

1 Einleitung

Belohnung und Bestrafung sind Bestandteile unseres Lebens, die uns täglich auf Schritt und Tritt begegnen. Sei es die Belohnung in Form einer Süßigkeit, die einem Kind für einige Minuten Wohlverhaltens versprochen wird, oder die Examens-Urkunde als Belohnung für jahrelange Anstrengungen. Sie sind Faktoren, die unsere Motivation beeinflussen. Die Aussicht auf ein dankbares Lächeln des Partners als Belohnung für den Gang zur Mülltonne kann ein Ansporn sein, unsere Trägheit zu überwinden, genauso wie die Angst vor Strafe in Form einer kräftigen Geldbuße uns dazu motivieren kann, den Fuß vom Gaspedal zu nehmen. Die Freude über den Siegespokal als Belohnung für den Einsatz bei einem Fußballturnier lässt etwas erahnen von der engen Verknüpfung zwischen unseren Emotionen und dem Belohnungswert bestimmter Situationen.

Doch wie genau geschieht die Belohnungsverarbeitung in unserem Gehirn? Welche Strukturen sind beteiligt? Und wo liegt das Problem bei offensichtlich gestörter Belohnungsverarbeitung, zum Beispiel bei Drogensüchtigen, die kurzfristige Belohnungen in Form eines guten Gefühls nach Drogenkonsum nicht korrekt abwägen können gegenüber langfristigen Schäden? Ein besseres Verständnis der physiologischen Vorgänge bei der Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung könnte für die Zukunft neue Wege weisen, psychiatrische Erkrankungen mit Störung der Belohnungsverarbeitung zu erforschen. Beispielsweise könnten sich neue Erkenntnisse der Pathologie von Suchterkrankungen, Zwangserkrankungen oder von affektiven Erkrankungen wie der Depression ergeben.

So befasste sich in den letzten Jahren eine Vielzahl von Studien damit, die Belohnungsverarbeitung zu untersuchen. Ein bestimmter Bereich des Frontallhirns trat dabei immer wieder in den Blickpunkt des Interesses.

1.1 Der orbitofrontale Cortex

Der Teil des Frontallappens, der auf dem Orbitadach liegt, wird Orbitofrontaler Cortex genannt (OFC). Er ist Teil des Präfrontalcortex, welcher weiterhin die frontalen Augenfelder (Areal 8) und den dorsolateralen Präfrontalcortex (DLPFC) umfasst, letzterer ist beispielsweise beteiligt am Arbeitsgedächtnis (Fuster, 1997), insbesondere bei Aufgaben, welche erfordern, das Arbeitsgedächtnis (working memory) immer wieder auf den neuesten Stand zu bringen (updating, manipulation) (Fletcher und Henson, 2001).

1.1.1 Anatomie des orbitofrontalen Cortex

Brodmann (1908) unterteilte den OFC in die Areale 11 und 47, später erfolgte eine weitere Unterteilung durch Walker (1940), worauf heute in der Regel Bezug genommen wird (vgl. Chiavaras et al., 2001). An der orbitalen Oberfläche des Frontallappens umfasst der Orbitofrontale Cortex Areal 13 und 14, an der inferioren Konvexität Areal 11 und 12 (vgl. Abbildung 1 und Carmichael und Price, 1994; Petrides und Pandya, 1994). Diese Definition, die auch die vorliegende Arbeit übernimmt, wird jedoch nicht ausnahmslos verwendet. So schlossen Preuss und Goldman-Rakic (1991) aufgrund von cytoarchitektonischen Eigenschaften die Areale 11 und 12 nicht in die Definition ein. Der OFC lässt sich unterteilen in den medialen, anterioren, posterioren und lateralen orbitalen Gyrus, voneinander getrennt durch den medialen, lateralen und transversalen orbitalen Sulcus (Chiavaras et al., 2001). Einige Autoren verwenden statt des Begriffes „orbitofrontaler Cortex“ den Ausdruck „orbitaler und medialer Präfrontalcortex“ (OMPFC).

Der orbitofrontale Cortex ist bei Primaten, einschließlich Menschen, gut entwickelt und besitzt eine ähnliche Cytoarchitektur (Öngür und Price, 2000), bei Nagetieren ist dies jedoch nicht der Fall, daher ist Vorsicht geboten, wenn in Studien bei Nagetieren vom OFC gesprochen wird (Uylings und van Eden, 1990).

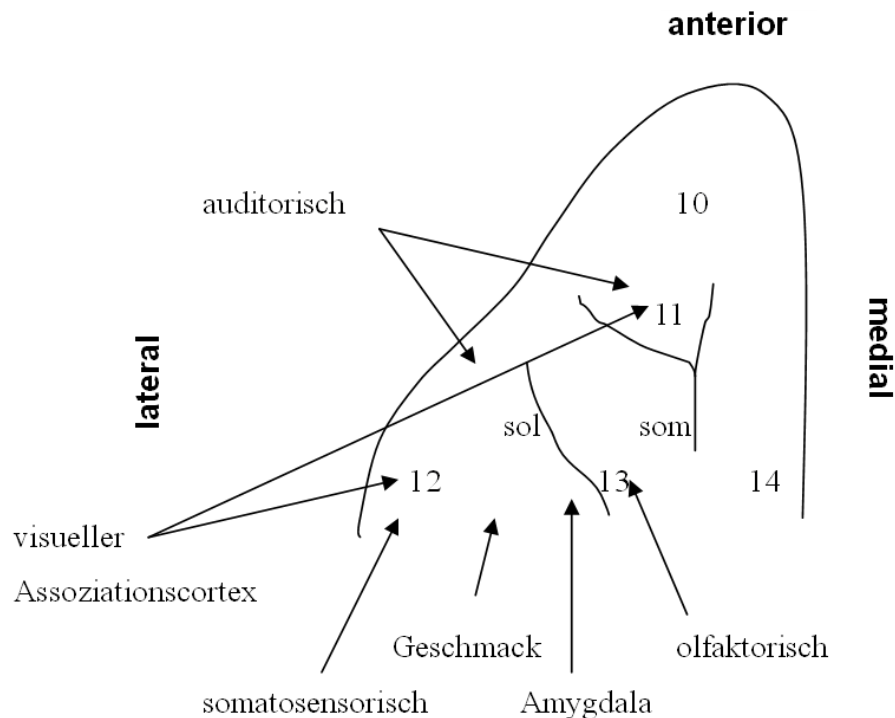


Abbildung 1: horizontaler Schnitt durch den orbitofrontalen Cortex; die Zahlen beziehen sich auf die Areale von Brodmann bzw. Walker, Pfeile bedeuten Afferenzen, sol = Sulcus orbitofrontalis lateralis, som = Sulcus orbitofrontalis medialis.

1.1.2 Verbindungen zu anderen Hirnregionen

Rolls et al. (1990) entdeckten im lateralen OFC ein Gebiet mit Neuronen, die auf Geschmack reagieren, und sie zeigten, dass es sich dabei um das sekundäre Geschmackszentrum handelt (vgl. Baylis et al., 1994). Medial davon befindet sich ein olfaktorisches Areal (Rolls und Baylis, 1994) mit Afferenzen aus dem primären Riechzentrum (Carmichael et al., 1994). Visuelle Informationen erhält der OFC über visuelle Assoziationsfelder im Temporallappen, in denen unter anderem Objekte (Booth und Rolls, 1998) bzw. Gesichter (Hasselmo et al., 1989; Wallis und Rolls, 1997) repräsentiert werden. Ebenfalls finden sich im OFC somatosensorische Eingänge (Barbas, 1988; Carmichael und Price, 1995), sowie auditorische aus dem Temporallappen (Barbas, 1988; 1993). Weiterhin entstammen afferente Bahnen der Amygdala und dem mediodorsalen Nucleus des Thalamus (Price, 1999).

Ausgehend vom OFC bestehen Verbindungen zu einer Reihe von Hirnregionen, beispielsweise zum inferioren Temporallappen, zum entorhinalen Cortex und zum lateralen Hypothalamus (vgl. Rolls, 2000a).

Aufgrund der corticalen Bahnen kann innerhalb des OFC ein mediales und ein orbitales Netzwerk unterschieden werden (Öngür und Price, 2000). Es fällt auf, dass der OFC die erste Station ist, in der alle Informationen zusammentreffen, die zur Charakterisierung von Nahrung nötig sind: Aussehen, Geruch, Geschmack und Oberflächenbeschaffenheit (vgl. Price, 1999). Aus einem anderen Blickwinkel betrachtet, treffen im OFC primäre Verstärker (Geschmack und Geruch) und potentielle sekundäre Verstärker (Anblick eines Objektes oder einer Person) zusammen. Demnach befindet sich im OFC die Basis für schnelles Lernen durch Stimulus-Verstärker-Assoziationen, sowie dafür, das Gelernte immer wieder auf den neuesten Stand zu bringen (Rolls, 2000b).

1.2 Repräsentation von Belohnung und Bestrafung im OFC

Aus den klassischen Lerntheorien ist bekannt, dass Stimuli, die einen Belohnungswert beinhalten (Verstärker), bei Tieren Verhalten konditionieren können. Hierbei wird unterschieden zwischen primären und sekundären Verstärkern. Bei primären Verstärkern ist die verstärkende Eigenschaft angeboren (z.B. Nahrung und Flüssigkeit), wohingegen sekundäre Verstärker diese Eigenschaft erst in Kombination mit einem primären Verstärker erhalten, wie zum Beispiel ein neutraler Lichtreiz, der mit Futter gepaart wurde, später selbst Verhalten beeinflussen kann (Birbaumer und Schmidt, 1996).

Auch beim Menschen spielen Rückmeldungen (Feedback) eine wichtige Rolle bei der Verhaltensregulation. Um bewusste oder unbewusste Ziele zu erreichen, ist eine effektive Verarbeitung von belohnenden und bestrafenden Rückmeldungen unerlässlich. Im Folgenden wird die Rolle des orbitofrontalen Cortex in der Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung dargestellt:

1.2.1 Neurophysiologie des orbitofrontalen Cortex

Rolls et al. (1997) untersuchten das sekundäre Geschmackszentrum im orbitofrontalen Cortex und entdeckten, dass die Aktivität der Neurone abnahm, sobald eine gewisse Sättigung erreicht war und sich somit der Belohnungswert des Geschmacks reduzierte. Die Aktivität im primären Geschmackszentrum hingegen war nicht abhängig vom Grad der Sättigung. Somit zeigten sie, dass der Belohnungswert des Geschmacks im orbitofrontalen Cortex repräsentiert wird, während dies im primären Geschmackszentrum für den Geschmack selbst gilt. Wallis et

al. (2003) konnten die Repräsentation des Belohnungswertes eines Nahrungsmittels im OFC bestätigen.

Für das volle Geschmackempfinden spielt der Geruch eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Wie eine Studie von Rolls und Baylis (1994) zeigt, findet die Interaktion dafür wahrscheinlich im orbitofrontalen Cortex statt, da sich hier nicht nur unimodale gustatorische und olfaktorische Neurone befinden, sondern auch Neurone, die auf beide Sinnesqualitäten reagieren.

Für eine Gruppe von Neuronen in orbitofrontalen olfaktorischen Arealen konnten Critchley und Rolls (1996a) demonstrieren, dass die Repräsentation des olfaktorischen Stimulus von seiner Assoziation mit einem belohnenden Geschmack abhing. Anscheinend basiert demnach die Repräsentation des Geschmacks auf assoziativem Lernen mit Geruch als Stimulus und dem belohnenden Geschmack als Verstärker. Dieselbe Arbeitsgruppe (1996b) untersuchte weiterhin das Verhalten olfaktorischer Neuronen bei zunehmender Sättigung des Tieres und entdeckte eine abnehmende Reaktion auf den Geruch derjenigen Speisen, mit denen der Affe bis zur Sättigung gefüttert worden war. Somit zeigte sich auch für den Geruch, dass der Belohnungswert im OFC repräsentiert wird.

Ein weiteres Beispiel ist angenehme Berührung, ein primärer Verstärker. Francis et al. (1999) beobachteten in fMRT-Untersuchungen beim Menschen bei leichter, angenehmer Berührung stärkere Aktivität im orbitofrontalen Cortex als bei stärkerer affektiv neutraler Berührung. Der primäre somatosensorische Cortex verhielt sich entgegengesetzt dazu, er wurde vermehrt aktiviert bei stärkerer neutraler Berührung. Dies spricht für eine Repräsentation der positiven Aspekte von Berührung im orbitofrontalen Cortex.

Ebenso wiesen Rolls et al. (2003) die Repräsentation der affektiv negativen Aspekte von Berührung (Schmerz) im OFC nach. Dies stimmt überein mit Erkenntnissen aus früheren Untersuchungen, in denen Patienten mit ventralen Läsionen des Frontallappens berichteten, sie wüssten, dass ein bestimmter Stimulus schmerzhaft sei, den Schmerz empfanden sie jedoch nicht als besonders unangenehm (Freeman und Watts, 1950; Valenstein, 1974; Melzack und Wall, 1996).

Bei denjenigen Neuronen des OFC, die auf visuelle Reize reagieren, wurde demonstriert, dass die Assoziation eines visuellen Reizes mit einem Verstärker repräsentiert wird. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die Reaktion auf den Stimulus unterschiedlich ausfällt, je nach dessen Belohnungswert (Thorpe et al., 1983; Rolls et al., 1996b), wobei es auch Neurone gibt,

die speziell auf nicht belohnte Stimuli reagieren (Thorpe et al., 1983). Der primäre Verstärker bei dieser Untersuchung war Geschmack, wobei das Umlernen der Assoziation sehr schnell geschah, die Tiere benötigten dazu lediglich einen oder sehr wenige Versuche. Rolls schlussfolgerte, dass der Ort dieses Umlernens der OFC ist, denn zum einen geschieht es nicht eine Synapse früher im visuellen inferioren Temporallappen, zum anderen treffen im OFC Bahnen beider Sinnesmodalitäten zusammen (vgl. Rolls, 2000a). Die Tatsache, dass nicht der Anblick eines Nahrungsmittels im OFC repräsentiert wird, sondern sein Belohnungswert, bestätigten auch die Untersuchungen von Critchley und Rolls (1996b) und Tremblay und Schultz (1999). Für die soziale Interaktion ist von Bedeutung, dass manche Zellen im OFC bei Primaten auf den Anblick von Gesichtern reagieren (Thorpe et al., 1983; Booth et al., 1998). Rolls' Interpretation zufolge sind diese Neuronen wahrscheinlich daran beteiligt zu entscheiden, welche emotionale Antwort angesichts des jeweiligen Gesichtsausdruck angemessen ist (vgl. Rolls, 2000b).

1.2.2 Läsionsstudien an Primaten

Studien an Affen mit Läsionen im OFC unterstreichen die Bedeutung dieses Hirnbereichs für das Verhalten. Die Tiere sind beeinträchtigt bei Aufgaben, in denen sie lernen müssen, welche Stimuli eine Belohnung nach sich ziehen und welche nicht, besonders dann, wenn sie ihr Verhalten der sich verändernden Belohnungszuordnung anpassen müssen. Sie antworten zu unangebrachter Zeit, das heißt, wenn Stimuli nicht länger belohnt werden, oder antworten auf einen nicht belohnten Stimulus (vgl. Rolls, 2000a).

So sind sie auch beeinträchtigt bei sogenannten „object reversal tasks“ (ORT; Butter, 1969; Jones und Mishkin, 1972; Meunier et al., 1997). Dabei wurde einem Tier zum Beispiel beigebracht, dass es in einem bestimmten Behälter Futter findet. Bei dem Teil der Aufgabe, in dem das Umlernen gefordert ist, wurde das Futter in einem zweiten, vom ursprünglichen leicht zu unterscheidenden Behälter versteckt. Tiere mit Frontalhirnläsionen, besonders orbitofrontalen Läsionen, verharrten nun bei der alten Lösung und schauten häufiger als die Kontrollgruppe in dem ursprünglichen Behälter nach (Meunier et al., 1997). Demnach traten Schwierigkeiten dabei auf, das Antwortverhalten auf anfangs belohnte Stimuli zu korrigieren, wenn die verstärkenden Bedingungen sich änderten.

Neuropsychologische Studien von Roberts und Wallis (2000) bestätigten diesen Befund. Darüber hinaus wurde deutlich, dass Affen mit orbitofrontalen Läsionen Beeinträchtigungen hat-

ten beim Umlernen innerhalb einer Kategorie (z.B. verschiedene Formen), während Tiere mit dorsolateral gelegenen Läsionen Schwierigkeiten hatten beim Umlernen von einer Kategorie (Formen) zur nächsten (Linien). Daraus schlussfolgerten Roberts und Wallis, der dorsolaterale präfrontale Cortex sei beteiligt an der Verhaltenssteuerung basierend auf übergeordneten Strategien, während der orbitofrontale Cortex wesentlich sei für Lernvorgänge auf einer niedrigeren Stufe, basierend auf assoziativen Lernvorgängen, und Verhalten auf diese Weise kontrolliere.

Möglicherweise spielt diese Gegebenheit eine Rolle bei den beobachteten Verhaltensauffälligkeiten bei Affen mit orbitofrontalen Läsionen, wie Probleme im Sozialverhalten und in der Motivation (Fuster, 1997) und veränderte Vorlieben bezüglich der Nahrung (Baylis and Gaffan, 1991).

1.2.3 Läsionsstudien bei Menschen

Beim Menschen werden bei Frontalhirnschäden einige Persönlichkeitsveränderungen beobachtet, die für den Betroffenen unter Umständen weitreichende Konsequenzen im alltäglichen Leben haben, beispielsweise Verantwortungslosigkeit, Affektarmut und ein Mangel an Interesse für Gegenwart oder Zukunft.

Einige dieser Symptome scheinen in Beziehung zu stehen zu der Funktion, den Belohnungswert von Rückmeldungen aus der Umwelt richtig zu erfassen und das Verhalten daran anzupassen. Menschen mit Läsionen im Frontallappen zeigen Einschränkungen bei einer Reihe von Aufgaben, bei denen eine Veränderung der Verhaltensstrategie erforderlich ist als Antwort auf sich verändernde Umweltbedingungen (Damasio, 1994; vgl. Rolls, 2000a).

Dies wird unterstützt durch Untersuchungen von Rolls et al. (1994), bei denen sich Patienten mit ventralen Schäden im Frontalhirn einem „visual discrimination reversal test“ unterzogen und verglichen wurden mit Patienten mit Hirnschäden anderer Lokalisation. Der Test war insofern vergleichbar mit dem ORT, als nach einer Phase des Lernens eines belohnten Stimulus es ebenfalls zum Wechsel des belohnten Stimulus ohne Vorwarnung kam und so ein Umlernen nötig wurde. Der Begriff „ventraler Schaden“ wird benutzt, um deutlich zu machen, dass orbitale bzw. angrenzende Areale geschädigt sind, nicht jedoch eher dorsolateral gelegene Gebiete des Präfrontalcortex. Den Patienten mit ventralen Frontalhirnschäden unterliefen beim Umlernen häufiger Fehler. Hierbei korrelierten die Beeinträchtigungen stark mit dem Ausmaß der Unangemessenheit im Sozialverhalten, sowie mit der subjektiven Einschätzung

der Patienten, wie stark sich ihr Verhalten seit dem Gehirnschaden verändert habe. Bei anderen Gedächtnistests waren die Patienten hingegen nicht beeinträchtigt.

Diese Ergebnisse stimmen überein mit Resultaten der Arbeitsgruppe von Bechara (Bechara et al., 1994; 1996; 1997; Damasio, 1994), die Patienten mit Frontalhirnläsionen mit einem Glücksspiel-Test untersuchten. Die Patienten konnten zwischen verschiedenen Kartenstapeln wählen. Sie wählten im Vergleich zu gesunden Probanden eher diejenigen Stapel, die häufige Gewinne erbrachten, jedoch auch hin und wieder drastische Verluste, wodurch sich bei diesen Stapeln letztendlich meist ein Minus ergab. Demnach ließen sich die Patienten von den negativen Konsequenzen ihres Verhaltens wenig beeinflussen, sie wechselten auch nach drastischen Verlusten die Kartenstapel nicht, was sich in schlechteren Ergebnissen auswirkte. Interessanterweise zeigten hierbei die gesunden Probanden ein vorteilhaftes Verhalten, noch bevor es ihnen bewusst wurde, welche Strategie am besten funktionierte, während die frontal geschädigten Patienten auch nach Erkennen der richtigen Strategie bei ihrem ungünstigen Verhalten blieben. Letztere waren offensichtlich darin beeinträchtigt, kurzfristige Gewinne (Belohnung) und langfristige Verluste (Bestrafung) gegen einander abzuwägen. Bei Drogenabhängigen, bei denen diese Fähigkeit auch vermindert ist, zeigte sich in einer fMRT-Studie während eines solchen Glücksspiel-Tests eine Dysfunktion des orbitofrontalen Cortex (Bolla et al., 2003).

Hornack und Rolls (1996) testeten obengenannte Patienten mit ventralen Schäden und sozial unangemessenem Verhalten zusätzlich daraufhin, ob sie einen Gesichtsausdruck richtig deuten konnten. Unabhängig von Schwierigkeiten beim *Erkennen* von Gesichtern, Stimmen oder Geräuschen zeigten sich bei diesen Patienten deutliche Beeinträchtigungen bei der *Interpretation* des Gesichtsausdrucks. Dies erleichtert das Verständnis für die Gründe des unangemessenen Sozialverhaltens, ist doch die Mimik ein wichtiges Signal in der sozialen Interaktion. In einer jüngeren Studie zeigten Hornak et al. (2003), dass uni- oder bilaterale Läsionen des OFC zu einer Beeinträchtigung führen können, den Ausdruck eines Gesichts und/oder einer Stimme zu deuten, während nur bilaterale orbitofrontalen Läsionen eine deutliche Änderung des Sozialverhaltens hervorrufen.

Unter anderem waren diese Verhaltensauffälligkeiten bei Frontalhirnpatienten Anlass, sich in jüngerer Zeit verstärkt um ein besseres Verständnis der beteiligten Strukturen beim Menschen zu bemühen. Ein häufig gewählter Weg hierzu ist die funktionelle Bildgebung in Form von fMRT- und PET-Studien.

1.2.4 fMRT- und PET-Studien

Mittels der Positronenemissionstomografie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) lässt sich die Aktivierung von Gehirnstrukturen während einer zu bewältigenden Aufgabe in zunehmend besserer räumlicher Auflösung darstellen.

So gelang es in fMRT-Untersuchungen, orbitofrontale Aktivität als Folge von primären Verstärkern wie Saft und Wasser nachzuweisen (Berns et al., 2001), hierbei fiel darüber hinaus auf, dass die Aktivität am stärksten zunahm nach unvorhergesehener Gabe des Getränks. Neben der Aktivierung des OFC durch angenehme (flüssige) Nahrung wiesen Zald et al. (2002) außerdem nach, dass der OFC durch unangenehm schmeckende Getränke aktiviert werden kann. Small et al. (2001) und Kringelbach et al. (2003) zeigten für Nahrung, dass die orbitofrontale Aktivität davon beeinflusst wird, wie angenehm der Geschmack bei zunehmender Sättigung empfunden wird. Kürzlich gelang dabei der Arbeitsgruppe um Small (2003) die Unterscheidung zwischen der Wertigkeit (angenehm/unangenehm) und der Intensität des Geschmacks. Weiterhin lieferten Anderson et al. (2003) starke Argumente für die Repräsentation der Wertigkeit von Geruch (angenehm/unangenehm) und Francis et al. (1999) für die Repräsentation der positiven Aspekte von Berührung im OFC. Die Arbeitsgruppe um Breiter (1997) wies orbitofrontale fMRT-Aktivierung nach bei Drogenabhängigen nach Kokain-Gabe.

Ebenso können sekundäre Verstärker den orbitofrontalen Cortex aktivieren. In PET-Studien gelang es, sowohl nach einer Belohnung in Form von Geld (Thut et al., 1997), OFC-Aktivität nachzuweisen, als auch nach einer abstrakten (geschriebenen) Rückmeldung bei einer Rate-Aufgabe (Elliott et al., 2000). In einer fMRT-Studie, die die Auswirkungen von Belohnung und Bestrafung in Form von Geldgewinn und –verlust untersuchte, zeigte sich, dass die orbitofrontale Aktivität die Höhe, nicht etwa das Vorzeichen des Gewinns repräsentierte (Breiter et al., 2001). Dies konnten O'Doherty et al. (2001) mittels abstrakter Belohnung und Bestrafung bestätigen. Sie erkannten eine lineare Beziehung zwischen orbitofrontaler Aktivität und Belohnung bzw. Bestrafung mit hoher Aktivität sowohl bei maximalem Gewinn als auch bei maximalem Verlust. Andererseits fanden Elliott et al. (2003) in einer fMRT-Studie mit Geldgewinnen unterschiedlicher Höhe (0-1 Pfund) eine nonlineare, U-förmige Beziehung zwischen Gewinn und orbitofrontaler Aktivität. Dabei zeigte sich maximale Aktivität des OFC bei Gewinnen von 0 Pfund bzw. 1 Pfund und weniger starke Aktivität bei den dazwischen

liegenden Summen. Die Autoren schlugen als Interpretation das Vorliegen einer relativen anstelle einer absoluten Repräsentation von Belohnung vor.

In einigen Studien zeigte sich eine Aktivierung des medialen OFC bei Belohnung bzw. positivem Geruch/Geschmack und des lateralen OFC bei Bestrafung bzw. negativem Geruch/Geschmack (O'Doherty et al., 2001; Small et al., 2001; Gottfried et al., 2002). Andere Studien konnten diese Unterscheidung nicht bestätigen (Elliott et al., 2003; O'Doherty et al., 2003).

Trotz der Fülle an Daten bleibt jedoch das Verständnis der Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung und der Interaktion der beteiligten Cortex-Areale bruchstückhaft. Dabei erweist sich bei den hier verwendeten bildgebenden Methoden die geringe zeitliche Auflösung (im Sekundenbereich) als ein limitierender Faktor.

1.3 Das Elektroenzephalogramm

1.3.1 Elektroenzephalogramm (EEG) versus Magnetresonanztomographie (MRT)

Um wirklich effektiv dabei zu sein, lokale neuronale Aktivität zu isolieren, die assoziiert ist mit kognitiven Funktionen, braucht ein bildgebendes Verfahren zweierlei: sowohl eine räumliche Auflösung im Millimeterbereich, um Regionen aktivierten Gewebes zu lokalisieren als auch eine zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich, um Veränderungen der Aktivierungsmuster über die Zeit darstellen zu können. Zunehmend bessere räumliche Auflösung bieten die Positronenemissionstomografie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), doch die Zeitspanne, die für ein Bild benötigt wird, ist noch um drei Zehnerpotenzen zu hoch, um die sich schnell verändernden Aktivierungsmuster darzustellen, die charakteristisch sind für neurophysiologische Prozesse verbunden mit kognitiven Aufgaben. Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist im Gegensatz dazu zeitlich so hochauflösend wie die Abtastrate des EEG es erlaubt, üblicherweise im Bereich von 1-10 Millisekunden. Diese Kennzeichen des EEGs sowie die Tatsache, dass EEGs in einem ambulanten Setting aufgezeichnet werden können, legen die Vermutung nahe, das EEG könnte eine ideale Ergänzung sein zu fMRT und PET, jedoch war lange Zeit die räumliche Auflösung so schlecht, dass nur auf der Ebene ganzer Gehirnlappen Aussagen gemacht wurden (vgl. Gevins, 1996).

Dies hat sich erfreulicherweise in den letzten Jahren geändert.

1.3.2 Prinzip des Elektroenzephalogramms (EEG) und evozierte Potentiale

Unter EEG versteht man die Aufzeichnung der mit Oberflächenelektroden von der unverletzten Schädeloberfläche registrierten und geeignet verstärkten Spannungs- oder Potentialschwankungen. Diese Potentialschwankungen am Skalp entstehen vor allem durch die Aktivität der Zellen im zerebralen Kortex (Großhirnrinde), einen sehr geringen Anteil machen weitergeleitete subkortikale Potentiale aus.

Die Erregungsübertragung von einer Nervenzelle auf eine andere erfolgt an den Synapsen über Neurotransmitter. Diese bewirken durch Ionenströme Schwankungen des Ruhemembranpotentials am Zielneuron, die man auch als postsynaptische Potentiale bezeichnet. Man unterscheidet inhibitorische und exzitatorische postsynaptische Potentiale. Als inhibitorische postsynaptische Potentiale werden postsynaptische Potentiale bezeichnet, die das Ruhemembranpotential am Zielneuron erhöhen (Hyperpolarisation) und die Aktivität des Neurons hemmen. Postsynaptische Potentiale, die das Ruhemembranpotential verringern (Depolarisation) und damit die Aktivität des Neurons erhöhen, werden exzitatorische postsynaptische Potentiale genannt. Messbare Potentialschwankungen am Skalp entstehen erst dann, wenn größere neuronale Zellverbände gleichartig und gleichzeitig aktiv sind und sich die elektrischen Aktivitäten der einzelnen Zellen summieren (Gallinat und Hegerl, 1998).

Zur Analyse der EEG- Rohkurven eignen sich Frequenzbandanalysen oder ereigniskorrelierte Hirnpotentiale, sogenannte evozierte Potentiale. Darunter versteht man elektrokorticale Potentiale, die vor, während oder nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis messbar sind (Birbaumer und Schmidt, 1996). Meist sind evozierte Potentiale aufgrund ihrer kleinen Amplitude nicht ohne weiteres im EEG erkennbar, daher werden üblicherweise die EEG-Segmente kurz vor bzw. nach dem Stimulus gemittelt (Averaging). Die spontane EEG-Hintergrundaktivität (Rauschen) und das evozierte Potential, das sich darauf auflagert (Signal) können mit dieser Methode voneinander getrennt werden, die EEG-Hintergrundaktivität wird heraussubtrahiert (Rockstroh, 1987).

1.4 Quellenlokalisierung des EEG

1.4.1 Das inverse Problem

Sind die elektrischen Quellen im Gehirn bekannt, so lässt sich die Verteilung der Spannung auf der Kopfhaut mathematisch eindeutig berechnen, man spricht hier vom Vorwärts-

Problem. Umgekehrt ist dies jedoch nicht der Fall: viele unterschiedliche Quellenanordnungen können dasselbe EEG erzeugen. Das sogenannte inverse Problem ist somit dadurch gekennzeichnet, dass es bei einer endlichen Anzahl von Elektroden auf der Kopfhaut immer eine unendliche Anzahl möglicher Quellenkonfigurationen gibt, das Problem ist demnach mathematisch nicht eindeutig lösbar (vgl. Koles, 1998).

1.4.2 Lösungsansätze für das inverse Problem

Im Wissen, dass die *eine* richtige Lösung in der Realität des menschlichen Gehirns sehr wohl existiert, werden Anstrengungen unternommen, dennoch zu einer Lösung des inversen Problems zu gelangen. Hierzu werden im Wesentlichen zwei Wege beschritten: Erstens wird die Anzahl der Elektroden erhöht, um mehr Information zu gewinnen (z.B. Gevins et al., 1995). Jedoch erlaubt dies zwar eine Reduktion der möglichen Lösungen, das Grundproblem bleibt aber bestehen (s.o.).

Daher bemüht sich die zweite Herangehensweise um eine Beschränkung des Lösungsraumes, indem einige Quellenlokalisationen a priori ausgeschlossen werden. Das ist in einigen Fällen sehr einleuchtend, so können sich die Quellen zum Beispiel nicht im knöchernen Schädel oder in den Ventrikeln befinden, eine Einschränkung, die bereits viele Lösungsmöglichkeiten ausschließt (vgl. Koles, 1998). Andere Beschränkungen stehen auf weniger festem Grund, wie die Annahme, die Quellen seien nur auf den Kortex beschränkt oder die Anzahl der Quellen sei bekannt (vgl. Gevins et al., 1995).

Ein weiteres Problem ergibt sich daraus, dass die am Skalp gemessenen Potentiale verfälscht werden durch den unterschiedlich dicken knöchernen Schädel und die Kopfhaut (Gevins et al., 1995). Informationen über die individuelle Kopfform stellen eine Lösungsmöglichkeit hierfür dar, z.B. durch individuelle MRT-Bilder der untersuchten Personen (Gevins et al., 1995; Spinelli et al., 2000). Eine weniger aufwändige Möglichkeit sind standardisierte Kopfmodelle wie der Talairach-Atlas (Talairach und Tournoux, 1988).

Zurzeit konkurrieren einige Lösungsverfahren für das inverse Problem darum, die beste Quellenlokalisation zu liefern:

1.4.3 Dipolmodelle

Eine in der Vergangenheit häufig angewandte Methode, die Anzahl der möglichen Lösungen zu verringern, ist eine a priori Festlegung der Anzahl der Quellen im Rahmen eines Dipol-

Modells (vgl. Koles, 1998). Es wird eine simulierte Verteilung der elektrischen Aktivität berechnet, diese mit der gemessenen verglichen, und dieses Verfahren mit jeweils veränderten Quellenparametern solange wiederholt, bis die Differenz minimal wird (Scherg, 1991).

Diese Vorgehensweise ist für einige Datensätze gut geeignet (z.B. epileptische Aktivität; Scherg et al., 1999). Wird jedoch, wie bei kognitiv evozierten Potentialen, eine unbekannte Anzahl von gleichzeitig aktiven Quellen erwartet, so erweist sich die Dipol-Analyse als wenig zweckmäßig, da hier die Festlegung der Anzahl der Quellen unerlässlich ist (vgl. Michel et al., 2001). Ist diese Festlegung fehlerhaft, so ist die Gefahr groß, dass keine der existierenden Quellen korrekt bestimmt wird (Koles, 1998). Daher wurde eine Reihe weiterer Verfahren entwickelt:

1.4.4 Lineare Modelle

Ein wesentlicher Vorteil linearer Verfahren zur Lösung des inversen Problems besteht darin, dass die Anzahl aktiver Quellen nicht geschätzt werden muss. Somit stellt sich jedoch als Problem das deutliche Missverhältnis zwischen der großen Anzahl zulässiger Quellen und der geringen Information entsprechend der Anzahl der Messkanäle. Die Einschränkung des Lösungsraumes erfolgt hier über mathematische Vorgaben, zum Beispiel bei den sogenannten „Minimum Norm Lösungen“.

Die Minimum Norm Lösungen des inversen Problems liefern Schätzungen der Stromdichte an jedem Punkt des dreidimensionalen Kopf-Volumens. Für eine Lokalisation der Quellen ist es dann nötig, die Regionen mit der höchsten Stromdichte herauszufinden. Man nimmt an, dass sich dort die elektrischen Quellen des EEGs befinden. Alle Minimum Norm Lösungen wählen aus der unendlichen Anzahl möglicher Lösungen diejenige aus, welche die wenigste Energie enthält, das heißt diejenige, bei welcher die gesamte intrazerebrale Stromdichte minimal ist (Koles, 1998). Seit der ersten Beschreibung von Hämäläinen und Ilmoniemi (1984) wurde die Minimum Norm Methode verbessert und weiterentwickelt. Eine solche Weiterentwicklung ist die von uns verwendete Methode LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography), erstmals publiziert von Pascual-Marqui et al. (1994)

1.4.5 Lösungsansatz der LORETA

Der Lösungsansatz der LORETA basiert auf gut belegten Erkenntnissen der Physiologie, dass benachbarte Neuronen synchron aktiviert werden (z.B. Llinas, 1988; Gray et al., 1989; Silva

et al., 1991). Dementsprechend wählt LORETA aus der Fülle der möglichen Lösungen diejenige, bei der benachbarte Gitterpunkte (Voxel) eine möglichst ähnliche Aktivität besitzen. Die mathematische Umsetzung dieser Annahme gelingt dadurch, dass die entsprechende Funktion maximal geglättet wird (Pascual-Marqui, 1999), ein in der Signalverarbeitung übliches Verfahren (Titterington, 1985; Wahba, 1990). Zur Diskussion dieser mathematischen Vorgehensweise sei auf Skrandies (1994; 1995) verwiesen.

Pascual-Marqui et al. (1994) konnten zeigen, dass es LORETA gelingt, ein korrektes dreidimensionales Bild der Realität zu zeichnen, welches im schlimmsten Falle unscharf ist. Das heißt, sie lokalisiert die vorhandenen Quellen richtig, jedoch mit relativ geringer räumlicher Auflösung. Diese Unschärfe resultiert direkt aus der physiologischen Annahme der gleichzeitigen Aktivierung benachbarter Neurone.

1.4.6 Validierung der Methode LORETA

Pascual-Marqui vergleicht in seinem Review 1999 LORETA mit vier anderen Methoden zur Lösung des inversen Problems: Minimum Norm, Weighted Minimum Norm, Backus und Gilbert und WROP. Nur LORETA konnte in diesem Vergleich tiefliegende simulierte Quellen in dreidimensionaler Form zumindest in einem unscharfen Bild darstellen. Michel et al. (1999) verglichen eine neue Methode zur Quellenlokalisierung (ELECTRA) mit LORETA und einer weiteren Minimum Norm Methode und zeigten, dass LORETA simulierte Quellenverteilungen korrekt lokalisieren kann, natürlich mit der bekannten Unschärfe als Resultat der Grundannahme.

Die physiologische Validität der Methode konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden. Untersucht wurden visuelle und akustische Reizverarbeitung (Pascual-Marqui et al., 1994), epileptische Entladungen (Lantz et al., 1997) und kognitive Aufgaben, die spezifische Hirnregionen aktivierten (Strik et al., 1998; Wang et al., 1999; Pizzagalli et al., 2000), übereinstimmend mit unabhängig davon durchgeführten Untersuchungen mit funktioneller hämodynamischer Bildgebung.

Bei gleichzeitig aktiven Quellen können bei LORETA gravierende Probleme auftreten, in der Folge werden Quellen nicht erkannt bzw. falsch lokalisiert oder nicht existierende Quellen dargestellt (Grave de Peralta und Gonzalez, 2000; Worrell et al., 2000). Ebenso kann die Auflösung unter verschiedenen Bedingungen variieren (Worrell et al., 2000). Besonders die Verwendung eines standardisierten MRTs anstelle von individuell erstellten Bildern, sowie die

Vernachlässigung individueller Unterschiede des knöchernen Schädels und Fehler der Elektrodenposition können die Auflösung weiter verringern.

Doch auch unter Berücksichtigung dieser Schwächen kann LORETA wertvolle Informationen liefern für die Lokalisation der elektrischen Quellen des Gehirns, wie mehrere Studien gezeigt haben (z.B. Anderer et al., 1998 und 2000; Brandeis et al., 1998; van Leeuwen et al., 1998; Gamma et al., 2000; Lavric et al., 2001; Mulert et al., 2001; Pizzagalli et al., 2001).

Unterschiedlichen Arbeitsgruppen gelang zudem in letzter Zeit die Validierung der Methode LORETA durch andere bildgebende Methoden. So bestätigten Seeck et al. (1998) in einer Fallstudie zur Lokalisation epileptischer Entladungen die Resultate der LORETA durch fMRT und subdurale Elektroden. Ähnliche Resultate erhielten Worrell et al. (2000): Die von LORETA errechneten Quellenlokalisationen für epileptische Herde befanden sich sehr nahe an den mittels MRT identifizierten Quellen.

1.5 pORT – das verwendete Belohnungs-Paradigma

Wie bereits dargestellt, lässt sich mithilfe eines Object Reversal Tests (ORT), bei dem Lernen und Umlernen anhand von Belohnung und evtl. Bestrafung gefordert sind, bei Affen zeigen, dass der orbitofrontale Cortex hierbei von entscheidender Bedeutung ist. Beim Menschen lässt sich dieser Test jedoch nur bei schwer frontallhirngeschädigten Patienten anwenden. Für gesunde Probanden hingegen ist der ORT normalerweise so leicht durchschaubar, dass der Test praktisch fehlerfrei bewältigt wird. Daher wurden probabilistische Varianten entwickelt wie der hier verwendete pORT (probabilistic Object Reversal Test).

1.5.1 Testprinzip des pORT

Dem Zielobjekt wurde in diesem Fall nur mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit die höchste Belohnung (Punktzahl) zugeordnet, weiterhin existierte ein „zweitbestes“ Objekt, welches auch hin und wieder mit der Höchstpunktzahl belohnt wurde. Hierdurch sollte zum einen eine zu leichte Durchschaubarkeit verhindert und zum anderen der emotionale Aspekt der Belohnung bzw. Bestrafung verstärkt werden in der Annahme, dass stärkere Emotionen hervorgerufen werden, wenn eine Belohnung unerwartet erfolgt. Analog zum ORT folgte der Lernphase eine Phase des Umlernens mit veränderter Belohnungszuordnung, dies wurde mehrmals wiederholt.

1.5.2 bisherige Daten zu pORT

Eine probabilistische Variante des ORT setzte bisher Reischies (1999) ein, sowie Lawrence et al. (1999) in einer Studie mit Huntington-Patienten, und auch O'Doherty et al. (2001) verwendeten einen probabilistischen Object Reversal Test. Damit gelang es ihnen, zu zeigen, dass im orbitofrontalen Cortex die Repräsentation der Höhe von abstrakter Belohnung und Bestrafung stattfindet.

1.6 Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Dass der orbitofrontale Cortex eine wichtige Rolle spielt in der Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung, ist heute sehr gut belegt. Eine Darstellung der hirnelektrischen Aktivität mit einer zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich konnte mit den bisher verwendeten Methoden jedoch nicht erbracht werden. Für die vorliegende Arbeit wurde daher ein probabilistischer Object Reversal Test mit gesunden Probanden durchgeführt und parallel dazu ein EEG aufgezeichnet, um die folgenden Fragen zu klären:

Gelingt es mit Hilfe der LORETA, orbitofrontale hirnelektrische Aktivität nach einem abstrakten Stimulus nachzuweisen, die von der Belohnungswertigkeit des Stimulus (Belohnung, Bestrafung, neutral) moduliert wird? Wenn ja, in welchem Zeitbereich (in ms) nach dem Stimulus ist diese orbitofrontale Aktivität zu finden?

Aufgrund der Datenlage anhand von Untersuchungen an Primaten, Läsionsstudien und fMRT- bzw. PET-Studien (siehe oben) wird erwartet, dass orbitofrontale Aktivität nach Belohnung und Bestrafung nachgewiesen werden kann und dass diese orbitofrontale Aktivität von der Belohnungswertigkeit des Stimulus moduliert wird. Hinsichtlich des Zeitbereichs (in ms) nach dem Stimulus, in dem orbitofrontale Aktivität möglicherweise auftritt, liegen bisher keine Erkenntnisse vor. Aufgrund allgemeiner Erkenntnisse über die Generatoren evozierter Potentiale (Stöhr et al., 1996) wird eine von der Belohnungswertigkeit modulierte orbitofrontale Aktivität erwartet im Zeitbereich nach 100 ms post Stimulus, da davon ausgegangen werden kann, dass sich die Belohnungsverarbeitung auf die endogenen evozierten Potentiale auswirkt. Darüber hinaus lässt sich jedoch noch keine Hypothese hinsichtlich des Zeitbereichs formulieren, daher soll der Zeitbereich der möglicherweise auftretenden, von der Belohnungswertigkeit modulierten orbitofrontalen Aktivität explorativ ermittelt werden.

Zusammenfassend kann demnach eine Hypothese und eine sich daran anschließende Frage formuliert werden:

- 1.) Hypothese: Der Belohnungswert eines abstrakten Stimulus (Belohnung, Bestrafung, neutral) moduliert die orbitofrontale hirnelektrische Aktivität dargestellt von LORETA.
- 2.) Frage: In welchem Zeitbereich (in ms) nach dem Stimulus ist die vermutete (von der Belohnungswertigkeit modulierte) orbitofrontale Aktivität nachzuweisen?