergebnisse dieser Option anhaltend positiver evaluiert werden als Ergebnisse einer nicht empfohlenen Wahl (Biele *et al.*, 2009). Mit Hilfe modellbasierter fMRT, hier als Vergleich unterschiedlich implementierten Einflusses von Ratschlag auf individuelles Lernen, untersuchten wir die daraus abgeleitete Hypothese, dass die neurobiologische Implementierung des Befolgens von Ratschlägen auf dem Belohnungssystem des Gehirns beruht und ein Belohnungsbonus für Ergebnisse angeratener Entscheidungen auch auf neuronaler Ebene ausgeformt ist.

Da Entscheidungen typischerweise in Unsicherheit über mögliche Ausgänge getroffen werden müssen, besteht ein fundamentaler Aspekt menschlicher Entscheidungsfindung überdies in der

Integration des erwarteten Nutzen einer Handlungsoption mit dem assoziierten Risiko. Während der Forschungsschwerpunkt zu Risikoverarbeitung in Entscheidungen traditionell auf beobachtbarem Verhalten liegt und durch verschiedene Modellansätze aus Psychologie und Ökonomie eine theoretische Erweiterung erfahren hat, ermöglicht die Verknüpfung dieser beiden Untersuchungsebenen mit funktioneller Bildgebung Hinweise auf zugrunde liegende neuronale Prozesse. In Projekt 3 (Mohr *et al.*, 2010) untersuchten wir mittels modellbasierter fMRT und während tatsächlich getroffener Entscheidungen, wie Menschen den erwarteten Gewinn einer Entscheidung und das assoziierte Risiko verrechnen und wie diese Maße während Entscheidungen auf neuronaler Ebene repräsentiert sind.

2. Methodik

2.1 Teilnehmer

Teilnehmer der drei Studien waren junge, gesunde Frauen und Männer in jeweils ausgewogenem Geschlechterverhältnis. Homozygote Val- und Met-Allelträger des *COMT*-Val¹⁵⁸Met-Polymorphismus in Studie 1 stammten zudem aus einem größeren genotypisierten Probandenpool im Hardy-Weinberg-Equilibrium (Nagel *et al.*, 2008) und wurden bezüglich ihrer Allelzusammensetzung in einer Batterie weiterer relevanter Einzelnukleotidpolymorphismen in neuronalen Stoffwechselwegen sowie bezüglich ihrer Performanz in einer psychometrischen Testserie untersucht. Nach umfassender Aufklärung und informierter schriftlicher Einverständniserklärung entsprechend der Deklaration von Helsinki führten wir ein Training in der jeweiligen Aufgabe am Computer durch, an das sich das Experiment im Kernspintomographen anschloss. Dem Untersuchungsgegenstand belohnungs-basierte Entscheidungsfindung folgend erhielten die Teilnehmer neben einer fixen Aufwandsentschädigung eine performanzabhängige monetäre Belohnung. Die Studien waren durch die zuständigen Ethikkommissionen der Charité - Universitätsmedizin Berlin und des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung in Berlin bewilligt worden.

2.2 Experimente

Zur exemplarischen Darstellung von Entscheidungsfindung in einer veränderlichen Umwelt mit dynamischen Belohnungskontingenzen verwendeten wir in Projekt 1 eine probabilistische instrumentelle Lernaufgabe mit vier Optionen, die zu unterschiedlich hohen Gewinnen in Form von Gewinnpunkten führten (Mell *et al.*, 2005; Heekeren *et al.*, 2007). Performanzabhängige Umkehrungen der Gewinnprobabilitäten erforderten laufende Verhaltensanpassungen. Zugleich minimierten wir explizit-deklarative Elemente, die den hypothetisierten Val-Vorteil im impliziten Lernen hätten maskieren können. Das den Teilnehmern verborgene Lernkriterium für die Auslö-

sung einer Belohnungsumkehr hatten wir zuvor in einer Pilotstudie festgesetzt. Als Präsentations- und Aufnahmesoftware nutzten wir, wie auch in den beiden anderen Studien, *Presentation* (Neurobehavioral Systems, San Pablo, USA).

Teilnehmer in Projekt 2 bearbeiteten ebenfalls eine probabilistische instrumentelle Lernaufgabe mit vier Optionen und Feedback in Form von Gewinnpunkten, wobei in dieser Studie neben Gewinnen auch Verluste vorkamen, die Belohnungskontingenzen jedoch konstant blieben. Vor Beginn des Experiments erhielten Teilnehmer den schriftlichen und anonymisierten Ratschlag eines früheren Experimentteilnehmers, welche Option die beste sei. Ratschlagempfänger wurden wahrheitsgemäß darüber informiert, dass Ratschlaggeber motiviert waren, guten Rat zu erteilen, da sich deren Bezahlung nach dem Gewinn der Empfänger richten würde. Alle Optionen führten in jeweils der Hälfte der Fälle zu einem Gewinn bzw. einem Verlust, so dass ausgeschlossen war, dass der hypothetisierte Effekt des Belohnungsbonus in Wirklichkeit auf unterschiedliche Verteilungen von Gewinnen und Verlusten der guten und schlechten Optionen zurückzuführen sein würde. Eine Präferenz für die angeratene gegenüber der korrespondierenden Option konnte als valider Indikator für den Einfluss von Ratschlag gelten, da je zwei Optionen den gleichen hohen oder niedrigen Erwartungswert besaßen.

In Projekt 3 führten wir ein auf Risikowahrnehmung basierendes Entscheidungsexperiment durch, in dem Teilnehmer wiederholt den Verlauf von fiktiven Aktien mit unterschiedlich hohen Erwartungswerten und Risikoniveaus als rasche Aufeinanderfolge vergangener Renditen betrachteten und anschließend eine von drei Aufgaben bearbeiteten, die stets erst nach der Präsentation des Aktienverlaufs bekanntgegeben wurde: Entweder war die kommende Rendite zu antizipieren, eine Risikoeinschätzung für die Aktie vorzunehmen oder eine Entscheidung zwischen der gezeigten Aktie und einer Option mit sicherem, jedoch unter dem Erwartungswert der Aktie liegenden Gewinn zu treffen. Damit gelang die separate Untersuchung von erwartetem Ergebnis, wahrgenommenem Risiko und Entscheidungsverhalten. Anders als in den Projekten 1 und 2, in denen die kontinuierliche Prozessierung von Handlungsausgängen Bestandteil der Lernaufgabe war, verzichteten wir in Projekt 3 auf die Anzeige von Gewinnen oder Verlusten, die Einfluss auf die Risikowahrnehmung im jeweils nächsten Durchgang hätte nehmen können (Weber & Milliman, 1997). Im Gegensatz zu vorausgegangenen Studien zu Risikoverarbeitung stellte die Wahl zwischen sicherer und riskanter Option in Projekt 3 eine echte Entscheidungssituation dar, da wir nach Ende des Experiments eine Entscheidung auslösten, deren Wert dem Teilnehmergewinn hinzugefügt oder von ihm abgezogen wurde.

2.3 Modellierung

In den Projekten 1 und 2 nutzten wir klassische Modelle zur Beschreibung instrumentellen Lernens, mit denen Vorhersagefehler als Diskrepanz zwischen erwartetem und tatsächlich eingetretenem Entscheidungsausgang sowie die Lernrate als Gewicht, mit dem Vorhersagefehler in die jeweils nächste Entscheidung eingehen, für jeden Teilnehmer berechnet werden können (Rescorla & Wagner, 1972; Sutton & Barto, 1998). Diese Lernmodelle modifizierten wir entsprechend der Erfordernisse der jeweiligen Fragestellung: In Projekt 1 trugen wir mit der Implementierung einer dynamischen Lernrate der Herausforderung Rechnung, dass klassische Modelle instrumentellen Lernens eine konstante Lernrate nutzen, Umkehrlernen sich jedoch durch alternierende Phasen von Stabilisierung und Veränderung auszeichnet: Während in Stabilisierungsphasen die aktuell beste Option gefunden wurde und eine niedrige Lernrate die Anfälligkeit gegenüber Ausreißern verringert, muss in Veränderungsphasen die ehemals beste Option verlassen und die neue beste Option aufgespürt werden, wobei eine höhere Lernrate eine rasche Anpassung an veränderte Belohnungskontingenzen begünstigt. Unsere dynamische Lernrate berechnete sich aus der Steigung der Beträge zurückliegender Vorhersagefehler und bewirkte damit eine kontextabhängige, der Unsicherheit in Stimulus-Ergebnis-Assoziationen folgende Gewichtung von Vorhersagefehlern ohne Erfordernisse an explizite Lernmechanismen zu stellen.

Für den Einfluss von Ratschlägen auf individuelle Entscheidungsfindung können Modelle instrumentellen Lernens verschiedene Submechanismen des Lernens wie die initiale Evaluation von Optionen oder die wiederholte Evaluation von Entscheidungsausgängen spezifizieren (Montague *et al.*, 2006), die unterschiedliche behaviorale (Yechiam & Busemeyer, 2005) und neuronale Signaturen tragen (Montague *et al.*, 2004) und daher separat durch Ratschlag beeinflusst werden könnten. In Erweiterung der Verhaltensebene verglichen wir daher in Projekt 2 ein klassisches instrumentelles Lernmodell mit verschiedenen abgewandelten Modellen, die den Einfluss von Ratschlag als initial höhere Belohnungserwartung für die angeratene Option, als anhaltenden Belohnungsbonus für jedes Ergebnis einer angeratenen Option oder als Kombination dieser beiden Annahmen implementierten. Weitere Modelle beschränkten den Belohnungsbonus auf Gewinne oder Verluste, behandelten Verluste von angeratenen Optionen als neutrales Ergebnis oder implementierten den Belohnungsbonus sowie die Kombination aus Belohnungsbonus und initial höherer Erwartung dynamisch. Darüber hinaus führten wir Computersimulationen durch, die für verschiedene Schwierigkeitsstufen des Lernens, unterschiedlich starken sozialen Einfluss und über ein Spektrum von Wahrscheinlichkeiten für guten Ratschlag untersuchten, mit welchem Modell am meisten Belohnungen akkumuliert werden können.

Um in Projekt 3 tieferes Verständnis darüber zu erlangen, wie Menschen risikobehaftete Optionen evaluieren, modellierten wir die erhobenen Daten anhand von Mittelwert-Varianz-Modellen. Diese gehen davon aus, dass Menschen den Nutzwert einer Handlungsoption als risikokorrigierten durchschnittlichen Gewinn berechnen und bilden Unterschiede im Risikoempfinden durch einen individuellen Risikogewichtungsfaktor ab (Markowitz, 1952; Sarin & Weber, 1993; Weber & Johnson, 2009a). Vor dem Hintergrund, dass menschliche Entscheidungsfindung nur begrenzt rational ist (Simon, 1959), berücksichtigten wir, dass subjektiver Erwartungswert und individuell wahrgenommenes Risiko von normativen Maßen abweichen können und untersuchten die Vorhersagekraft des Modells für die Teilnehmerentscheidungen nicht nur mit dessen ursprünglichem normativ-ökonomischen Ansatz, der Mittelwert und Varianz als objektive Maße zugrunde legt (Markowitz, 1952), sondern auch mit dessen jüngerer psychologisch-deskriptiver Implementierung (Sarin & Weber, 1993; Weber & Johnson, 2009a). Innerhalb des psychologischen Modellansatzes nutzten wir die Teilnehmerangaben zu subjektiv erwartetem Gewinn und wahrgenommenem Risiko um anhand einer Kreuzvalidierung aus verschiedenen zuvor beschriebenen Maßen für Erwartungswert und Risiko (Klos *et al.*, 2005) die individuell treffendsten subjektiven Modelle zu identifizieren. Diese zogen wir zur Berechnung von subjektivem Erwartungswert und wahrgenommenem Risiko während Entscheidungsdurchgängen heran, in denen diese Maße nicht beobachtbar waren.

2.4 Modellbasierte fMRT

Die fMRT-Daten wurden mit T2*-gewichteten Echo-Planar-Imaging-Sequenzen akquiriert und in drei Stufen, über strukturelle Bilder aus T2*- und hochauflösenden T1-gewichteten Sequenzen, mit anatomischen Standarddaten registriert. Die Gesamthirnanalysen der fMRT-Daten beruhten auf einem Modell mit gemischten Effekten im Rahmen eines allgemeinen linearen Modells (ALM). Dazu wurden zunächst auf Ebene der einzelnen Teilnehmer die individuellen Designmatrizen auf die präprozessierten und registrierten funktionellen Daten regressiert um die voxelweise Amplitude der blood oxygenation level dependent (BOLD)-Signaländerung für jeden Regressor zu bestimmen. Anschließend wurden die individuellen Kontraste gemittelt und auf Gruppenebene voxelweise *t*-Tests durchgeführt. Die statistische Korrektur für die hypothesenbasierte Fokussierung auf Zielregionen erfolgte anhand von vorab mit Monte-Carlo-Simulationen berechneten Schwellenwerten für die auf Gruppenebene erhaltenen *Z* (gaussianisierte *T*)-Statistiken und minimal erforderlichen Clustergrößen zusammenhängender Voxel (Ward, 2000).

Die Auswertungen beruhen auf der *FMRIB's Software Library (FSL; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)* (Smith *et al.*, 2004), der *Toolbox Analysis of Functional NeuroImages (AFNI; www.afni.nimh.nih.gov)* (Cox, 1996) und *MATLAB* (The Mathworks, Inc., Massachusetts).

Um menschliche Entscheidungsprozesse non-invasiv so umfassend und tiefgehend wie möglich zu studieren, verknüpften wir Verhaltens-, Modellierungs- und fMRT-Daten durch modellbasierte fMRT. Die fMRT-Analyse in Projekt 1 beruhte auf Designmatrizen mit neun erklärenden Regressoren, für die wir mittels des ALM die individuelle voxelweise Amplitude der BOLD-Signaländerung berechneten. Vorhersagefehler für jeden Teilnehmer und jede Experimentrunde wurden durch vier Regressoren modelliert, die sich aus der Kreuzung positiver oder negativer mit binären (dem Interzept im ALM entsprechenden) oder parametrischen (der Steigung im ALM und somit dem Anstieg des BOLD-Signals in Abhängigkeit von der Höhe des Vorhersagefehlers entsprechenden) Vorhersagefehlern ergaben. Weitere Regressoren modellierten Entscheidung, Feedback und Lernrate. Eine zusätzliche Konnektivitätsanalyse zur Untersuchung der Frage, ob Genotypenunterschiede in striatalen Repräsentationen von Vorhersagefehlern mit der präfrontal repräsentierten Lernrate zusammenhängen, implementierten wir als psychophysiologische Interaktion (Friston *et al.*, 1997), die auf der Berechnung der elementweisen Interaktion zwischen den BOLD-Signalverläufen im aktivierten linken Striatum als Seed-Region und einem Vektor beruhte, der die Höhe der Lernrate modellierte.

Die fMRT-Analyse in Projekt 2 stützte sich auf zwölf erklärende Regressoren, von denen sich je vier binäre und vier parametrische Ergebnis-Regressoren aus der Kreuzung positiver oder negativer Ergebnisse mit Ergebnissen einer angeratenen oder nicht angeratenen Option ergaben. Ratschlagssensitive Regionen waren definiert als Regionen, in denen Ergebnisse der angeratenen Option zu stärkeren BOLD-Signalen führten als Ergebnisse nicht angeratener Optionen. Belohnungssensitive Regionen hingegen sollten in Abwesenheit von Ratschlag zu einem Anstieg des BOLD-Signals nach Gewinnen und einem Abfall nach Verlusten führen. Regionen, die den Belohnungsbonus neuronal implementierten, hatten entsprechend unserer Hypothese beide Bedingungen zu erfüllen. Weitere Regressoren modellierten Entscheidungen für die angeratene oder eine nicht angeratene Option, die Höhe des Vorhersagefehlers sowie Durchgänge, in denen Teilnehmer keine Entscheidung getroffen hatten.

In Projekt 3 modellierten in insgesamt fünf Analysen je vier binäre Regressoren Aktienverlauf und die drei Aufgaben, je zwei parametrische Regressoren subjektive und objektive Maße in der Verarbeitung von erwartetem Ergebnis und Risiko während Entscheidungen. Die sechste Analyse verglich Entscheidungen für sichere mit Entscheidungen für riskante Optionen.

3. Ergebnisse

3.1 Projekt 1: Krugel *et al.*, 2009

Teilnehmer der probabilistischen Umkehraufgabe in Projekt 1, die homozygot für das Val-Allel waren, sammelten mehr Gewinnpunkte und erreichten das verborgene Lernkriterium zur Auslösung einer Belohnungsumkehr häufiger als Met-Homozygote. Das zugrunde liegende Muster performanzabhängiger Umkehrungen der Gewinnprobabilitiken wurde von keinem Teilnehmer erkannt. Die beiden Probandengruppen unterschieden sich weder in ihrer Allelzusammensetzung in den getesteten weiteren Einzelnukleotidpolymorphismen noch in einer breiten Untersuchung kognitiver Funktionen. Ein Lernmodell mit der von uns implementierten dynamischen Lernrate konnte die Daten besser erklären als ein herkömmliches Modell mit konstanter Lernrate. Über alle Teilnehmer hinweg zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Lernrate nach Belohnungsumkehrungen, wenn die ehemals beste Option verlassen und die neue beste Option gefunden werden musste. Die Untersuchung des Genotypeneinflusses auf die Anpassung der Lernrate vor und nach Belohnungsumkehrungen offenbarte einen stärkeren Anstieg der Lernrate nach der Umkehr in Val- als in Met-Homozygoten. Der Val-Typ wies zudem auch eine insgesamt höhere durchschnittliche Lernrate über das Experiment hinweg auf und zeigte damit eine stärkere Gewichtung von Vorhersagefehlern für künftige Entscheidungen als Met-Homozygote. Auf der Ebene der funktionellen Hirndaten entsprachen der höheren Lernrate des Val-Typs stärkere BOLD-Antworten auf positive und negative Vorhersagefehler im linken ventralen Striatum verglichen mit dem Met-Typ. Analysen der Impulsantwortfunktionen deckten für den Val-Typ höhere Werte der Parameterschätzer im zeitlichen Verlauf nach Vorhersagefehlern als Grundlage dieser Haupteffekte auf. Zusätzlich fand sich im Val-Typ eine differenzierte Repräsentation der Valenz von Vorhersagefehlern in Form einer signifikant unterschiedlichen Kovariierung des BOLD-Signals mit der Höhe positiver gegenüber negativen Vorhersagefehlern im rechten Putamen, die der Met-Typ nicht aufwies. Aufgrund früherer fMRT-Studien zu Lernen aus Vorhersagefehlern (Klein *et al.*, 2007; Behrens *et al.*, 2007) erwarteten wir über alle Teilnehmer hinweg eine Repräsentierung der dynamischen Lernrate aus unserem Lernmodell im dorsomedialen PFC (DMPFC). Diese fand sich als signifikante Korrelation von Lernrate und BOLD-Signal im paracingulären Cortex (PCC) als Teil des DMPFC. Um näheren Aufschluss darüber zu erhalten, ob Genotypeneffekte in der striatalen Repräsentierung von Vorhersagefehlern entsprechend unserer Hypothese im Zusammenhang mit dem PFC stehen, suchten wir mittels einer Konnektivitätsanalyse nach Regionen, in denen die Höhe der dynamischen Lernrate bestimmend war für den Grad der Kopplung mit denjenigen striatalen Regionen, in denen sich Genotypeneffekte gezeigt hatten. Dabei fanden

wir Interaktionsregionen im PFC sowohl über alle Teilnehmer hinweg als auch abermals in stärkerer Ausprägung in Val- als in Met-Homozygoten.

3.2 Projekt 2: Biele *et al.*, 2011

In Studie 2 zeigte ein einmalig zu Beginn des Experiments empfangener Ratschlag anhaltenden Einfluss auf die individuelle Entscheidungsfindung: Unabhängig von der Güte des Ratschlags wurde die angeratene Option etwa doppelt so häufig gewählt wie die korrespondierende nicht angeratene Option. Diese Präferenz zeigte sich nicht nur zu Beginn, sondern über das gesamte Experiment hinweg. Mathematisch ließ sich der Einfluss des Ratschlags am besten als positivere Evaluation des Ergebnisses empfohlener gegenüber nicht empfohlenen Entscheidungen beschreiben. In einem Vergleich verschiedener kognitiver Modelle zum Einfluss des Ratschlags auf individuelle Entscheidungen sagten das Belohnungsbonus-Modell und das Modell mit kombinierter Annahme aus initial höherer Erwartung und anhaltendem Belohnungsbonus die Daten besser voraus als alle getesteten Alternativmodelle. Unter Verwendung des Akaike-Informationskriteriums zeigte sich ein Vorteil des kombinierten Modells gegenüber dem reinen Belohnungsbonus-Modell, wobei die Annahme des Belohnungsbonus für die Modellgüte jedoch wichtiger war als die Annahme des initialen Priors. Damit lieferte der Modellvergleich einen weiteren empirischen Hinweis dafür, dass der Belohnungsbonus essentiell für die Beschreibung sozialen Lernens ist. Computersimulationen verdeutlichten, dass der Belohnungsbonus im Vergleich zu einer nur initial erhöhten Präferenz für die angeratene Option in den meisten Lernkonstellationen auch zu einer größeren Akkumulation von Belohnungen führt und damit einen adaptiven sozialen Lernmechanismus darstellt. Lediglich für die Kombination aus schlechtem Ratschlag, schwieriger Lernaufgabe und starkem sozialen Einfluss erbringt demnach das Belohnungsbonus-Modell einen niedrigeren Gesamtgewinn als ein Modell mit initial besserer Bewertung der empfohlenen Option. Modellbasierte fMRT offenbarte einen neuronal implementierten Belohnungsbonus im Bereich des Septums und angrenzenden Kopfes des linken Nucleus caudatus. Es handelt sich dabei um eine Region, die sowohl ratschlags- als auch belohnungssensitiv war und damit beide von uns vorab an eine Belohnungsbonus-Region gestellten Anforderungen erfüllte. Um näheren Aufschluss darüber zu erlangen, wie das Gehirn Ergebnisse abhängig von Ratschlägen verarbeitet, untersuchten wir den Einfluss des Ratschlags auf BOLD-Signale nach Gewinnen und Verlusten getrennt. Dabei fanden wir für Gewinne eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Belohnungsbonus und der BOLD-Signaldifferenz zwischen Ergebnissen empfohlener und nicht empfohlener Entscheidungen in der Amygdala. In Übereinstimmung mit klassischen Belohnungsstudien fanden wir belohnungssensitive Hirnregionen in ventromedialem PFC und linkem ventra-

lem Striatum, daneben in der rechten Insula. Da unsere Originalanalyse keine Korrelation von Vorhersagefehlern mit BOLD-Signalen erbrachte, führten wir eine zusätzliche fMRT-Analyse mit typischer Vorhersagefehler-fokussierten Designmatrix durch, in der wir keine Regressoren für Gewinne oder Verluste einschlossen, so dass die mit diesen Bedingungen assoziierte Varianz nicht bereits durch Ergebnisregressoren erfasst würde. Diese Zusatzanalyse identifizierte nicht nur die erwartete Korrelation des BOLD-Signals mit der Höhe von Vorhersagefehlern im ventralen Striatum, sondern zeigte den gleichen Einfluss von Ratschlag auf Belohnungsrepräsentationen in Septumregion und angrenzendem Kopf des linken Nucleus caudatus wie unsere Originalanalyse. Vertiefende Untersuchungen des langanhaltenden Belohnungsbonus-Effekts konnten die Stabilität des neuronalen Belohnungsbonus-Signals von der ersten zur zweiten Experimenthälfte darstellen und erbrachten einen zeitlichen Abfall des BOLD-Signals für Ergebnisse angebotener Entscheidungen im PCC und superioren temporalen Sulcus.

3.3 Projekt 3: Mohr *et al.*, 2010

In Projekt 3 fanden wir bei der Identifikation subjektiver Maße, mit denen Teilnehmer den Nutzwert präsentierter Optionen prozessierten, interindividuelle Unterschiede in den Modellen für erwarteten Gewinn und wahrgenommenes Risiko: Subjektiv erwarteter Gewinn konnte für die meisten Teilnehmer am treffendsten durch ein kontextabhängiges Maß vorhergesagt werden, das während der Betrachtung des Aktienverlaufs diejenigen Werte stärker gewichtete, die unterhalb des Erwartungswerts der fixen Option aus der Entscheidungsaufgabe lagen. Für die Einschätzung des Risikos wurden am häufigsten der Rangkoeffizient der Verteilung und die Standardabweichung genutzt. Für beide Maße, subjektiv erwarteten Gewinn und wahrgenommenes Risiko, erzielten wir eine gute Übereinstimmung des individuell besten Modells mit den Teilnehmerangaben. Wir konnten daher diese Modelle heranziehen um Nutzwerte der riskanten Optionen während Entscheidungen zu berechnen und individuelle Risikogewichtungsfaktoren anzupassen. Alle Teilnehmer wiesen eine, wenn auch überwiegend schwach ausgeprägte, risikoaverse Haltung auf. Sowohl das psychologisch-deskriptive als auch das normativ-ökonomische Mittelwert-Varianz-Modell konnten Teilnehmerentscheidungen gut vorhersagen, wobei sich keine Unterschiede in der Vorhersagekraft zeigten. Auch die fMRT-Analysen erbrachten eine hohe Übereinstimmung zwischen psychologischem und ökonomischem Ansatz, ergaben jedoch Cluster stärkerer Aktivität und mit höherer Anzahl aktivierter Voxel für Analysen, die dem psychologischen Ansatz gefolgt waren. Während Entscheidungsdurchgängen des Experiments kovariierten subjektiv erwarteter Gewinn und prozessierter Nutzwert mit der Höhe der BOLD-Signale im bilateralen dorsolateralen PFC, medialen PFC, PCC und rechtem ventrolateralen PFC, wahrgenom-

menes Risiko mit BOLD-Antworten in der rechten anterioren Insula und im rechten orbitofrontalen Cortex (OFC). Darüber hinaus fanden wir für interindividuelle Unterschiede in der Risikoeinstellung Korrelationen mit BOLD-Signalen bilateral im lateralen OFC und PCC während der Entscheidungsaufgabe. Eine stärkere Risikoaversion entsprach dabei einer stärkeren Hirnaktivität, unabhängig von der Höhe des wahrgenommenen Risikos oder des Nutzwerts der präsentierten Option. Dies galt sowohl für sichere Entscheidungen (die Wahl der fixen Option) als auch für risikobehaftete Entscheidungen (die Wahl der gezeigten Aktie).

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit untersuchte ich in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Kollegen aus Medizin, Psychologie und Ökonomie an der Charité - Universitätsmedizin Berlin und dem Max-Planck-Institut für Bildungsforschung zentrale Aspekte des weiten Felds menschlicher Entscheidungsfindung. Diese umfassten die neurobiologischen Grundlagen flexiblen impliziten Lernens, sozialen Einflusses sowie Risikoverarbeitung in belohnungsbasierter Entscheidungsfindung des Menschen und stellen damit, wenngleich nicht unabhängige, so doch drei distinkte und in sich jeweils komplexe Fragestellungen dar. Methodisch sind den Untersuchungen jedoch gerade aufgrund der thematischen Komplexität zwei wesentliche Vorgehensweisen gemeinsam: die Reduktion des Untersuchungsgegenstands auf spezifische Hypothesen und ein maximal fokussiertes Paradigma sowie die Verknüpfung von Verhaltens-, Modellierungs- und fMRT-Daten durch modellbasierte fMRT. Für diesen Multilevelansatz wurden angepasste Parameter aus mathematischen Modellen zur Beschreibung des jeweiligen kognitiven Prozesses mit den erhobenen BOLD-Zeitverläufen der Teilnehmer korreliert. Über direkt beobachtbare Stimuli und Teilnehmerantworten hinaus können so versteckte Variablen detektiert und Einblicke in die Implementierung eines bestimmten kognitiven Prozesses ermöglicht werden (O'Doherty *et al.*, 2007).

Durch diese beiden zentralen methodischen Vorgehensweisen fanden wir in Projekt 1 nicht nur den erwarteten Vorteil des Val-Typs in einer belohnungsbasierten Lernaufgabe, in der unerwartete performanzabhängige Umkehrungen der Gewinnprobabilitäten eine rasche und flexible Anpassung von Entscheidungen erforderten, sondern konnten den Vorteil auch auf eine höhere und flexiblere Gewichtung von Vorhersagefehlern in der Aktualisierung von Belohnungserwartungen zurückführen: Val-Homozygote passten sich demnach wechselnden Belohnungsanordnungen besser an, indem sie ein akkurateres Lernsignal aus vorausgegangenen Entscheidungen generierten. Den Unterschieden in Performanz und Lernrate entsprachen stärkere striatale BOLD-Antworten auf positive und negative Vorhersagefehler und eine stärkere Differenzierung der BOLD-

Signalkovariierung mit positiven verglichen mit negativen Vorhersagefehlern in Val-Homozygoten. Damit sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass sowohl phasische Anstiege auf positive Vorhersagefehler als auch phasische Abfälle der Dopaminaktivität auf negative Vorhersagefehler in Val-Homozygoten stärker ausfielen als in Met-Homozygoten. Das BOLD-Signalverhalten im rechten Putamen, in dem wir eine Differenzierung zwischen positiven und negativen Werten von Vorhersagefehlern nur in Val-, nicht jedoch in Met-Homozygoten beobachteten, legt überdies nahe, dass das breitere Spektrum phasischer Aktivität des Val-Typs durch eine höhere Sensitivität gegenüber der Valenz von Vorhersagefehlern ergänzt wurde. Die vertiefende Analyse der funktionellen Konnektivität lieferte Anhaltspunkte sowohl für eine genotypenunabhängige kortikostriatale Interaktion bei der Verarbeitung von Vorhersagefehlern als auch für einen präfrontal getriebenen Mechanismus als Basis des Val-Vorteils.

Diese mithilfe unseres Multilevelansatzes näher aufgeschlüsselten Grundlagen des Val-Vorteils im impliziten Lernen aus Belohnungen fügen sich in das Gerüst aus früheren Ergebnissen zum *COMT-Val*¹⁵⁸Met-Polymorphismus im Menschen sowie aus Befunden im Tiermodell zur Abhängigkeit der Dopaminaktivität in verschiedenen Hirnregionen: Sowohl eine Postmortem-Untersuchung von striatalen dopaminergen Projektionen als auch eine multimodale Bildgebungsstudie des dopaminergen Mittelhirns hatten höhere Dopaminverfügbarkeit im Striatum von Val-Homozygoten des *COMT-Val*¹⁵⁸Met-Polymorphismus gefunden (Akil *et al.*, 2003; Meyer-Lindenberg *et al.*, 2005); Tierstudien identifizierten unabhängig von COMT eine inverse Beziehung zwischen extrasynaptischem Dopamintonus im PFC und striataler Dopaminaktivität (Carr & Sesack, 2000; Takahata & Moghaddam, 2000; Roberts *et al.*, 1994; Kolachana *et al.*, 1995; King *et al.*, 1997), für die ausschlaggebend ist, dass diejenigen dopaminergen Zellgruppen des Mittelhirns, die zum Striatum projizieren, über hemmende Intermediärneurone von kortikomesialen Projektionen reguliert werden, während mesiale Subareale, die zum PFC zurückprojizieren, direkte präfrontale Afferenzen empfangen (Carr & Sesack, 2000; Takahata & Moghaddam, 2000). Höhere striatale Dopaminverfügbarkeit im Val-Typ wurde mit einer selektiven Bevorzugung phasischer Dopaminaktivität (d.h. raschen Impulsfolgen mit kurzzeitig stark erhöhten Dopaminkonzentrationen im synaptischen Spalt) gegenüber tonischem Hintergrundfeuern in Verbindung gebracht (Bilder *et al.*, 2004), da ein niedriger extrasynaptischer Dopamintonus bewirkt, dass tonusabhängige präsynaptische D2-Autorezeptoren weniger inhibitorische Wirkung auf phasische dopaminerge Aktivität ausüben (Grace, 1991; Moore *et al.*, 1999).

Die modellbasierte fMRT-Analyse in Projekt 1 lieferte damit Hinweise auf eine zentrale Rolle subkortikaler Dopaminausschüttung für die Gewichtung von Vorhersagefehlern, die der Fähigkeit zur raschen und flexiblen Anpassung von Entscheidungen an verfügbare Belohnungen in ei-

ner dynamischen Umwelt zugrunde liegt. Ähnlich der Wirkung genetischer Variation in dopaminerger Neuromodulation werden Performanz und striatale BOLD-Antworten während belohnungsabhängigen Lernens durch pharmakologische Dopaminmanipulation moduliert (Pessiglione *et al.*, 2006). Dabei entsprechen der global erhöhten Dopaminverfügbarkeit jedoch quantitativ höhere effektive Belohnungswerte für die gleichen objektiven Ergebnisse. Eine solche Addition von Zusatzbeträgen zu Handlungsausgängen birgt Ähnlichkeit mit dem Belohnungsbonus für das Befolgen von Ratschlägen, den wir in Projekt 2 entdeckten. Um so interessanter erscheint es, dass der Einfluss striataler phasischer Dopaminaktivität auf die individuelle Anpassungsfähigkeit sich, einer Multiplikation als mathematischer Operation entsprechend, durch Unterschiede in der Gewichtung von Vorhersagefehlern manifestierte und dies nicht für die Verarbeitung des Handlungsausgangs selbst galt, sondern für die Verarbeitung des Differenz-Lernsignals. In diesem Zusammenhang lassen die Indizien für einen nachgeordneten präfrontalen Effekt aus der Konnektivitätsanalyse Rückschlüsse auf einen auch zeitlich nachgeordneten Prozess in kortikostriatalen Verarbeitungsschleifen (Alexander *et al.*, 1986) zu, bei dem die Gewichtung des Vorhersagefehlers für die jeweils nächste Entscheidung unter Verarbeitung präfrontalen, mit Kontextinformationen aufbereiteten Inputs erfolgt.

In Projekt 2 lieferte die Kombination der Daten aus Verhalten, Modellierung, Simulation und Bildgebung konvergierende Evidenz für einen anhaltenden Effekt vertrauenswürdiger Ratschläge auf individuelle Entscheidungsfindung, der als Belohnungsbonus für das Befolgen von Ratschlag auch neuronal verankert ist. Wie in vorausgegangenen Studien (Biele *et al.*, 2009; Doll *et al.*, 2009) demonstrierte der Vergleich verschiedener mathematischer Modelle zur Beschreibung sozialer Lernmechanismen, dass die Annahme eines anhaltenden Einflusses notwendig ist um den Effekt von Ratschlag auf die Lernprozesse der Teilnehmer zu erklären. Ratschlag modulierte den Lernprozess durch die initiale Annahme, dass die empfohlene Option die günstigste sei, übte jedoch noch wichtigeren Einfluss dadurch aus, dass die Belohnung von einer empfohlenen Option zu größerer positiver Verstärkung führte als eine Belohnung mit objektiv identischem Wert von einer alternativen nicht-empfohlenen Option. Entsprechend hemmten adverse Handlungsausgänge einer empfohlenen Option die Wahl dieser Option geringer als Ausgänge gleicher Nachteiligkeit von einer nicht angeratenen Option. Computersimulationen zeigten, dass das Belohnungsbonus-Modell in den meisten sozialen Lernumgebungen auch adaptiver ist als ein Modell, das eine initial bessere Bewertung der empfohlenen Option annimmt, da es sowohl von gutem Ratschlag profitiert als auch den Einfluss schlechten Ratschlags abschwächt. Die modellbasierte fMRT-Analyse legte nahe, dass der Belohnungsbonus auch neuronal ausgeformt ist, da das

Befolgen von Ratschlag BOLD-Antworten im Belohnungssystem derart moduliert, dass selbst Verluste zu positiven Belohnungsantworten führen konnten, wenn Teilnehmern in der zum Verlust führenden Entscheidung dem Ratschlag gefolgt waren. Die Septumregion bildet in diesem Zusammenhang ein hervorragend geeignetes neuronales Substrat für den Belohnungsbonus, da sie sowohl an der Verarbeitung von Belohnungen beteiligt ist (Olds & Milner, 1954) als auch über Projektionen zum Hypothalamus die Freisetzung von Oxytocin triggert (Powell & Rorie, 1967), das Vertrauen in andere Menschen fördert (Kosfeld *et al.*, 2005). Es erscheint plausibel, dass ein intrinsisches Belohnungssignal das Vertrauen in die Güte eines Ratschlags erhöht und auf diese Weise das zukünftige Befolgen des Ratschlags fördert. Teilnehmer mit größeren Belohnungsboni wiesen ein stärkeres BOLD-Signal für Gewinne von angeratenen als von nicht angeratenen Optionen in der Amygdala auf. Passend zur Rolle der Amygdala in der Verarbeitung vertrauensvoller Züge in Gesichtern während sozialer Interaktion (Winston *et al.*, 2002; Kosik & Tranel, 2011), könnte es sich dabei um eine Aufrechterhaltung des sozialen Einflusses auf die Verarbeitung von Entscheidungsausgängen handeln. Überdies deuten unsere Daten darauf hin, dass in die Integration der sozialen Information in individuelle Entscheidungen auch der PCC und der superiore temporale Sulcus involviert sind, die typischerweise mit der Verarbeitung von Vertrauen und der Fähigkeit, Gefühle und Absichten anderer Menschen zu erkennen, in Verbindung gebracht werden (Van Overwalle, 2009; Krueger *et al.*, 2007).

Die intuitive Annahme, dass Ratschläge lediglich zu Beginn des Lernens wichtig seien und anschließend durch eigene Erfahrung ersetzt werden, konnte mit Hilfe des methodischen Multilevelansatzes für unser Lernexperiment verworfen werden konnte. Unsere Untersuchung erlaubt es, auch andere Alternativhypothesen abzulehnen, die im Voraus als Erklärungen für das Befolgen von Ratschlag hätten herangezogen werden können. So wäre es etwa denkbar gewesen, dass bereits die Erwartung von Entscheidungsausgängen der empfohlenen Option anstelle der Ergebnisse selbst ein gesteigertes Belohnungssignal erzeugt. In der Entscheidungsphase zeigte sich jedoch kein stärkeres BOLD-Signal in Regionen, die typischerweise mit der Antizipation von Belohnungen in Verbindung gebracht werden, wenn Teilnehmer sich für die empfohlene Option entschieden; im Gegenteil fanden wir dafür in vielen Hirnregionen einen Abfall des BOLD-Signals und replizierten so eine Studie zu Investmententscheidungen, die reduzierte Aktivität in entscheidungsrelevanten Regionen während des Befolgens von Ratschlägen erbrachte (Engelmann *et al.*, 2009). Die Robustheit des neuronalen Belohnungsbonus-Signals zeigte sich auch darin, dass die Vorhersagefehler-fokussierte Analyse den neuronalen Belohnungsbonus der Originalanalyse replizierte und sich in einer vertiefenden Untersuchung des anhaltenden Effekts von Rat-

schlag die neuronale Implementierung des Belohnungsbonus von der ersten zur zweiten Experimenthälfte nicht veränderte.

In Projekt 3 ergab der Vergleich subjektiver Modelle für erwarteten Gewinn und wahrgenommenes Risiko eine Bevorzugung kontextabhängiger Modelle. Für Gewinnerwartungen fanden wir am häufigsten eine Überbewertung von Verlusten im Hinblick auf einen bestimmten Referenzpunkt im Sinne einer Verlustaversion (Kahneman & Tversky, 1979; Tom *et al.*, 2007). Risikowahrnehmungen ließen sich gleich häufig durch das objektive Maß der Varianz beschreiben wie durch Maße, die für die Höhe des Mittelwerts korrigieren und damit ebenfalls Kontextinformationen einbeziehen, was im Einklang mit einer Senkung des wahrgenommenen Risikos durch Anhebung des Mittelwerts bei identischer Streuung steht (Weber *et al.*, 2004). Eine solche referenzabhängige Evaluation von Entscheidungsoptionen könnte der optimalen Integration verschiedener Quellen mit nutzwertrelevanten Informationen dienen (Seymour & McClure, 2008) und wurde als adaptiver Mechanismus in Umgebungen mit einer hohen Anzahl möglicher Belohnungswerte interpretiert (Tobler *et al.*, 2005); passend zu Projekt 2 wurden in diesem Zusammenhang soziale Umgebungen besonders hervorgehoben (De Martino *et al.*, 2009). Eine ausgeprägte Kontextabhängigkeit, wie sie für die Aktivität in belohnungssensitiven Hirnregionen des Menschen allgemein (Nieuwenhuis *et al.*, 2005) und für Vorhersagefehler in Belohnungen im Besonderen (Nakahara *et al.*, 2004) beschrieben wurde, zeigte sich auch in den beiden anderen Studien dieser Arbeit: in Projekt 1 als kontextabhängige, der Unsicherheit in Stimulus-Ergebnis-Assoziationen folgende Gewichtung von Vorhersagefehlern, in Projekt 2 als kontextabhängige, durch soziale Information beeinflusste Evaluation von Entscheidungsergebnissen.

Im Gegensatz zu den Teilnehmerentscheidungen konnten die fMRT-Daten in Projekt 3 treffender durch den deskriptiven als durch den normativen Ansatz des Mittelwert-Varianz-Modells vorhergesagt werden. In Übereinstimmung mit vorausgegangenen Studien korrelierten während Entscheidungen sowohl der erwartete Gewinn als auch der bereits mit Risikoinformationen aufbereitete Nutzwert der riskanten Handlungsoption mit BOLD-Signalen im medialen PFC und PCC (Tom *et al.*, 2007; Kable & Glimcher, 2007) sowie in ausgedehnten lateralen Anteilen des PFC (Tobler *et al.*, 2009). Überrascherweise zeigten sich keine verstärkten BOLD-Signale im Striatum für erwartete Belohnungen (Knutson *et al.*, 2001; Fiorillo *et al.*, 2003). Vor dem Hintergrund dessen maßgeblicher Involvierung in die Kodierung von Vorhersagefehlern (O'Doherty, 2004; Pessiglione *et al.*, 2006; Hare *et al.*, 2008) erscheint es plausibel, dass das Striatum während der Betrachtung des Aktienverlaufs aktiv war, wenn Teilnehmer rasche Aktualisierungen der gezeigten Aktie vorzunehmen hatten, so dass bei gesteigerter striataler Aktivität zu Beginn

der Entscheidungsphase unser experimentelles Design vermutlich nicht die notwendige Teststärke besaß, um striatale Signaländerungen durch die Prozessierung von Belohnungserwartungen aufzudecken. Die Korrelation des wahrgenommenen Risikos mit BOLD-Signalen in der rechten anterioren Insula steht im Einklang mit Ergebnissen einer Metaanalyse zu neuronaler Risikoverarbeitung, die eine konsistente Aktivierung der anterioren Insula sowohl für Risikoparadigmen, die binär zwischen An- und Abwesenheit von Risiko unterscheiden, als auch für Studien fand, die Risiko metrisch darstellen (Mohr *et al.*, 2010). Diese Metaanalyse deckte zudem die Relevanz potentieller Verluste auf, wie es in unserem Experiment der Fall war. Da die anteriore Insula neben der Verarbeitung von Unsicherheit während Entscheidungen auch eine Rolle in der Verarbeitung von Angst (Paulus & Stein, 2006), Enttäuschung und Bedauern spielt (Chua *et al.*, 2009), wurde ihr eine integrierende Rolle für Gefühlszustände und Risikoverarbeitung als Grundlage sowohl affektiven Lernens als auch körperlicher Homöostase in komplexen oder ungewissen Umgebungen zugeschrieben (Singer *et al.*, 2009). Schließlich replizierten wir mit der Korrelation von Risikoaversion der (durchweg risikoaversen) Teilnehmer und fMRT-Signalen im lateralen OFC zuvor berichtete Korrelationen der individuellen Risikoeinstellung mit risikobezogener Hirnaktivität im lateralen OFC bei risikoaversen und im medialen OFC bei risikofreudigen Individuen (Tobler *et al.*, 2007). In Erweiterung dieser Ergebnisse lieferten wir Evidenz dafür, dass die Risikoeinschätzung einer gegebenen Handlungsoption unabhängig von der grundsätzlichen Risikoeinstellung kodiert wird, da die stärkere risikobezogene Hirnaktivität bei Teilnehmern mit ausgeprägterer Risikoaversion unabhängig von der Höhe des wahrgenommenen Risikos oder des Nutzwerts der präsentierten Option war.

Eine adaptive Gewichtung von Vorhersagefehlern unter dynamischen Umweltbedingungen (Projekt 1), ebenso wie eine intrinsische Belohnung für das Befolgen von Ratschlägen (Projekt 2) und eine referenzabhängige Evaluation von Entscheidungsoptionen (Projekt 3), birgt auch evolutionäre Implikationen: In Projekt 1 präsentierten wir erstmals einen Vorteil des phylogenetisch älteren Val-Typs des *COMT*-Val¹⁵⁸Met-Polymorphismus in raschem und flexiblem Lernen aus Belohnungen und zeigten damit, dass ein genetisch determinierter Nachteil in komplexen exekutiven Funktionen (Malhotra *et al.*, 2002; Egan *et al.*, 2001; Barnett *et al.*, 2007), die maßgeblich auf dem PFC beruhen (Seamans & Yang, 2004; Williams & Goldman-Rakic, 1995), mit einem Vorteil in implizitem adaptiven Entscheidungsverhalten verknüpft sein kann, dessen Verarbeitung vorwiegend auf phylogenetisch älteren Schaltkreisen beruht (Schultz *et al.*, 1997; Hollerman & Schultz, 1998). Im Gegensatz zu stärkeren Stabilisierungseffekten durch höheren präfrontalen Dopamintonus (Durstewitz *et al.*, 2000) in Met-Homozygoten könnten Val-Homozygote

demnach von höherer striatal getriebener Flexibilität profitieren. Als ein weiterer Mechanismus belohnungsabhängiger Entscheidungsfindung mit evolutionärer Implikation geben die Ergebnisse in Projekt 2 Hinweise darauf, dass der menschliche Hang zu sozialem Lernen mit einer intrinsischen Belohnung für das Befolgen von Ratschlägen zusammenhängt: Wie für Imitationslernen von Kindern, eine andere Form sozialen Lernens, vorgeschlagen (Miller & Dollard, 1941), könnte Ratschlag als sekundärer Verstärker wirken, indem durch häufige günstige Ergebnisse das Umsetzen sozialer Information selbst Belohnungseigenschaften erhalte. Dafür spricht, dass Wesen und Ausmaß sozialen Lernens im Menschen ohnegleichen in der Tierwelt sind und das Lösen von Problemen ermöglichen, die individuelles Lernen nicht zu bewältigen vermag, etwa durch Kooperation in sozialen Dilemmata oder durch Akkumulation von Wissen über Generationen hinweg (Boyd & Richerson, 1985; Simon, 1990; Schotter, 2003; Sigmund *et al.*, 2010). Der Belohnungsbonus liefert jedoch auch einen Erklärungsansatz für maladaptives soziales Lernen und vertieft damit die Beobachtung, dass Menschen durch das Befolgen von Ratschlägen irrationale und suboptimale Entscheidungen treffen können (Schotter, 2003; Salganik *et al.*, 2006). Ähnlich den Ergebnissen in Projekt 1 erscheinen auch für soziales Lernen genetische Anpassungen im Menschen plausibel (Richerson *et al.*, 2010), wobei die Ergebnisse aus Projekt 2 Veränderungen nahe legen, die im Zusammenhang mit Belohnungsverarbeitung stehen.

In Projekt 3 offenbart neben der Kontextabhängigkeit in der Evaluation von Entscheidungsoptionen der in dieser Untersuchung vertiefte Risikobegriff in Anlehnung an die Projekte 1 und 2 die konzeptuelle Nähe zu Vorhersagefehlern in Belohnungen: Risiko bildete in dem zugrunde gelegten Modell für Risiko-Gewinn-Abwägungen die Wahrscheinlichkeit für eine Abweichung des tatsächlichen Ergebnisses einer Entscheidung von dessen Erwartung ab, mithin die Wahrscheinlichkeit für einen Vorhersagefehler. Dem Projekt 3 vorausgehende Untersuchungen zu risikobasierter Entscheidungsfindung hatten stetige Gewinnverteilungen eingesetzt. Dies ist insofern relevant als nutzenbasierte Modelle, eine weitere prominente Modellklasse innerhalb der Entscheidungstheorie (Expected Utility Theory; von Neumann & Morgenstern, 1953; Prospect Theory; Kahneman & Tversky, 1979), Risiko als Produkt aus einem bestimmten adversen Entscheidungsausgang und dessen Eintrittswahrscheinlichkeit definieren. Für kontinuierlich verteilte Handlungsausgänge, wie in unserem Paradigma nachgestellt, erfordern diese Modelle die Integration über sämtliche mögliche Ergebnis-Wahrscheinlichkeits-Paare zur Berechnung des Nutzens einer Handlungsoption, während der Rechenaufwand mit Mittelwert-Varianz-Modellen für stetige und kontinuierliche Verteilungen identisch ist. Da Menschen infolge begrenzter Rechenkapazität selektiv in ihrer Informationsverarbeitung sein müssen (Weber & Johnson, 2009b),

stellen Risiko-Gewinn-Abwägungen in komplexen Entscheidungen mit kontinuierlich verteilten Entscheidungsausgängen somit eine günstigere Strategie dar. Die von uns identifizierte neuronale Repräsentation von Risiko unterstützt diese formale Annahme insofern als die Verarbeitung von Risiko während Entscheidungen nur von Mittelwert-Varianz-Modellen, nicht jedoch von nutzenbasierten Modellen spezifiziert wird.

Über den Aspekt des notwendigen Rechenaufwands hinaus könnte ein Vorzug der Verarbeitung von Risiko als Wahrscheinlichkeit für einen Vorhersagefehler überdies darin liegen, dass auf diese Weise zugleich der Weg für die Prozessierung eines Differenz-Lernsignals bereitet wird um das Risiko für künftige Entscheidungen senken zu können. Vereinbar mit dieser Interpretation zeigen die meisten dopaminergen Neurone, die Unsicherheit in Belohnungen kodieren, davon unabhängige phasische Aktivität entsprechend der Höhe des Erwartungswerts eines konditionierten Stimulus (Fiorillo *et al.*, 2003). Neben der kontextabhängigen Gewichtung von Vorhersagefehlern und dem Belohnungsbonus für das Befolgen von Ratschlägen aus den Projekten 1 und 2 dieser Arbeit könnte es sich damit um einen weiteren adaptiven Mechanismus menschlicher Entscheidungsfindung handeln, der auf neuronaler Belohnungsverarbeitung beruht. Die Erschließung derartiger Mechanismen dient nicht zuletzt dem Verständnis aberranter Entscheidungsfindung in neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, die mit gestörter dopaminergener Neuromodulation einhergehen. Auf klinische Populationen angewandt können so spezifische Veränderungen einzelner Bestandteile von Entscheidungsprozessen identifiziert (Maia & Frank, 2011; Montague *et al.*, 2012) und die komplexen Einflüsse pharmakologischer Intervention studiert werden (Frank *et al.*, 2004; Graef *et al.*, 2010). Ähnlich Hinweisen auf die Funktionsweise des Gehirns durch klinische Erkenntnisse vermag die Entschlüsselung der Neurobiologie menschlicher Entscheidungsfindung damit der Optimierung von Behandlungsmöglichkeiten menschlicher Leiden die Richtung zu weisen.

5. Literaturverzeichnis

- Akil M, Kolachana BS, Rothmond DA, Hyde TM, Weinberger DR, Kleinmann JE. Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *J Neurosci* 2003;23:2008-13.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986;9:357-81.
- Barnett JH, Jones PB, Robbins TW, Muller U. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val(158)Met polymorphism on executive function: A meta-analysis of the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry* 2007;12:502-9.
- Behrens TE, Woolrich MW, Walton ME, Rushworth MF. Learning the value of information in an uncertain world. *Nat Neurosci* 2007;10:1214-21.
- Biele G, Rieskamp J, Gonzalez R. Computational models for the combination of advice and individual learning. *Cogn Neurosci* 2009;33:206-42.
- Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: Relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1943-61.
- Boyd R, Richerson P. *Culture and the evolutionary process*. Chicago: University of Chicago Press, 1985.
- Carr DB, Sesack SR. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: Target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci* 2000;20:3864-73.
- Chen J, Lipska BK, Halim N, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 2004;75:807-21.
- Chua HF, Gonzalez R, Taylor SF, Welsh RC, Liberzon I. Decision-related loss: Regret and disappointment. *Neuroimage* 2009;47:2031-40.
- Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;30:1-23.
- Cox RW. AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res* 1996;29:162.
- D'Ardenne K, McClure SM, Nystrom, LE, Cohen JD. BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science* 2008;319:1264-7.
- Davis KLK, Rene S, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148 :1474-86.

- De Martino B, Kumaran D, Holt B, Dolan RJ. The neurobiology of reference-dependent value computation. *J Neurosci* 2009;29:3833-42.
- Doll B, Jacobs W, Sanfey A, Frank MJ. Instructional control of reinforcement learning: a behavioral and neurocomputational investigation. *Brain Res* 2009;1299:74-94.
- Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ. Dopamine-mediated stabilization of delay period activity in a network model of prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 2000;83:1733-50.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val(108/158) Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6917-22.
- Engelmann JB, Capra CM, Noussair C, Berns GS. Expert financial advice neurobiologically "offloads" financial decision-making under risk. *PLoS One* 2009;4:e4957.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 2003;299:1898-902.
- Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: Cognitive reinforcement learning in Parkinsonism. *Science* 2004;306:1940-3.
- Friston KJ, Buechel C, Fink GR, et al. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 1997;6:218-29.
- Galvan A, Wichman T. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1459-74.
- Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2012;12:652-69.
- Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsiveness: A hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991;41:1-24.
- Graef S, Biele G, Krugel LK, et al. Differential influence of levodopa on reward-based learning in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2010;4:169.
- Hare TA, O'Doherty J, Camerer CF, Schultz W, Rangel A. Dissociating the role of the orbitofrontal cortex and the striatum in the computation of goal values and prediction errors. *J Neurosci* 2008;28:5623-30.
- Heekeren HR, Wartenburger I, Marschner A, Mell T, Villringer A, Reischies FM. Role of ventral striatum in reward-based decision-making. *Neuroreport* 2007;8:951-5.
- Hollerman JR, Schultz W. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* 1998;1:304-9.
- Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-62.
- Kable, JW, Glimcher PW. The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat Neurosci* 2007;10:1625-33.

Kahneman D, Tversky A. Prospect theory: an analysis of decision under risk. *Econometrica* 1979;47:263-91.

King D, Zigmond MJ, Finlay JM. Effects of dopamine depletion in the medial prefrontal cortex on the stress-induced increase in extracellular dopamine in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience* 1997;77:141-53.

Klein TA, Neumann J, Reuter M, Hennig J, von Cramon DY, Ullsperger M. Genetically determined differences in learning from errors. *Science* 2007;318:1642-5.

Klos A, Weber EU, Weber M. Investment decisions and time horizon: risk perception and risk behavior in repeated gambles. *Manag Sci* 2005;51:1777-90.

Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001;21:1-5.

Kolachana BS, Saunders RC, Weinberger DR. Augmentation of prefrontal cortical monoaminergic activity inhibits dopamine release in the caudate-nucleus - An in-vivo neurochemical assessment in the rhesus monkey. *Neuroscience* 1995;69:859-68.

Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:217-38.

Koscik TR, Tranel D. The human amygdala is necessary for developing and expressing normal interpersonal trust. *Neuropsychologia* 2011;49:602-11.

Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435:673-6.

Krueger F, McCabe K, Moll J, et al. Neural correlates of trust. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20084-9.

Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, et al. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 1995;34:4202-10.

Maia TV, Frank MJ. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat Neurosci* 2011;14:154-62.

Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 2002;159:652-4.

Markowitz H. Portfolio selection. *J Finance* 1952;7:77-91.

Matsumoto M, Weickert CS, Akil M, et al. Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: Evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience* 2003;116:127-37.

- Mell T, Heekeren HR, Marschner A, Wartenburger I, Villringer A, Reischies FM. Effect of aging on stimulus-reward association learning. *Neuropsychologia* 2005;43:554-63.
- Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, Kolachana B, et al. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: Interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci* 2005;8:594-6.
- Miller N, Dollard J. Social learning and imitation. New Haven: Yale University Press, 1941.
- Mohr PNC, Biele G, Heekeren HR. Neural processing of risk. *J Neurosci* 2010;30:6613-9.
- Montague PR, Hyman SE, Cohen JD. Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature* 2004;431:760-7.
- Montague PR, King-Casas B, Cohen JD. Imaging valuation models in human choice. *Ann Revi Neurosci* 2006;29:417-48.
- Montague PR, Dolan RJ, Friston KJ, Dayan P. Computational psychiatry. *Trends Cogn Sci* 2012;16:72-80.
- Moore H, West AR, Grace AA. The regulation of forebrain dopamine transmission: Relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:40-55.
- Nagel IE, Chicherio C, Li SC, et al. Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Front Hum Neurosci* 2008;2:1.
- Nakahara H, Itoh H, Kawagoe R, Takikawa Y, Hikosaka O. Dopamine neurons can represent context-dependent prediction error. *Neuron* 2004;41:269-80.
- Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005;8:1445-9.
- Nieuwenhuis S, Heslenfeld DJ, Alting von Geusau NJ, Mars RB, Holroyd CB, Yeung N. Activity in human reward-sensitive brain areas is strongly context dependent. *Neuroimage* 2005;25:1302-9.
- O'Doherty JP. Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:769-76.
- O'Doherty JP, Hampton A, Kim H. Model-based fMRI and its application to reward learning and decision making. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1104:35-53.
- Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954;47:419-27.
- Paulus MP, Stein MB. An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 2006;60:383-7.
- Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 2006;442:1042-5.
- Powell EW, Rorie DK. Septal projections to nuclei functioning in oxytocin release. *Am J Anat* 1967;120:605-10.

- Rescorla RA, Wagner AR. A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In Black AH, Prokasy WF, eds. *Classical Conditioning II: Current Research and Theory*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1972:64-99.
- Richerson PJ, Boyd R, Henrich J. Gene-culture coevolution in the age of genomics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107 Suppl 2:8985-92.
- Roberts AC, De Salvia MA, Wilkinson LS, et al. 6-Hydroxydopamine lesions of the prefrontal cortex in monkeys enhance performance on an analog of the Wisconsin Card Sort Test - Possible interactions with subcortical dopamine. *J Neurosci* 1994;14:2531-44.
- Salganik MJ, Dodds PS, Watts DJ. Experimental study of inequality and unpredictability in an artificial cultural market. *Science* 2006;311:854-6.
- Sarin RK, Weber M. Risk-value models. *Eur J Oper Res* 1993;70:135-49.
- Schotter A. Decision making with naive advice. *Am Econ Rev* 2003;93:196-201.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997;275:1593-9.
- Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002;36:241-63.
- Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 2004;74:1-57.
- Seymour B, McClure SM. Anchors, scales and the relative coding of value in the brain. *Curr Opin Neurobiol* 2008;18:1-6.
- Sigmund K, De Silva H, Traulsen A, Hauert C. Social learning promotes institutions for governing the commons. *Nature* 2010;466:861-3.
- Simon HA. Theories of decision making in economics and behavioural science. *Am Econ Rev* 1959;49:253-83.
- Simon HA. A mechanism for social selection and successful altruism. *Science* 1990;250:1665-8.
- Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci* 2009;13:334-40.
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S208-19.
- Sutton RS, Barto AG. *Reinforcement Learning: An Introduction*. Cambridge, MA: MIT Press, 1998.
- Takahata R, Moghaddam B. Target-specific glutamatergic regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Neurochem* 2000;75:1775-8.

- Tobler PN, Fiorillo CD, Schultz W. Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 2005;307:1642-5.
- Tobler PN, O'Doherty JP, Dolan RJ, Schultz W. Reward value coding distinct from risk attitude-related uncertainty coding in human reward systems. *J Neurophysiol* 2007;97:1621-32.
- Tobler PN, Christopoulos GI, O'Doherty JP, Dolan RJ, Schultz W. Risk-dependent reward value signal in human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:7185-90.
- Tom SM, Fox CR, Trepel C, Poldrack RA. The neural basis of loss aversion in decision-making under risk. *Science* 2007;315:515-8.
- Van Overwalle F. Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2009;30:829-58.
- von Neumann J, Morgenstern O. *Theory of games and economic behavior*. Princeton, 1953.
- Ward BD. Simultaneous inference for fMRI data. Milwaukee: Biophysics Research Institute, Medical College of Wisconsin, 2000:1-16.
- Weber EU, Milliman R. Perceived risk attitudes: relating risk perception to risky choices. *Manage Sci* 1997;43:122-43.
- Weber EU, Shafir S, Blais AR. Predicting risk sensitivity in humans and lower animals: risk as variance or coefficient of variation. *Psychol Rev* 2004;111:430-45.
- Weber EU, Johnson EJ (a). Decisions under uncertainty: Psychological, economic, and neuroeconomic explanations of risk preference. In: Glimcher PW, Camerer CF, Fehr E, Poldrack RA, eds. *Neuroeconomics: decision making and the brain*. New York: Academic Press, 2009:127-44.
- Weber EU, Johnson EJ (b). Mindful judgment and decision making. *Annu Rev Psychol* 2009;60:53-85.
- Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 1995;376:572-5.
- Winston JS, Strange BA, O'Doherty JP, Dolan RJ. Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nat Neurosci* 2002;5:277-83.
- Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:483-94.
- Yechiam E, Busemeyer JR. Comparison of basic assumptions embedded in learning models for experience-based decision making. *Psychon Bull Rev* 2005;12:387-402.

ANHANG

Abkürzungsverzeichnis

ALM	allgemeines lineares Modell
BOLD	blood oxygenation level dependent
COMT	Catecholamin-O-Methyltransferase
DMPFC	dorsomedialer präfrontaler Cortex
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
OFC	orbitofrontaler Cortex
PCC	paracingulärer Cortex
PFC	präfrontaler Cortex

Ausgewählte Publikationen mit Anteilserklärung

Die Studien dieser Promotion wurden in Kooperation der Klinik für Neurologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, und dem Max-Planck-Institut für Bildungsforschung in Berlin durchgeführt. Die Promovendin Lea Katharina Krugel hat folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation zu Projekt 1:

Krugel LK, Biele G, Mohr PNC, Li S-C, Heekeren HR. Genetic variation in dopaminergic neuromodulation influences the ability to rapidly and flexibly adapt decisions. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:17951-6.

- 9,432 Impact Factors
- 70% Anteil (Entwicklung der Fragestellung, Erstellung des Studiendesigns inkl. Pilotstudien, Experimentprogrammierung, Datenerhebung, Datenanalyse, Manuskriptarbeit)

Publikation zu Projekt 2:

Biele G, Rieskamp J, Krugel LK, Heekeren HR. The neural basis of following advice. PloS Biol 2011;9:e1001089.

- 12,472 Impact Factors
- 30% Anteil (Datenerhebung, Datenanalyse, Manuskriptarbeit)

Publikation zu Projekt 3:

Mohr PNC, Biele G, Krugel LK, Li S-C, Heekeren HR. Neural foundations of risk-return trade-off in investment decisions. Neuroimage 2010;49:2556-63.

- 5,937 Impact Factors
- 25% Anteil (Datenerhebung, Manuskriptarbeit)

Berlin, den 16.03.2012

Prof. Dr. Hauke R. Heekeren

Lea Katharina Krugel

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Projekt 1: Krugel *et al.*, 2009

Krugel LK, Biele G, Mohr PNC, Li S-C, Heekeren HR. Genetic variation in dopaminergic neuromodulation influences the ability to rapidly and flexibly adapt decisions. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:17951-6.

Diese Publikation ist online (open access) verfügbar unter [dx.doi.org/10.1073/pnas.0905191106](https://doi.org/10.1073/pnas.0905191106).

Projekt 2: Biele *et al.*, 2011

Biele G, Rieskamp J, Krugel LK, Heekeren HR. The neural basis of following advice. *PloS Biol* 2011;9:e1001089.

Diese Publikation ist online (open access) verfügbar unter [dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1001089](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001089).

Projekt 3: Mohr *et al.*, 2010

Mohr PNC, Biele G, Krugel LK, Li S-C, Heekeren HR. Neural foundations of risk-return trade-off in investment decisions. *Neuroimage* 2010;49:2556-63.

Diese Publikation ist online verfügbar unter [dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.060](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.060).

Curriculum vitae

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

Publikationsliste

Originalarbeiten:

Klostermann F, Krugel LK, Wahl M. Learning about language and speech from Deep Brain Stimulation. *J Neurolinguistics* 2011;25:63-73.

Marzinzik F, Wotka J, Wahl M, Krugel LK, Kordsachia C, Klostermann F. Modulation of habit formation by levodopa in Parkinson's disease. *PLoS One* 2011;6:e27695.

Biele G, Rieskamp J, Krugel LK, Heekeren HR. The neural basis of following advice. *PLoS Biol* 2011;9:e1001089.

Graef S, Biele G, Krugel LK, et al. Differential influence of levodopa on reward-based learning in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2010;4:169.

Mohr PNC, Biele G, Krugel LK, Li S-C, Heekeren HR. Neural foundations of risk-return trade-off in investment decisions. *Neuroimage* 2010;49:2556-63.

Krugel LK, Biele G, Mohr PNC, Li S-C, Heekeren HR. Genetic variation in dopaminergic neuromodulation influences the ability to rapidly and flexibly adapt decisions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:17951-6.

Kongressbeiträge:

Vortrag sowie Poster auf der "Conference of the Organization of Human Brain Mapping", Melbourne, Australien (2008).

Poster auf der "Days of Molecular Medicine Conference", Stockholm, Schweden (2008).

Poster im Rahmen des Advisory Board Meeting am Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Berlin (2007).

Selbständigkeitserklärung

ERKLÄRUNG

„Ich, Lea Katharina Krugel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Neuronale Grundlagen belohnungsabhängiger Entscheidungsfindung des Menschen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 16.03.2012

Lea Katharina Krugel

Danksagung

Prof. Dr. Hauke R. Heekeren danke ich herzlichst für die intensive, produktive und inspirierende Betreuung, dafür, dass er mir von Anfang an mit Vertrauen und Engagement die Umsetzung von Ideen ermöglichte, für seine motivierende Unterstützung, den Scharfsinn, mit dem er die Dinge auf den Punkt bringt, und dafür, dass er in der Arbeitsgruppe eine Atmosphäre geprägt hat, die meine zwei Jahre am Max-Planck-Institut für Bildungsforschung zu einer ganz besonderen Zeit haben werden lassen.

Dr. Guido Biele, der mich als Postdoc in der Arbeitsgruppe „Neurokognition der Entscheidungsfindung“ intensiv mitbetreute, danke ich für seinen Ideenreichtum und Esprit in unserer engen Zusammenarbeit, in der ich sehr viel gelernt habe. Ganz besonders danke ich ihm dafür, dass er mir die Welt des Programmierens eröffnet hat, die mich seither nicht mehr loslässt.

Ich danke meinen Kollegen der Arbeitsgruppe, insbesondere Dr. Peter N.C. Mohr, Dr. Agnieszka Z. Burzynska, Nikos Green, Philipp Kazzner und Niki Vavatzanidis, für die fachlich und persönlich anregende Zusammenarbeit, Unterstützung und freundschaftliche Verbundenheit.

Mein großer Dank gilt weiterhin der Studienstiftung des deutschen Volkes, die mich von 2005 bis zum Ende meines Studiums, einschließlich der vier Semester am Max-Planck-Institut, gefördert hat und mir so die Anfertigung dieser Dissertation ermöglichte.

Tiefster Dank gebührt meinen Eltern, denen diese Arbeit gewidmet ist. Für ihren Beistand auf allen denkbaren Ebenen, ihre Anteilnahme und Förderung bin ich unendlich dankbar.

Schließlich danke ich Dennis und Jakob, ohne die alles nichts wäre.