

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

DISSERTATION

Belohnungsassoziiertes Lernen im Alter

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Mell

aus Zwickau

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. F.M. Reischies

2. Prof. Dr. E. Düzel

3. Prof. Dr. S.-C. Li

Datum der Promotion: 24.02.2012

Inhaltsverzeichnis

Abstract	4
1. Einleitung	5
2. Zielstellung	5
3. Methodik	6
3.1 Studiendesign	6
3.2 Paradigma – Probabilistic Object Reversal Task (pORT)	7
3.3 Neuropsychologische Testung	8
3.4 Statistische Datenanalyse – neuropsychologische Testung (Studie 1)	8
3.5 Funktionelle Magnetresonanztomographie	9
3.6 Statistische Datenanalyse – fMRT (Studie 2, Studie 3)	9
4. Ergebnisse	10
5. Diskussion	12
6. Literatur	15
7. Anteilserklärung	18
8. Ausgewählte Publikationen	19
8.1 Effect of aging on stimulus-reward association learning	20
8.2 Role of ventral striatum in reward-based decision making	30
8.3 Altered function of ventral striatum during reward-based decision making in old age	35
Lebenslauf	45
Komplette Publikationsliste	46
Erklärung	48
Danksagung	49

Abstract

Gesundes Altern ist mit Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit, lokal betonter zerebraler Atrophie und einer Verminderung verschiedener Neurotransmitter und ihrer Rezeptoren assoziiert. Unter einer Reihe von kognitiven Veränderungen werden Einbußen in der flexiblen Anpassung an Rückmeldungsaufgaben beschrieben. Dieser Verlust der behavioralen Flexibilität kann durch altersabhängige Veränderungen des zerebralen Belohnungssystems bedingt sein, welche sich in Defiziten des Belohnungslernens äußern. In der vorliegenden Arbeit wurden durch eine neuropsychologische Untersuchung und funktionelle Kernspintomographie (fMRT) altersabhängige Effekte des Belohnungsassoziationslernens und dessen zerebrale Repräsentation mittels einer probabilistischen Umlernaufgabe (probabilistic object reversal task, pORT) untersucht. Ältere Probanden sammelten im Vergleich zu jungen Probanden weniger Punkte und benötigten längere Zeit, Belohnungsassoziationen sicher zu lernen. Diese Unterschiede blieben statistisch signifikant nach Korrektur für andere altersabhängige kognitive Defizite. Nach Etablierung des pORT in einer fMRT-Untersuchung bei gesunden jungen Probanden konnten in einer dritten Studie die neuronalen Korrelate für die altersabhängigen behavioralen Unterschiede gefunden werden. Durch Einführung eines Lernkriteriums konnten Effekte des Alters im ventralen Striatum (VST) und im dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) in Abhängigkeit von der Lernphase nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse belegen Defizite im Belohnungsassoziationslernen im Alter und eine zugrunde liegende veränderte frontostriatale Interaktion. Diese Befunde leisten einen wichtigen Beitrag, alltagsrelevantes Entscheidungsverhalten älterer Menschen sowie Symptome neuropsychiatrischer Erkrankungen des Alters besser zu verstehen.

1. Einleitung

Belohnungen spielen eine wichtige Rolle für unser Verhalten. Sie sorgen für ein gutes Gefühl und wirken als positive Verstärker für das der Belohnung vorausgegangene Verhalten. Das Lernen von Assoziationen zwischen Verhalten und der damit verbundenen Konsequenz ist entscheidend für das flexible Anpassen an sich ständig verändernde Lebensbedingungen im Alltag. Wenig ist jedoch über diesen Prozess und seine Veränderungen über die Lebensspanne bekannt. Gesundes Altern des Menschen ist mit verschiedenen kognitiven Einbußen verbunden [1]. Lokal betonte Atrophie [2] und eine Reduktion dopaminergerezeptorischer Dichte im PFC und im Striatum sind im höheren Alter zu beobachten [3]. Entsprechend behauptet die Dopamin-Hypothese des kognitiven Alterns einen Zusammenhang zwischen dem Verlust kognitiver Fähigkeiten und der abnehmenden Integrität des dopaminergen Systems, welches beim gesunden jungen Menschen kognitive und motorische Fähigkeiten wesentlich beeinflusst [4,5]. Das dopaminerge System spielt jedoch auch in der Verarbeitung von Belohnungen eine wichtige Rolle. Mit Hilfe elektrophysiologischer Einzelzellaufzeichnungen an Tieren und bildgebender Verfahren beim Menschen konnte die besondere Bedeutung des dopaminergen Neurotransmittersystems und seiner Zielregionen wie des präfrontalen Kortex (PFC), des Striatum und der Amygdala für das Belohnungsassoziationslernen identifiziert werden [6]. Nur wenige neuropsychologische Studien haben sich jedoch mit der flexiblen Anpassung an Rückmeldungsaufgaben im Alter beschäftigt und berichten widersprüchliche Befunde [7,8]. Außerdem existieren nur wenige Ergebnisse hinsichtlich der kortikalen Repräsentation der Belohnungsverarbeitung im Alter [9-11].

2. Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es demzufolge, das Belohnungsassoziationslernen im gesunden Alter zu untersuchen. Abgeleitet aus den altersassozierten neuroanatomischen, neurochemischen und neuropsychologischen Befunden ergeben sich unter Berücksichtigung der Dopamin-Hypothese des kognitiven Alterns folgende Hypothesen: (1.) Bei gesunden älteren Menschen ist die Fähigkeit des Belohnungsassoziationslernens vermindert. (2.) Eine veränderte zerebrale Repräsentation des Belohnungsassoziationslernens ist im Vergleich zu jungen Menschen bei gesunden älteren Menschen insbesondere im Striatum und im PFC zu finden. Mit Hilfe einer probabilis-

tischen object reversal task (pORT) wurde zunächst in einer neuropsychologischen Untersuchung das Belohnungsassoziationslernen bei gesunden jungen und älteren Probanden untersucht (Studie 1). In einem zweiten Schritt wurde der pORT für eine fMRT-Untersuchung etabliert und der Effekt des Belohnungsassoziationslernens auf die Entscheidungsfindung und die Belohnungsverarbeitung bei gesunden jungen Probanden untersucht (Studie 2). Schließlich erfolgte in einer dritten Studie die Untersuchung altersabhängiger Unterschiede auf die zerebrale Repräsentation des Belohnungsassoziationslernens (Studie 3).

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Studie 1: In dieser neuropsychologischen Studie wurde der pORT bei 20 gesunden jungen ($23,15 \pm 3,18$ Jahre) und 20 gesunden älteren Probanden ($67,43 \pm 4,05$ Jahre) untersucht. Um für mögliche altersassozierte kognitive Defizite zu kontrollieren, wurde zusätzlich eine neuropsychologische Testbatterie erhoben. Alle Teilnehmer stimmten der Untersuchung schriftlich zu. Die Studie war durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin akzeptiert worden.

Studie 2: In Studie 2 wurde der pORT als Experiment für eine Untersuchung mittels fMRT etabliert und der Effekt des Belohnungsassoziationslernens während der Entscheidungsfindung und der Belohnungsverarbeitung im ventralen Striatum bei gesunden jungen Probanden untersucht. 14 gesunde Studienteilnehmer ($26,0 \pm 2,3$ Jahre) absolvierten den pORT während einer fMRT-Untersuchung. Alle Teilnehmer stimmten der Untersuchung schriftlich zu, die durch die Ethikkommission der Charité bestätigt worden war.

Studie 3: Um Belohnungsassoziationslernen im Alter zu untersuchen, folgte nach erfolgreicher Etablierung des Experimentes bei gesunden jungen Probanden eine weitere fMRT-Studie mit 14 anderen gesunden jungen ($26,48 \pm 3,96$) und 14 älteren ($67,82 \pm 5,01$) Probanden. Alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studie, die zuvor durch die Ethikkommission der Charité akzeptiert worden war.

3.2 Paradigma – Probabilistic Object Reversal Task (pORT)

Eine gut etablierte und einfache Methode, belohnungsassoziertes Lernen experimentell zu untersuchen, sind „Umlernaufgaben“ (Reversal learning), welche vielfach in Tierexperimenten und bei Patienten mit zerebralen Läsionen insbesondere des mesolimbischen Systems angewandt wurden [z.B.12,13]. Initial erhält der Proband eine Belohnung für ein bestimmtes Verhalten, welche jedoch nach mehreren Durchgängen ausbleibt. Aufgabe des Probanden ist es, durch Lernen eines anderen Verhaltens erneut belohnt zu werden. Um den Schwierigkeitsgrad zu erhöhen, wurden probabilistische Versionen dieses Tests entwickelt. Hierbei werden die Probanden für ein bestimmtes Verhalten nicht immer gleichartig belohnt, d.h. das Ergebnis folgt einem probabilistischen Algorithmus, nach welchem der Proband in seltenen Fällen weniger oder nicht belohnt wird. Die Rückmeldung für ein bestimmtes Verhalten ist somit weniger informativ [14,15]. In einer der hier verwendeten Version des pORT wurden von insgesamt 6 Buchstaben (C, F, H, N, R, S) in jedem Trial 4 Buchstaben gleichzeitig auf einem Bildschirm gezeigt (Abb. 1A). Jeder Buchstabe war mit einer bestimmten Menge von Punkten assoziiert, welche Belohnungen oder Bestrafungen repräsentierten (40, 20, 0, -20 oder -40 Punkte). Die Probanden mussten dabei einen Buchstaben per Tastatur auswählen und erhielten nach einer kurzen Verzögerungsphase eine Belohnung (maximal 40 Punkte) oder Bestrafung (maximal -40 Punkte). Aufgabe war es, so viele Punkte wie möglich zu sammeln, indem der maximal belohnungsassozierte Stimulus gesucht wurde. Einem probabilistischen Algorithmus folgend wurde für jeden Buchstaben eine feststehende Belohnung oder Bestrafung in 80% der Rückmeldungen erhalten, in den verbleibenden 20% wurde eine geringere Menge an Punkten vergeben (z.B. 20 anstelle von 40 Punkten). Nachdem 6- bis 8-mal der maximal belohnende Buchstabe gewählt wurde, wechselten die Belohnungsverhältnisse und ein anderer Buchstabe wurde maximal belohnt. Unter Einführung eines Lernkriteriums konnten zwei Phasen des Lernens für die statistischen Analysen der fMRT Untersuchung definiert werden. In der Suchphase ("Search"-Trials) suchten die Probanden den maximal belohnenden Buchstaben. Zur Erwartungsphase ("Learned"-Trials) wurden diejenigen Aufgaben gezählt, bei welchen die Assoziationen sicher gelernt waren und so eine Erwartung aufgebaut worden war (Abb. 1B).

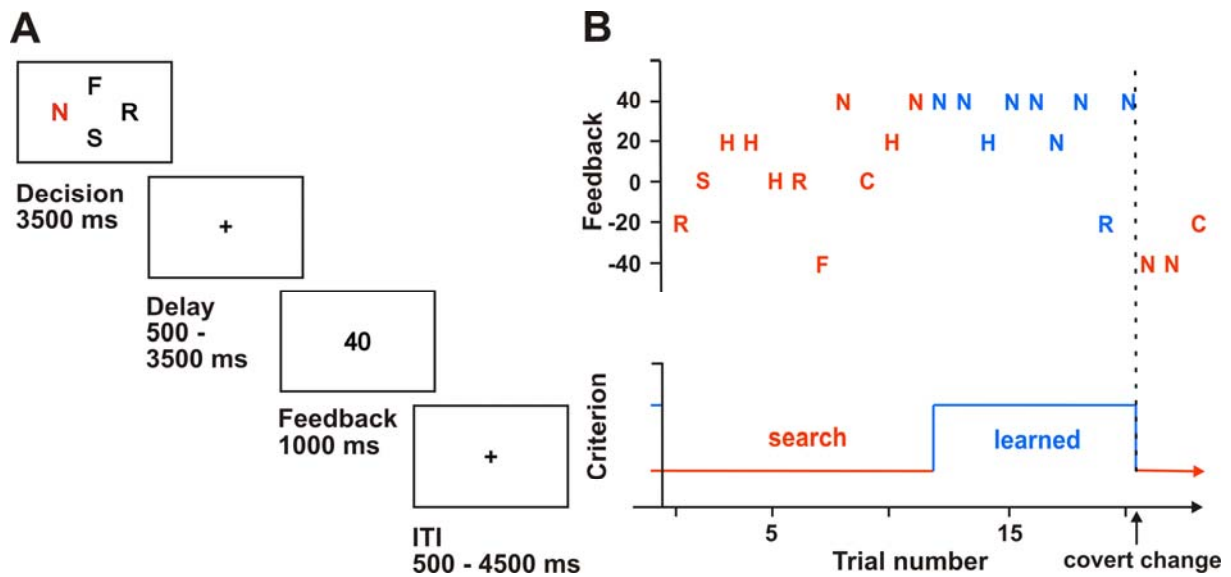


Abbildung 1: Studiendesign des pORT. (A) Die Teilnehmer wählten einen Buchstaben während der Entscheidungsphase. Nach einem randomisierten Delay erhielt der Proband in der Feedbackphase die gewonnen bzw. verlorenen Punkte. Die einzelnen Aufgaben trennte ein Interstimulus-Intervall (ITI). (B) Performanz eines Teilnehmers. Gewählte Buchstaben und erhaltene Punktezahl sind über einen Block des pORT dargestellt. Die rot markierten Aufgaben wurden als "Search"-, die blauen als "Learned"-Trials deklariert.

3.3 Neuropsychologische Testung

In Studie 1 und 3 erhielten alle Studienteilnehmer eine neuropsychologische Testung. Diese umfasste die Testung der psychomotorischen Geschwindigkeit (Digit Letter Test [16], Reitan Trail Making Task Part A [17]), der Merkfähigkeit (10-Wortliste [18]), der exekutiven Funktionen (Self Ordered Pointing Task [19], Tower of London Task [20], Reitan Trail Making Task Part B, Stroop Task [21]), der fluiden (LPS Unter-test 3 [22]) und der kristallinen Intelligenz (Wortschatztest MWT-B [23]). Die Tests erfolgten entweder als Computer- oder als "Paper and Pencil"-Version.

3.4 Statistische Datenanalyse – neuropsychologische Testung (Studie 1)

Die erhobenen Verhaltensdaten wurden mittels der Software SPSS (SPSS Inc., Cary, N.C., USA) ausgewertet. Nach Testung auf Normalverteilung der Daten wurden T-Tests für unabhängige Stichproben für den Gruppenvergleich gerechnet. Bei nicht normalverteilten Daten kam ein nichtparametrischer Test (Man-Whitney-U Test) zur Anwendung.

3.5 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die fMRT-Daten wurden an einem 1,5-Tesla-Magnetresonanztomographen (Magnetom Vision, Siemens AG, Erlangen) erhoben, der mit einer Standard-Kopfspule ausgerüstet war. Die Datenakquisition funktioneller Bilder erfolgte mittels einer T2*-gewichteten EPI-Sequenz zur Messung des BOLD-Kontrastes (blood oxygen level dependent contrast). Zusätzlich wurden bei jedem Studienteilnehmer mehrere T1-gewichtete neuroanatomische Datensätze zum Ausschluss struktureller Läsionen und zur Koregistrierung der funktionellen Datensätze erhoben. Die neuroanatomischen Datensätze wurden den funktionellen Datensätzen überlagert und diese dem Talairach-Koordinatensystem [24] angepasst. Die experimentellen Stimuli und Rückmeldungen wurden von einem PC über ein optisches System auf einen Bildschirm direkt über der Kopfspule präsentiert. Antworten und Reaktionszeiten wurden per Knopfdruck auf einer Antwortbox registriert.

3.6 Statistische Datenanalyse – fMRT (Studie 2, Studie 3)

Zur Analyse der funktionellen Daten wurde ein "mixed effects" Ansatz im Rahmen des generellen linearen Modells (GLM) verwendet, welches Bestandteil der Auswertungssoftware SPM2 ist (statistical parametric mapping software package SPM2, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2). Slicetime correction, Realignment und Spatial smoothing wurden nach Standardkriterien der Datenverarbeitung (Preprocessing) in SPM durchgeführt. Im Rahmen des GLM wurden zunächst die funktionellen Daten voxelweise auf Probandenebene (first level) analysiert. Dabei wurden Kontrastbilder zwischen zwei Bedingungen (z.B. Belohnung "Search" versus Belohnung "Learned") erstellt. Diese Kontrastbilder wurden dann auf Gruppenebene mittels T-Statistik (second level) ausgewertet, und mit einem t-Test wurden Gruppenvergleiche (Studie 3; jung vs. alt) erstellt. Unser Design erlaubte uns, innerhalb einer Aufgabe separate Regressoren für Entscheidungsfindung (Decision making) und Belohnungsverarbeitung (Reward processing) zu definieren. Die Entscheidungsphase wurde als Periode der Präsentation der Buchstaben definiert. Als Belohnungsverarbeitung wurde die Zeit bezeichnet, in der die Teilnehmer die Rückmeldung erhielten (Abb. 1A). Um den Prozess des Lernens zu untersuchen, wurden zusätzliche Regressoren für die Aufgaben der Such- ("Search") und der Erwartungsphase ("Learned") jeweils für Entscheidungsfindung und Belohnungsverarbeitung definiert. Diese Kontraste wur-

den genutzt, um den Effekt der Lernphase ("Search"/"Learned") untersuchen zu können (Vgl. Abb. 1B).

Studie 2: Die Bilder für die Kontraste Entscheidungsfindung (Decision making) "Learned" vs. "Search" und Belohnungsverarbeitung (Reward processing) "Learned" vs. "Search" wurden für eine Region of Interest Analyse (ROI) herangezogen. Im ventralen Striatum konnten Voxel mit einer stärkeren Aktivierung zwischen "Learned"- gegenüber "Search"-Trials identifiziert werden. Wir teilten nun die Trials in 5 Kategorien, je nachdem, wie oft der maximal belohnende Buchstabe in den 4 vorangegangenen Trials zu 0, 25, 50, 75 oder 100% gewählt wurde. Diese Unterteilung wurde genutzt, um 5 parametrische Regressoren zu definieren und entsprechende Kontrastschätzer (Beta estimates) zu errechnen. Auf diese Weise wurde die parametrische Modulation ventral-striataler Aktivität als eine Funktion des Belohnungslernens für die Entscheidungsfindung und die Belohnungsverarbeitung berechnet.

Studie 3: Wie bei Studie 2 wurden Kontrastbilder für Decision making "Learned" vs. "Search" und Reward processing "Learned" vs. "Search" für jede Gruppe errechnet. Danach wurde der Zwischengruppeneffekt mit einem t-Test für unabhängige Stichproben erhoben (Interaktion von Lernphase x Alter, $p < 0.005$, uncorrected). Für eine ROI-Analyse im rechten VST und dlPFC definierten wir eine Sphäre von 10 mm um das "peak voxel" in den Kontrastdatensätzen. Für jeden Probanden erhielten wir einen für diese Sphäre gemittelten Kontrastschätzer. Um zu testen, ob die Altersunterschiede in der BOLD-Antwort im dlPFC durch Altersunterschiede in anderen kognitiven Fähigkeiten erklärt werden könnten, wurde eine Kovarianzanalyse gerechnet (ANCOVA), bei welcher die Kontrastschätzer im dlPFC als abhängige Variable, Ergebnisse der neuropsychologischen Tests als Kovariaten und die Altersgruppe als unabhängige Gruppenvariable (jung vs. alt) herangezogen wurden.

4. Ergebnisse

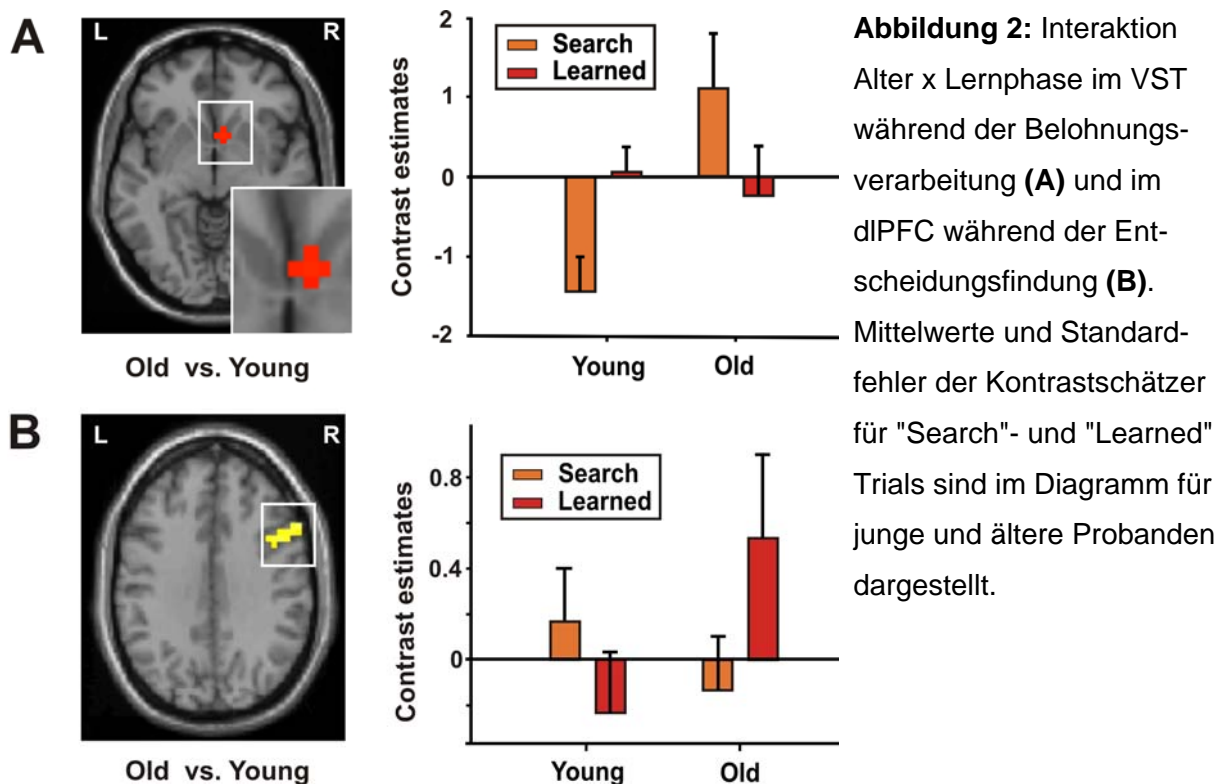
Studie 1: Ältere Probanden sammelten weniger Punkte, schlossen weniger Lernblöcke erfolgreich ab und benötigten mehr Aufgaben, um das Lernkriterium zu erreichen, also die Assoziation sicher zu lernen. Im Gegensatz zu Vorstudien konnte in der Fehleranalyse keine erhöhte Anzahl von perseverativen Fehlern gefunden wer-

den. Zusätzlich konnte mittels einer Kovarianzanalyse der Altersunterschied im Belohnungslernen nicht durch den Alterseffekt in anderen kognitiven Tests erklärt werden [25]. Insbesondere konnten altersabhängige Defizite im Belohnungslernen nicht durch Defizite in anderen Tests, welche Exekutivfunktionen, Merkfähigkeit oder Intelligenz testeten, erklärt werden.

Studie 2: Eine stärkere ventral-striatale Aktivität konnte neben einer Reihe anderer Hirnareale während der Entscheidungsphase und der Belohnungsphase, und zwar jeweils in der Erwartungsphase relativ zur Suchphase gefunden werden. Während der Entscheidungsphase konnte eine stärkere Aktivität im VST in Abhängigkeit des Lernerfolges nachgewiesen werden. Die striatale Aktivität nahm mit häufigerem Eintreffen einer Belohnung zu und war am größten, nachdem der maximal belohnende Buchstabe in 100% der vorhergehenden Trials gewählt worden war. Während der Belohnungsverarbeitung zeigte die ventral striatale Aktivität eine umgekehrte U-Kurve, d.h. die striatale Aktivität war am stärksten, wenn der Proband den maximal belohnenden Buchstaben in 50% der vorhergehenden Trials gewählt hatte [26].

Studie 3: Wie bereits bei der neuropsychologischen Untersuchung schlossen auf behavioraler Ebene ältere Probanden im Vergleich mit jungen Probanden schlechter ab. Ältere Teilnehmer benötigten mehr Aufgaben, um das Lernkriterium zu erreichen, absolvierten weniger Blöcke und sammelten insgesamt weniger Punkte über die gesamte Aufgabe hinweg. In den fMRT-Daten konnten altersabhängige Unterschiede während der Entscheidungsphase im dlPFC und während der Belohnungsrückmeldung im ventralen Striatum gefunden werden. Während ältere Probanden den dlPFC stärker rekrutierten, nachdem Assoziationen bereits gelernt worden waren ("Learned"-Trials), war bei jungen Probanden der dlPFC stärker während der Suche, d.h. während des Lernens der Assoziationen aktiv ("Search"-Trials, Abb. 2B, [27]). Im VST zeigten die jungen Probanden entsprechend der Vorstudie mit gesunden Probanden einen Aktivierungsanstieg bei Erhalt einer erwarteten Belohnung relativ zu einer unerwarteten Belohnung unter probabilistischen Bedingungen. Bei älteren Probanden waren die Aktivierungsverhältnisse umgekehrt, d.h. das VST war aktiver bei Erhalt einer unerwarteten Belohnung (Abb. 2A). Diese Unterschiede blieben nach Korrektur für andere altersabhängige Unterschiede in den neuropsycholo-

gischen Tests zur Erfassung von episodischem Gedächtnis, psychomotorischer Geschwindigkeit und Exekutivfunktionen signifikant.



5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung altersabhängiger Effekte auf das Belohnungsassoziationslernen und seine zerebrale Repräsentation. Entsprechend der Hypothese einer verminderten Fähigkeit des Belohnungsassoziationslernens im Alter konnte in Studie 1 gezeigt werden, dass ältere Probanden weniger effektiv im Lernen der jeweils maximal belohnungsassoziierten Buchstaben waren und nach Wechsel der Belohnungsverhältnisse mehr Durchgänge für das Erlernen von Belohnungsassoziationen benötigten. Ältere Menschen können demnach die Assoziationen lernen, benötigen jedoch deutlich mehr Versuche, um diese sicher zu lernen. Altersabhängige Unterschiede bei Belohnungsumlernaufgaben und anderen belohnungsabhängigen Entscheidungsaufgaben konnten inzwischen von anderen Studien bestätigt werden [28-30].

Aufgrund dieser Befunde stellte sich die Frage nach der kortikalen Repräsentation des Belohnungslernens unter probabilistischen Bedingungen und deren Veränderung

über die Lebensspanne. Mit besonderem Fokus auf das ventrale Striatum als Schlüsselregion der Belohnungsverarbeitung konnte in Studie 2 bei gesunden jungen Probanden gezeigt werden, dass die ventral-striatale Aktivität in Abhängigkeit von der Lernphase ("Search"/"Learned") und der Phase der Aufgabe (Entscheidungsfindung/Belohnungsverarbeitung) moduliert wurde. Diese Ergebnisse stimmen mit den durch elektrophysiologische Einzelzelleitungen und fMRT-Untersuchungen nachgewiesenen Befunden überein, welche eine signifikante Bedeutung des VST während der Belohnungsverarbeitung [31,32] und der Erwartung einer Belohnung zeigen konnten [33,34]. Zudem konnte ein Wechsel striataler Aktivität vom Zeitpunkt der Belohnungsverarbeitung zur Belohnungserwartung während des Belohnungsassoziationslernens repliziert werden, welcher im Rahmen eines Lernmodells, das den "Reward prediction error" als zentrale Variable enthält, interpretiert werden konnte [35-37].

In Studie 3 wurde eine Interaktion von Lernphase x Alter in dIPFC und VST gefunden. Die in einer anderen Studie nachgewiesene stärkere Aktivierung im VST auf eine unerwartete Belohnung wurde bei älteren Probanden repliziert [9]. Die starke Aktivierung im VST in der frühen Phase des Lernens könnte darauf hinweisen, dass ältere Probanden von der Belohnung "positiv" überrascht wurden. Ältere Probanden können also Belohnungsreize wahrnehmen, eine Aktivierung des VST im Alter ist trotz Verminderung dopaminerger Rezeptoren möglich. Dennoch führte dieses wichtige Lernsignal nicht zu einem effektiven Lernen der Belohnungsassoziation, vielmehr benötigten die älteren Probanden mehr Aufgaben bis zum Erreichen des Lernkriteriums. War jedoch die Assoziation auch bei älteren Probanden gelernt, so war bei gleicher Performanz eine zusätzliche Aktivität im dIPFC bei älteren Probanden zu finden. Jüngere Probanden aktivierten dagegen den dIPFC vielmehr in der Suchphase. Diese Interaktion von Lernphase x Alter deutet darauf hin, dass Jüngere den dIPFC in der Lernphase nutzen, um gewählte Aktionen und ihre Konsequenzen beim Lernen aufrechtzuerhalten und zu überwachen. Sind die Assoziationen gelernt, ist das gleichzeitige Aufrechterhalten dieser Informationen nicht mehr nötig, das Antwortverhalten wird automatisiert, der dIPFC ist weniger aktiv. Ältere Probanden hingegen benötigen auch in der Phase der erlernten Assoziation den dIPFC zur Aufrechterhaltung der aktuellen Belohnungsassoziationen, was als ein kompensatorischer Mechanismus gewertet werden könnte [38].

Zusammengefasst konnte diese Studie die Hypothese altersabhängiger Unterschiede der zerebralen Repräsentation des Belohnungslernens im höheren Alter unterstützen. Dopaminerge Zielregionen wie das VST werden also auch im gesunden Alter aktiviert, was ein Erkennen der Belohnungen vermuten lässt. Jedoch profitieren ältere Probanden von dieser Belohnungsverarbeitung in Hinblick auf das Belohnungsassoziationslernen nicht. Hingegen werden Belohnungsassoziationen von jungen Probanden durch effektivere Aktivierung des dIPFC schneller sicher gelernt.

Das Verständnis von Alterseffekten auf die Belohnungsverarbeitung und die Entscheidungsfindung sind für die Behandlung psychischer Erkrankungen im Alter wie auch für die Anpassung sozialer und wirtschaftlicher Bedingungen an eine älter werdende Gesellschaft erforderlich. Die Haushalte der 65- bis 75-Jährigen haben bereits mit rund 84% die höchste Konsumquote aller Altersgruppen [39]. Alterseffekte auf die Belohnungsverarbeitung beeinflussen die Entscheidungsfindung im Alltag insbesondere in Hinblick auf Kaufverhalten und Geldanlagen [40,41]. So sind ältere Menschen beispielsweise anfälliger gegenüber Täuschungsversuchen [42]. Eine neuere Studie findet bei älteren Probanden ungünstigere Entscheidungen bei risikoreichen Geldanlagen und damit verbunden eine unterschiedliche striatale Aktivierung im Vergleich zu jungen Probanden [43]. Aber auch Symptome affektiver und neurodegenerativer Erkrankungen im hohen Alter könnten ebenfalls mit einer die Belohnungsverarbeitung beeinträchtigenden Dysfunktionalität des dopaminergen Systems zusammenhängen. Appetitverlust sowie Apathie sind typische Symptome einer depressiven Störung und treten häufig im Krankheitsverlauf von Demenzerkrankungen auf. Diese Verhaltensänderungen könnten ebenfalls mit einer veränderten Wahrnehmung von Belohnungsreizen zusammenhängen. Um mögliche therapeutische Strategien zu entwickeln, sind hierfür weitere Untersuchungen erforderlich.

Schlussfolgerung: Belohnungsassoziertes Lernen unterliegt altersabhängigen Veränderungen, die sich in einer verzögerten Lernfähigkeit äußern. Frontostriatale Aktivierungsveränderungen sind für diese behavioralen Unterschiede verantwortlich. Das Verständnis des Belohnungsassoziationslernens im Alter leistet einen wichtigen Beitrag, um alltagsrelevantes Entscheidungsverhalten älterer Menschen sowie Symptome neuropsychiatrischer Erkrankungen des Alters besser zu verstehen.

6. Literatur

1. Craik F.I. and Salthouse T.A. (2000) Handbook of Aging and Cognition II. Erlbaum, Mahwah, New Jersey.
2. Raz N. (2000) Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In Handbook of aging and cognition (ed. Craik F.I.M. and Salthouse T.A.), pp. 1-90. Erlbaum, Mahwah, NJ.
3. Bäckman L., Farde L., Cabeza R., Nyberg L., and Park D.C. (2005) Linking cognitive and cerebral aging. In Cognitive Neuroscience of Aging, pp. 58. Oxford University Press, New York.
4. Bäckman L., Lindenberger U., Li S.C., and Nyberg L. (2009) Linking cognitive aging to alterations in dopamine neurotransmitter functioning: Recent data and future avenues. *Neurosci. Biobehav. Rev.*
5. Schultz W. (2007) Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 259-288.
6. Schultz W. (2000) Multiple reward signals in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 1, 199-207.
7. Ridderinkhof K.R., Span M.M., and van der Molen M.W. (2002) Perseverative behavior and adaptive control in older adults: performance monitoring, rule induction, and set shifting. *Brain. Cogn.* 49, 382-401.
8. Hartman M., Bolton E., and Fehnel S.E. (2001) Accounting for age differences on the Wisconsin Card Sorting Test: decreased working memory, not inflexibility. *Psychol. Aging* 16, 385-399.
9. Schott B.H., Niehaus L., Wittmann B.C., Schutze H., Seidenbecher C.I., Heinze H.J., and Duzel E. (2007) Ageing and early-stage Parkinson's disease affect separable neural mechanisms of mesolimbic reward processing. *Brain* 130, 2412-2424.
10. Samanez-Larkin G.R., Gibbs S.E., Khanna K., Nielsen L., Carstensen L.L., and Knutson B. (2007) Anticipation of monetary gain but not loss in healthy older adults. *Nat. Neurosci.* 10, 787-791.
11. Fera F., Weickert T.W., Goldberg T.E., Tessitore A., Hariri A., Das S., Lee S., Zolnick B., Meeter M., Myers C.E., Gluck M.A., Weinberger D.R., and Mattay V.S. (2005) Neural mechanisms underlying probabilistic category learning in normal aging. *J. Neurosci.* 25, 11340-11348.
12. Jones B. and Mishkin M. (1972) Limbic lesions and the problem of stimulus-reinforcement associations. *Exp. Neurol.* 36, 362-377.
13. Rolls E.T., Hornak J., Wade D., and McGrath J. (1994) Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57, 1518-1524.
14. Reischies F.M. (1999) Pattern of disturbance of different ventral frontal functions in organic depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 775-780.

15. Lawrence A.D., Sahakian B.J., Rogers R.D., Hodge J.R., and Robbins T.W. (1999) Discrimination, reversal, and shift learning in Huntington's disease: mechanisms of impaired response selection. *Neuropsychologia* 37, 1359-1374.
16. Lindenberger U., Mayr U., and Kliegl R. (1993) Speed and intelligence in old age. *Psychol. Aging* 8, 207-220.
17. Reitan R.M. (1958) Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot. Skills* 8, 271-276.
18. Reischies F.M., Kühl K.P., and Krebs M. (2000) 10 - Wort - Test mit Imaginationshilfe. *Zeitschrift für Gerontopsychologie* 9, 30.
19. Petrides M. and Milner B. (1982) Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 20, 249-262.
20. Shallice T. (1982) Specific impairments of planning. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 298, 199-209.
21. Stroop J.R. (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643-662.
22. Horn W. (1983) Leistungsprüfsystem (LPS, 2nd ed.). Hogrefe, Göttingen.
23. Lehrl S., Triebig G., and Fischer B. (1995) Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol. Scand.* 91, 335.
24. Talairach J. and Tournoux P. (1988) Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System - an Approach to Cerebral Imaging. Thieme Medical Publishers, New York.
25. Mell T., Heekeren H.R., Marschner A., Wartenburger I., Villringer A., and Reischies F.M. (2005) Effect of aging on stimulus-reward association learning. *Neuropsychologia* 43, 554-563.
26. Heekeren H.R., Wartenburger I., Marschner A., Mell T., Villringer A., and Reischies F.M. (2007) Role of ventral striatum in reward-based decision making. *Neuroreport* 18, 951-955.
27. Mell T., Wartenburger I., Marschner A., Villringer A., Reischies F.M., and Heekeren H.R. (2009) Altered function of ventral striatum during reward-based decision making in old age. *Front Hum. Neurosci* 3, 34.
28. Weiler J.A., Bellebaum C., and Daum I. (2008) Aging affects acquisition and reversal of reward-based associative learning. *Learn. Mem.* 15, 190-197.
29. Denburg N.L., Tranel D., and Bechara A. (2005) The ability to decide advantageously declines prematurely in some normal older persons. *Neuropsychologia* 43, 1099-1106.
30. Fein G., McGillivray S., and Finn P. (2007) Older adults make less advantageous decisions than younger adults: cognitive and psychological correlates. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 13, 480-489.

31. Breiter H.C., Aharon I., Kahneman D., Dale A., and Shizgal P. (2001) Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 30, 619-639.
32. Elliott R., Friston K.J., and Dolan R.J. (2000) Dissociable neural responses in human reward systems. *J. Neurosci.* 20, 6159-6165.
33. Knutson B., Adams C.M., Fong G.W., and Hommer D. (2001) Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J. Neurosci.* 21, RC159.
34. Knutson B. and Cooper J.C. (2005) Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr. Opin. Neurol.* 18, 411-417.
35. McClure S.M., Berns G.S., and Montague P.R. (2003) Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38, 339-346.
36. Montague P.R., Dayan P., and Sejnowski T.J. (1996) A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J. Neurosci.* 16, 1936-1947.
37. Schultz W., Dayan P., and Montague P.R. (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275, 1593-1599.
38. Cabeza R. (2002) Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging* 17, 85-100.
39. Senatsverwaltung für Gesundheit (2009) Verbraucherpolitische Strategie 2009 in Berlin.
40. Mohr P.N., Li S.C., and Heekeren H.R. (2010) Neuroeconomics and aging: neuromodulation of economic decision making in old age. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 678-688.
41. Weierich M.R., Kensinger E.A., Munnell A.H., Sass S.A., Dickerson B.C., Wright C.I., and Barrett L.F. (2010) Older and wiser? An affective science perspective on age-related challenges in financial decision making. *Soc. Cogn Affect. Neurosci.*
42. American Association of Retired Persons (1998) Telemarketing Fraud and Older Americans: An AARP Survey.
43. Samanez-Larkin G.R., Kuhnen C.M., Yoo D.J., and Knutson B. (2010) Variability in nucleus accumbens activity mediates age-related suboptimal financial risk taking. *J. Neurosci.* 30, 1426-1434.

7. Anteilserklärung

Thomas Mell hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Originalarbeiten:

Studie 1:

Mell T, Heekeren HR, Marschner A, Wartenburger I, Villringer A, Reischies FM.
Effect of aging on stimulus-reward association learning. *Neuropsychologia*. 2005.

50 %: Entwicklung des Studiendesigns, Planung und Durchführung der neuropsychologischen Testungen, Statistische Auswertung, Anfertigung des Manuskriptes.

Studie 2:

Heekeren HR, Wartenburger I, Marschner A, Mell T, Villringer A, Reischies FM.
Role of ventral striatum in reward-based decision making. *Neuroreport*. 2007.

30 %: Beteiligung an der Planung und Durchführung des Experimentes, Beteiligung an der Durchführung statistischer Analysen, Beteiligung an der Anfertigung des Manuskriptes.

Studie 3:

Mell T, Wartenburger I, Marschner A, Villringer A, Reischies FM, Heekeren HR.
Altered function of ventral striatum during reward-based decision making in old age. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2009.

50 %: Entwicklung des Studiendesigns, Planung und Durchführung des Experimentes, Statistische Analyse und Auswertung, Anfertigung des Manuskriptes.

8. Ausgewählte Publikationen

Die Seiten 20 – 44 umfassen folgende Originalartikel:

Studie 1

Mell T, Heekeren HR, Marschner A, Wartenburger I, Villringer A, Reischies FM. Effect of aging on stimulus-reward association learning. *Neuropsychologia*. 2005; 43 (4): 554 – 63.

Studie 2

Heekeren HR, Wartenburger I, Marschner A, Mell T, Villringer A, Reischies FM. Role of ventral striatum in reward-based decision making. *Neuroreport*. 2007; Jul 2; 18 (10): 951-5.

Studie 3

Mell T, Wartenburger I, Marschner A, Villringer A, Reischies FM, Heekeren HR. Altered function of ventral striatum during reward-based decision making in old age. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2009; 3: 34.

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

Publikationsliste

Originalarbeiten

Mell T, Heekeren HR, Marschner A, Wartenburger I, Villringer A, Reischies FM. Effect of aging on stimulus-reward association learning. *Neuropsychologia*. 2005; 43 (4): 554 – 63.

Heekeren HR, Wartenburger I, Marschner A, Mell T, Villringer A, Reischies FM. Role of ventral striatum in reward-based decision making. *Neuroreport*. 2007 Jul 2; 18 (10): 951-5.

Mell T, Wartenburger I, Marschner A, Villringer A, Reischies FM, Heekeren HR. Altered function of ventral striatum during reward-based decision making in old age. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2009; 3:34.

Übersichtsarbeiten

Marschner A, Mell T, Wartenburger I, Villringer A, Reischies FM, Heekeren HR. Reward-based decision-making and aging. *Brain Research Bulletin*. 2005; 67 (5): 382 – 90.

Kongressbeiträge / Poster

Heekeren HR, Marschner A, Mell T, Bellgowan P, Wartenburger I, Villringer A (2001). Perceptual decisions on colored patterns involve temporal and occipitotemporal areas – an event-related fMRI-study. *Annual meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, CA, USA (Abstr., 286.16)*.

Mell T, Marschner A, Wartenburger I, Kronfeldt D, Reischies FM, Heekeren HR, Villringer A (2001). Feedback cues processes in a probabilistic object reversal task – an event-related fMRI-study. *European Students Conference, Berlin, Deutschland (Ncl172P Abstract)*.

Marschner A, Mell T, Wartenburger I, Heekeren HR, Villringer A (2001). Processing of perceptual decisions in occipitotemporal areas – an event related fMRI-study. *European Students Conference, Berlin, Deutschland (Ncl1660 Abstract)*.

Mell T, Heekeren HR, Marschner A, Wartenburger I, Kronfeldt D, Villringer A, Reischies FM (2002). Assessing the functional neuroanatomy of reward processing using the probabilistic object reversal test. *Conference of the Society of Cognitive Neuroscience (CNS), San Francisco, CA, USA (F41 Suppl. S APR)*.

Marschner A, Heekeren HR, Mell T, Wartenburger I, Kronfeldt D, Villringer A, Reischies FM (2002). Reward association learning modulates reward processing and decision-making – an fMRI-study. *Human Brain Mapping Conference, Sendai, Japan (Neuroimage, 1077)*.

Marschner A, Heekeren HR, Mell T, Wartenburger I, Kronfeldt D, Villringer A, Reischies FM (2002). Feedback cues modulate reward processing in the human brain – an event-related fMRI-study. *Berlin Neuroscience Forum, Liebenwalde, Deutschland*.

Mell T, Heekeren HR, Marschner A, Wartenburger I, Villringer A, Reischies FM (2002). Age-related differences in reinforcement guided learning. *Fall Academy of the Graduate Program Neuropsychiatry and Psychology of Aging, Döllnsee, Deutschland*.

Mell T, Wartenburger I, Marschner A, Villringer A, Reischies FM, Heekeren HR (2004). Effects of aging on reward association learning. *Conference of the Society of Cognitive Neuroscience (CNS), San Francisco, CA, USA*.

Mell T, Marschner A, Wartenburger I, Villringer A, Reischies FM, Heekeren HR (2004). Age-related differences in reward association learning. *Annual Cognitive Aging conference, Atlanta, GA, USA*.

Selbstständigkeitserklärung

Ich, Thomas Mell, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Belohnungsassoziertes Lernen im Alter“ 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, den 28.02.2011

Thomas Mell

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch ein Promotionsstipendium des Graduiertenkollegs „Neuropsychiatrie und Psychologie des Alters“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG 429 2-/03) gefördert.

Frau Professor Dr. Dipl.-Psych Heuser, Herrn Professor Dr. Reischies und Herrn Professor Dr. Villringer danke ich für die Überlassung des Themas. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. Reischies für die freundliche, intensive und unermüdliche Betreuung als Doktorvater.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Villringer als Leiter der Klinischen Forschergruppe der Klinik für Neurologie der Charité Campus Mitte und des Berlin Neuroimaging Center (BNIC) für die Betreuung und Ermöglichung der Realisierung der Experimente als Mitglied der Klinischen Forschergruppe.

Den Mitgliedern der Klinischen Forschergruppe der Klinik für Neurologie der Charité Campus Mitte danke ich für die kollegiale und konstruktive Unterstützung. Bei Herrn Professor Dr. Heekeren und Frau Professor Dr. Wartenburger bedanke ich mich für die zuverlässige Unterstützung in einer inspirierenden und angenehmen Atmosphäre. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. Heekeren, der mich als Betreuer geduldig unterstützt und gefördert hat. Ihm danke ich für unzählige Anregungen zu Analyse, Interpretation und Veröffentlichung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt Alexander Marschner. Ohne seinen ungebrochenen Optimismus auch nach fehlgeschlagenen Experimenten und seine uneigennützig Hilfe und Kompetenz in Fragen der Datenverarbeitung wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen. Danke für die hieraus erwachsene Freundschaft.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Max-Planck Instituts für Bildungsforschung (Prof. Dr. Smith, PD Dr. Li) und den Kollegiaten des Graduiertenkollegs für konstruktive Kritik und wertvolle Anregungen zu meiner Arbeit.

Für die ideelle und materielle Unterstützung während meiner Studien danke ich ganz besonders meinen Eltern und meinem Bruder.