

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

## DISSERTATION

Interaktion der Neurotransmitter Glutamat und Dopamin in  
belohnungsassoziierten Hirnstrukturen bei gesunden Menschen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Nicola Klein  
aus Berlin

Gutachter:       1. Prof. Dr. med. J. Gallinat  
                      2. Prof. Dr. med. D. Rujescu  
                      3. Prof. Dr. med. U. Hegerl

Datum der Promotion: 18.11.2011

# INHALTSVERZEICHNIS

|   |            |
|---|------------|
| <b>DANKSAGUNG</b> .....   | <b>V</b>   |
| <b>GLOSSAR</b> .....  | <b>VI</b>  |
| <b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....  | <b>VII</b> |
| <b>1 EINLEITUNG</b> .....   | <b>1</b>   |
| <b>2 GRUNDLAGEN</b> .....   | <b>3</b>   |
| 2.1 DAS BELOHNUNGSSYSTEM .....  | 3          |
| 2.1.1 Verhaltensbiologische Grundlagen.....   | 4          |
| 2.1.2 Neurobiologische Grundlagen .....   | 5          |
| 2.2 DOPAMIN UND BELOHNUNGSVERARBEITUNG .....  | 10         |
| 2.2.1 Das Dopaminsystem.....  | 10         |
| 2.2.2 Dopaminneurone und ihre Rolle im Belohnungssystem .....                             | 12         |
| 2.3 GLUTAMAT UND SEINE INTERAKTION MIT DOPAMIN .....                                      | 15         |
| 2.3.1 Der Neurotransmitter Glutamat .....   | 15         |
| 2.3.2 Glutamat und seine Rolle im Belohnungssystem.....                                   | 17         |
| 2.3.3 Interaktionen zwischen Glutamat und Dopamin.....                                    | 17         |
| 2.3.4 Modellvorstellung der Dopamin-Glutamat Interaktion während kognitiver Aufgaben..... | 19         |
| 2.3.5 Kenntnisse beim Menschen.....   | 21         |
| 2.3.6 Klinische Relevanz .....  | 22         |
| 2.4 HYPOTHESEN .....  | 23         |
| <b>3 MATERIAL UND METHODEN</b> .....  | <b>24</b>  |
| 3.1 PROBANDENAUSWAHL.....   | 24         |
| 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....  | 24         |
| 3.2 STUDIENDESIGN .....   | 25         |
| 3.2.1 Das Belohnungsparadigma.....  | 26         |
| 3.3 FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE .....  | 30         |
| 3.3.1 Physikalische Grundlagen .....  | 30         |
| 3.3.2 Physiologische Grundlagen.....  | 32         |
| 3.3.3 EPI-Bildgebung.....   | 32         |
| 3.3.4 Strukturelle MR-Bildakquise.....  | 33         |
| 3.3.5 BOLD-fMRT.....  | 33         |
| 3.3.6 Technische Daten der funktionellen MRT-Bildgebung .....                             | 34         |
| 3.3.7 Statistische Datenverarbeitung der funktionellen MRT-Daten.....                     | 35         |
| 3.4 MAGNETRESONANZSPEKTROSKOPIE .....   | 38         |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.4.1    | <i>Physikalische Grundlagen</i> .....  | 38        |
| 3.4.2    | <i>Magnetresonanzspektroskopie zur quantitativen Erfassung der Metabolite</i> .....                              | 39        |
| 3.5      | STATISTIK ZUR HYPOTHESENPRÜFUNG.....   | 42        |
| <b>4</b> | <b>ERGEBNISSE</b> .....  | <b>44</b> |
| 4.1      | STICHPROBENBESCHREIBUNG .....  | 44        |
| 4.1.1    | <i>Überprüfung auf Normalverteilung</i> .....  | 45        |
| 4.2      | ERGEBNISSE DER FUNKTIONELLEN MRT .....   | 45        |
| 4.2.1    | <i>Region-of-Interest (ROI-) Analyse</i> .....   | 48        |
| 4.3      | ERGEBNISSE DER <sup>1</sup> H-MAGNETRESONANZSPEKTROSKOPIE .....  | 49        |
| 4.3.1    | <i>Glutamatkonzentrationen</i> .....   | 49        |
| 4.4      | PRÜFUNG DER HAUPTHYPOTHESE.....  | 50        |
| 4.4.1    | <i>Anatomische ROI im Nucleus Accumbens und Glutamatkonzentration im Anterioren Gyrus Cinguli</i> .....          | 50        |
| 4.4.2    | <i>Anatomische ROI im Nucleus Accumbens und Glutamatkonzentration im Hippokampus und Nucleus Accumbens</i> ..... | 52        |
| 4.5      | ANALYSE POTENTIELLER KONTROLLVARIABLEN .....   | 52        |
| 4.5.1    | <i>Alterseffekte</i> .....   | 52        |
| 4.6      | ERGEBNISSE UNTER BERÜCKSICHTUNG DER EINFLUSSVARIABLE ALTER.....  | 54        |
| 4.6.1    | <i>Zusammenfassung</i> .....   | 56        |
| <b>5</b> | <b>DISKUSSION</b> .....  | <b>57</b> |
| 5.1      | FUNKTIONELLE MRT ERGEBNISSE .....  | 57        |
| 5.1.1    | <i>Altersbedingte Veränderungen im BOLD-Kontrast und im Dopamin-System</i> .....                                 | 60        |
| 5.2      | DIE ERGEBNISSE DER MAGNETRESONANZSPEKTROSKOPIE .....   | 63        |
| 5.3      | LIMITATIONEN .....   | 67        |
| 5.4      | AUSSICHTEN UND KLINISCHE RELEVANZ .....  | 68        |
|          | <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....   | <b>70</b> |
|          | <b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....   | <b>71</b> |
|          | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....  | <b>72</b> |
|          | <b>LEBENS LAUF</b> .....   | <b>87</b> |
|          | <b>EIDESTÄTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....   | <b>88</b> |

# Danksagung

Mein Dank für die stets freundliche Betreuung und wissenschaftliche Fürsorge gilt Professor Jürgen Gallinat, meinem Doktorvater und Ratgeber, der mit Gelassenheit und Prospektive jegliche Hürden unserer BNIC-Studie entgegnete und damit auch diese Arbeit ermöglichte. Desweiteren danke ich für die ausgezeichnete Zusammenarbeit an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Rüdiger Brühl und Florian Schubert, die nie müde wurden mir die technischen Details der Magnetresonanztomographie und -spektroskopie zu erklären und die zur schnellen Fertigstellung der Messergebnisse entscheidend beigetragen haben.

Dem Team der Bildgebungs-AG der Psychiatrie der Charité Campus Mitte danke ich für die konstruktiven Gespräche in der Entscheidungsfindung des Paradigma und der Auswertungskritiken. Ganz besonderer Dank gilt meinen Projektpartnerinnen in der BNIC-Studie Yehonala Gudlowski, Corinna Pehrs und Theresa Dembler, ohne die ich statistisch, organisatorisch und menschlich vieles nicht bewältigt hätte. Den medizinischen Kollegen Jan Reuter und Martin Voss bin ich ebenso wegen der inhaltlichen und mentalen Unterstützung sehr zu Dank verpflichtet.

Aber ohne die freundschaftlichen und familiären Zusprüche hätte ich wohl kaum so viel Zeit in dieses Projekt und die damit verbundene Dissertation gesteckt. Ich danke meinen Eltern sehr für die Ermöglichung eines wissenschaftlichen Studiums und schlussendlich akademischen Grades. Für die liebevolle Anteilnahme und wissenschaftliche Beihilfe von Hannes Tiedt bin ich ganz besonders dankbar.

# Glossar

|       |   |
|-------|---|
| ACC   | Anteriorer Gyrus Cinguli/Anteriores Zingulum          |
| BOLD  | Blood Oxygen Level Dependent                          |
| DLPFC | Dorsolateraler Präfrontaler Kortex                    |
| fMRT  | funktionelle Magnetresonanztomographie                |
| HCC   | Hippokampus   |
| MIDT  | Monetary Incentive Delay Task                         |
| MPFC  | Medial Präfrontaler Kortex                            |
| MRS   | Magnetresonanztomographie                             |
| NAC   | Nucleus Accumbens                                     |
| OFC   | Orbitofrontaler Kortex                                |
| PET   | Positronen-Emissions-Tomographie                      |
| PFC   | Präfrontaler Kortex                                   |
| ROI   | Region of Interest                                    |
| STN   | Substantia Nigra                                      |
| VST   | Ventrales Striatum                                    |
| VTA   | Ventrale Area Tegmentalis / Ventral tegmentales Areal |

# Zusammenfassung

Belohnungsassoziierte Lernprozesse lösen in kortikalen und subkortikalen Hirnstrukturen Aktivierungen aus, die über dopaminerge und glutamaterge Neurone vermittelt werden. In Tierversuchen können während belohnungsankündigender und belohnungserhaltender Aufgaben schnell feuernde Dopaminneurone in mesencephalen Regionen wie der Area ventralis tegmentalis aktiviert werden [128]. Mesencephale Dopaminneurone projizieren in frontale und subkortikale Strukturen, unter anderem in das Ventrale Striatum, dessen Aktivierung auch beim Menschen während Belohnungsaufgaben nachweisbar ist [85]. Diese beziehen wiederum aus glutamaterg dominierten Arealen wie dem Hippokampus und dem Gyrus Cinguli Informationen über belohnende Stimuli. Pharmakologische Studien legen nahe, dass die belohnungsassoziierten Dopaminsignale glutamaterg moduliert werden. Veränderungen in einem der Transmittersysteme, führen zu einem Über- oder Unterangebot im jeweils anderen. Bei psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie wird bislang eine Dysregulation im Dopaminsystem postuliert [66], die mit verminderten kognitiven Fähigkeiten assoziiert ist und mit Dopaminantagonisten therapiert wird, jedoch gibt es auch Hinweise über verminderte Glutamatkonzentrationen [149] in belohnungsassoziierten Hirnarealen.

Wir untersuchten in einer multimodalen Studie an der Physikalisch-technischen Bundesanstalt mit funktioneller Magnetresonanztomografie und Magnetresonanzspektroskopie 23 gesunde Probanden auf einen Zusammenhang zwischen Aktivitäten in einem der Kernorte während des Belohnungslernen, dem Nucleus Accumbens und Glutamatkonzentrationen in Hirnregionen, die nachweislich in belohnungsassoziiertes Lernen involviert sind. Mittels einfacher Paradigmata wie einem Gewinnspiel können beim Menschen in vivo Belohnungsprozesse mittels funktioneller Magnetresonanztomografie untersucht werden. Anhand eines etablierten Gewinnspielparadigma [86] konnte die Aktivität des Nucleus Accumbens zum Zeitpunkt der Antizipation einer möglichen Gewinnsituation sichtbar gemacht werden. Zu diesem Zeitpunkt wird in tierexperimentellen Studien eine dopaminerge Aktivität in dieser Region nachgewiesen [134]. In der gleichen Sitzung erfolgte die Magnetresonanzspektroskopie zur Erfassung der absoluten Glutamatkonzentrationen in drei belohnungsverarbeitungsrelevanten Arealen, dem Anterioren Cingulum, dem Hippokampus und dem Nucleus Accumbens.

Es konnte wie postuliert in der statistischen Auswertung mittels Regressionsanalysen ein negativer Zusammenhang zwischen der Glutamatkonzentration im Anterioren Cingulum und der Akti-

vierung im Nucleus Accumbens während der Belohnungsantizipation beschrieben werden ( $B = -1,832$ ;  $T = -2,605$ ;  $p = 0,017$ ). Eine erhöhte Aktivität im Nucleus Accumbens geht somit einer verminderter Glutamatkonzentration in präfrontalen Regionen wie dem ACC einher. Für die Glutamat-spektren des Hippokampus und des Nucleus Accumbens ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der Antizipationsaktivität. In der Analyse der Einflussfaktoren Raucher/Nichtraucher, Alter, Geschlecht und Bildungsstatus konnte ein signifikanter Alterseffekt beschrieben werden ( $B = 0,42$ ;  $T = 2,655$ ;  $p = 0,015$ ). Je höher das Alter der Probanden, desto höher die Aktivität im NAc während der Antizipation.

Wir konnten beim Menschen die Hypothese einer modulierenden Funktion zweier Hirnareale, die unterschiedlichen Transmittersystemen zugeordnet werden können und in der Verarbeitung von Belohnungen funktionell miteinander verbunden sind, untermauern. Tierexperimentell ist ein modulierenden Einfluss der Neurotransmitter Dopamin und Glutamat in belohnungsassoziierten Lernvorgängen bekannt [160]. Eine sich gegenseitig modulierende Dopamin-Glutamat-Verbindung über frontal-subkortikale Schleifen, könnte die Pathogenese einiger psychiatrischer Erkrankungen, bei denen bekanntermaßen eines der beiden Transmitter dysreguliert ist, neu klären. Hieraus könnten neue Therapieansätze für Erkrankungen wie die Schizophrenie oder Suchterkrankungen entstehen, bei denen bislang nur eines der beiden Transmittersysteme als dysreguliert angenommen wurde. Der Alterseffekt wird mit bekannten altersabhängigen Effekten im Dopaminsystem interpretiert [37; 108]. Es werden entwicklungspezifische Veränderungen diskutiert, die bei Adoleszenten von einem unterentwickelten Dopaminsystem und volumenveränderten subkortikalen Regionen ausgehen.

**SCHLAGWORTE:** Dopamin, Nucleus accumbens, Glutamat, Belohnungssystem, funktionelle Magnetresonanztomographie,  $^1\text{H}$ -Magnetresonanztomographie, monetäres Gewinnspielparadigma



## 1 EINLEITUNG

Die neuronale Verarbeitung von belohnenden und belohnungsassoziierten Stimuli beim Menschen basieren auf einem Model motivationaler Komponenten, die sich neuroanatomisch aus Kreisläufen kortikaler und subkortikaler Aktivitäten zusammenfügen. Man nimmt bislang an, dass deren neurochemische Korrelate Dopamin und Glutamat sind.

Tierversuche deuten darauf hin, dass kortikale Glutamatneurone über direkte und indirekte Verbindungen die Aktivität von Dopaminneuronen regulieren und somit Veränderungen in einem der Transmittersysteme zu einer gestörten Modulation und in Folge zu kognitiven und behavioralen Dysfunktionen führen können. Psychiatrische Erkrankungen wie die Schizophrenie haben eine dysfunktionale, dopaminvermittelte neuronale Aktivität in der Pathogenese und zeigen im klinischen Alltag eine deutlich veränderte Reaktions- und Lernbereitschaft bei belohnenden Aufgaben.

Im Rahmen eines Forschungsprojektes des Berlin Neuroimaging Center (BNIC) an der Charité Berlin in Zusammenarbeit mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin wurden 23 gesunde Probanden und 23 unmedizierte, an Schizophrenie erkrankte Patienten untersucht. Die vorliegende Arbeit wertet nur die Ergebnisse der gesunden Probanden aus. Im Rahmen einer psychologischen Dissertation sind die Ergebnisse der schizophrenen Patienten erschienen (Gudlowski, unveröffentlicht). Es wurde in einem 3-Tesla-Tomographen eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zur Darstellung des während einer Belohnungsaufgabe aktiven Nucleus Accumbens und eine  $^1\text{H}$ -Magnetresonanztomographie (MRS) zur Bestimmung von in vivo Glutamatkonzentrationen in drei belohnungsrelevanten Arealen, dem Anterioren Gyrus Cinguli, Hippokampus und Nucleus Accumbens durchgeführt [126]. Die mittels einer einfachen Geldgewinnaufgabe in der fMRT akquirierten Bilddaten ermöglichen die Aktivitätsdarstellung von Hirnarealen, die in anatomischen, elektrophysiologischen und bildgebenden Experimenten als überwiegend dopaminerg indentifiziert wurden. Wir betrachteten, definiert als Region of Interest, den dopaminergen Nucleus Accumbens, der eine zuverlässige BOLD-Aktivität während Belohnungsaufgaben zeigt [89]. Diese Daten wurden mit den in der MRS gewonnenen Glutamatkonzentrationen in Ruhe aus belohnungsrelevanten Regionen korreliert.

Die vorliegende Arbeit versucht die Zusammenhänge zwischen den Neurotransmittern Dopamin und Glutamat bei Belohnungsprozessen mit Hilfe der Kombination der von uns verwendeten bildgebenden Methoden beim Gesunden zu klären und auf die Bedeutung der Ergebnisse für die Psychopathologie und mögliche Therapiestrategien in der Psychiatrie einzugehen.

## 2 GRUNDLAGEN

### 2.1 Das Belohnungssystem

Das Belohnungssystem ist eine der wichtigsten Voraussetzungen zum Überleben und Fortpflanzen von Tier und Mensch. Belohnungen sind Stimuli, die Verhalten positiv beeinflussen und durch deren Anwesenheit Lernvorgänge provoziert werden können. Die Neurowissenschaft erforscht seit Jahrzehnten welche Reize einen Belohnungsreiz aufweisen und in welchen Schritten und Lokalisationen im Gehirn diese verarbeitet werden. Um eine Belohnung zu erhalten, haben sowohl Menschen, als auch Säugetiere, die Fähigkeit erlangt aus Fehlhandlungen zu lernen, Entscheidungen zu treffen und ein Lerngedächtnis entwickelt.

Doch scheint nicht jeder Stimulus gleich reizvoll zu sein. Abhängig vom Zustand des Hungers oder der Libido, von der Qualität und Quantität eines Reizes, der gemachten Erfahrungen und des nötigen Aufwandes, der bis zum Erreichen einer Belohnung betrieben werden muss, reagieren Mensch und Tier nicht immer gleich auf denselben belohnenden Reiz [121].

Im Fokus der neurobiologischen Forschung stehen spezifische Hirnstrukturen, die an der Evaluierung und Verarbeitung von Belohnungsreizen und dem Belohnungslernen beteiligt sind. Zu den Kernstrukturen gehören das Striatum, der präfrontale Kortex (PFC), die Amygdala und dopaminerge Areale im Mittelhirn [130]. Die Erkenntnisse neuronaler Zusammenhänge im Rahmen der Belohnungsforschung gehen auf zahlreiche Läsions- und Pharmakologische Studien an Säugetieren zurück und legen nahe, dass die Verarbeitung einer Belohnung aus einzelnen Teilkomponenten in verschiedenen Hirnarealen besteht. Besonders Veränderungen in der Aktivität dopaminerger Neurone im Mesenzephalon und in Folge veränderte Dopaminrezeptorverfügbarkeiten im Nucleus Accumbens stehen in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Belohnungslernen [129]. Der Neurotransmitter Dopamin wurde lange Zeit als einziger stimulusvermittelnder Neurotransmitter angesehen. Läsionsstudien im letzten Jahrzehnt zeigten jedoch, dass auch Glutamatveränderungen einen Einfluss auf das Dopaminsignal und belohnungsassoziiertes Verhalten haben.

Seit der Einführung bildgebender Methoden wie der funktionellen Magnetresonanztomographie, der Positron-Emissions-Tomographie und der Magnetresonanzspektroskopie können beim Menschen in vivo Untersuchungen stattfinden, die immer deutlicher machen, dass die genannten Re-

gionen hochkomplex miteinander verbunden sind und als verflochtenes Netzwerk in zum Teil mehrmals durchlaufenden Neuronenschleifen bis zur Handlungsausführung zu betrachten sind.

### 2.1.1 Verhaltensbiologische Grundlagen

Eine Belohnung kann jedes Objekt oder Ereignis sein, das ein Annäherungsverhalten und eine Konsumtion zur Folge hat und welches ein Lernen dieses Verhaltens induziert. Eine Belohnung ist das Ergebnis einer Entscheidung. Meistens sind belohnende Reize mit dem Gefühl der Freude (Pleasure) assoziiert. Doch genauso wie belohnende Reize die Wahrscheinlichkeit ein bestimmtes Verhalten zu wiederholen erhöhen, induzieren bestrafende, unangenehme Reize ein vermeidendes Verhalten. Belohnung und Bestrafung sind folglich Gegenspieler in der Bewertung eines Reizes und werden zum Teil in den gleichen Hirnstrukturen generiert oder unterdrückt [130].

Es gibt primäre, instinktiv vorhandene Reize, die der Fortpflanzung und dem Überleben dienen [117]. Primäre Belohnungsreize sind Wasser, Nahrung und sexuelle oder soziale Stimuli [8; 5]. Auch abhängigkeitsmachende Drogen agieren ähnlich den primären Belohnungsreizen und benutzen gleiche Aktivitätsmuster wie primäre Stimuli [19].

Es können aber auch zahlreiche andere Reize über Lernvorgänge belohnende Qualitäten erlangen. Durch belohnungsorientiertes Lernen können über die Assoziation eines reizarmen Stimulus (sekundärer Reiz) mit dem Belohnungsreiz (primärer Reiz), bekannt als Pavlovsche Konditionierung, zuvor neutrale Stimuli belohnende Qualitäten erlangen. Auch über die Assoziation einer ganzen Handlungskette mit dem Belohnungsreiz (operante Konditionierung) kann eine belohnende Handlung entstehen. Es erfolgt nach einer Konditionierung dieselbe Verhaltensreaktion auf den Belohnungsprädiktor wie auf den primären Belohnungsreiz.

Der Mensch hingegen kann auch abstrakte und kognitive Merkmale als soziale Belohnungsfreude einsetzen. Im täglichen Leben können monetäre, artistische, musikalische, altruistische und transzendente Freuden, die erst durch lernabhängige Vorgänge entstehen, Belohnungen darstellen [91].

Die Verhaltensantwort auf einen belohnenden Reiz resultiert aus der *Motivation* des Individuums. Diese stellt den Ausgangszustand dar, ob ein Individuum überhaupt reagiert und mit welcher Intensität. Dazu werden Informationen aus der Umwelt, gemachte Erfahrungen in der Vergangenheit und individuellen Faktoren in die Entscheidung zur Handlung miteinbezogen. Eine Handlungsentscheidung kann sowohl in einem Bruchteil von Sekunden als unbewußte Aktion,

als auch auf Basis bewusster Abwägungen gefällt werden. Die einzelnen neuronalen Komponenten beziehen das Gedächtnis, homöostatische Verhältnisse, motorische und Belohnungsareale mit ein.

### 2.1.2 Neurobiologische Grundlagen

Um eine Belohnung zu erlangen muss ein zielgerichtetes (goal-directed behavior) Handeln, welches die Vermeidung einer Bestrafung bewirkt, ausgeübt werden. Dazu müssen Stimuli in potentiell belohnend oder bestrafend eingeteilt werden, damit Vorhersagen für das zeitliche und räumliche Eintreffen von belohnenden Reizen getroffen werden können und somit die Basis für situationsgerechte Verhaltensentscheidungen gefunden werden.

Die neurobiologische Bildgebung hat es ermöglicht die Verarbeitung eines Belohnungsreizes in all seinen zeitlichen Schritten mit Antizipation, Handlung und Outcome unter den Bedingungen des Lernens, der Vorlieben und des Verlangens [13] teilweise neuroanatomisch zu lokalisieren und bestimmten Neuronenverbänden zuzuordnen.

Während die Antizipation und Prädiktion als neuronale Aktivität bei Ankündigung einer Belohnung sehr gut mit Nahrungs- oder Gewinnspiel-Paradigmen untersucht ist [86; 113], ist der Erhalt und die Konsumtion einer Belohnung ausführlich für primäre Stimuli untersucht worden [121]. Versuche, Einflussfaktoren auf das Belohnungsverhalten wie Sättigungsgrad oder Vorlieben, zu untersuchen, sind bislang vorwiegend Gegenstand tierexperimenteller Forschung [13]. Indes sind Experimente mit Entscheidungen zwischen zwei oder mehreren Stimuli Folge komplexer Hirnleistungen, die zum Teil in sozial- und wirtschaftswissenschaftlichen Studien untersucht wurden [120].

#### *2.1.2.1 Neuroanatomische und -physiologische Korrelate*

So wie das belohnungsorientierte, zielgerichtete Verhalten in Einzelschritte aufgeteilt wird, kann man nach derzeitigem Kenntnisstand auch die Verarbeitung der Stimuli einzelnen Hirnstrukturen zuweisen. Während die Prädiktion einer Belohnung subkortikalen Strukturen wie dem Nucleus Accumbens zugeschrieben wird [85], werden vermutlich in präfrontalen Kortexarealen aus subkortikalen Strukturen eingehende Stör- und Einflussgrößen evaluiert [88; 158]. Es gehen dort Informationen aus dem Gedächtnisassoziierten Hippokampus, dem bei Aufmerksamkeitsaufgaben aktivierten Anterioren Gyrus Cinguli und der Amygdala, einer bei emotionalen Prozessen beteiligten Struktur, ein.

Die funktionelle Aufteilung des Belohnungslernens mit Zuordnung zu anatomisch abgrenzbaren Hirnregionen ist eine didaktische und dem aktuellen Forschungsstand angelehnte. Die genannten Hirnstrukturen, die Teil eines komplexen Netzwerks sind, zeigen beim Ablauf eines belohnenden Lernvorgangs gut replizierbare Aktivitäten.

### **Ventrales Striatum/ Nucleus accumbens (reward prediction)**

Das Ventrale Striatum (VS) spielt eine bedeutende Rolle bei der Belohnungsverarbeitung und Prozessierung verhaltensrelevanter salienter Stimuli [31]. Es ist wesentlicher Bestandteil des mesolimbischen Dopaminsystems und erhält Afferenzen von mesenzephalen Dopaminneuronen. Das VS hat Verbindungen zum Thalamus und Hirnstammregionen (Substantia nigra, ventral tegmentales Areal), zu Kortexarealen (OFC), zur Amygdala [57] und zum Hippokampus. Eine zum VS gehörende, dopaminerge Struktur ist der Nucleus Accumbens (NAc), der in Kern (*core*) und Mantel (*shell*) eingeteilt wird und Verbindungen zu den oben genannten Arealen aufweist. Der NAc wird häufig synonym für das Ventrale Striatum genannt und umgekehrt.

In tierexperimentellen Studien bewirkte sowohl eine elektrische Stimulation des VS oder die Verabreichung von Dopaminrezeptoragonisten im VS eine starke Belohnungsreaktion [53]. Eine Assoziation zwischen der anatomischen Struktur, dem Neurotransmitter Dopamin und Belohnungsverhalten konnte auch beim Menschen als Dopaminausschüttung im Striatum bei Belohnungsaufgaben in der Positronen-Emissionstomographie (PET) dargestellt werden [166].

Bildgebende Studien erschlossen weiterhin, dass nicht nur der Erhalt einer Belohnung, sondern auch eine Belohnung ankündigende Stimuli (*reward predicting stimuli*) eine Aktivität des NAc provozieren [86]. Doch nicht nur belohnende Reize aktivieren den striatalen Belohnungskreislauf, sondern auch aversive Reize, Schmerz und die Anteilnahme an solchem [12]. Stimuli ohne belohnende Komponente, aber mit unerwarteten, neuen Reizen, auf die eine Reaktion erfolgen musste, lösten in Experimenten ebenfalls eine Aktivierung im NAc aus [166]. Diese Ergebnisse geben Anlass zur Vermutung, dass das Ventrale Striatum auch verantwortlich für neue Informationen ist und vor allem die Saliency eines Stimulus abbildet.

Da vorallem operante und somit handlungsaktive Belohnungsaufgaben zur Nucleus Accumbens Aktivierung führen [123], könnte man schlussfolgern, dass der NAc für eine Verhaltensoptimierung zur Detektion von Belohnungen verantwortlich ist. Einige Forscher legen nahe, dass eher eine Abweichung einer erwarteten Belohnung eine NAc-Aktivierung hervorruft. Höchste Akti-

vierungen wurden zum Zeitpunkt einer erwarteten, nicht pünktlich eingetroffenen Belohnung gefunden, so dass der NAc als Ort der Errechnung des *Prediction-Errors* gilt [116].

## **Der Präfrontale Kortex**

Der Präfrontale Kortex (PFC) spielt eine wichtige Rolle bei zielgerichtetem (goal-directed behavior) Verhalten, in dem dieser das motivationale Bestreben mit einem vorhandenen oder zukünftigen Outcome abgleicht und die Valenz belohnender Stimuli kodiert [158].

Der PFC kann in einige Substrukturen, den Orbitofrontalen Kortex (OFC), den Medial präfrontalen (MPFC) und den Dorsolateralen (DLPFC) präfrontalen Kortex, unterteilt werden, denen während einer Belohnungsaufgabe unterschiedliche Bedeutung zukommt.

Der OFC befindet sich auf der Oberfläche der Orbita im Frontallappen. Er erhält direkten Input sowohl von primären Geschmacks- und Olfaktorischen Kortexarealen, als auch von sekundär visuellen und somatosensorischen Arealen [121]. Motorische und limbische Efferenzen führen unter anderem zum Striatum, Thalamus und der Amygdala. Tierversuche lassen vermuten, dass im OFC der Belohnungswert abgebildet wird, da OFC-Neurone auf verschiedene Geschmäcker in Abhängigkeit zur Sättigung reagieren [112]. Die Neurone des orbitofrontalen Kortex diskriminieren ungeachtet von zeitlichen und visuellen Eigenschaften der vorausberechneten Belohnung zwischen verschiedenen Reizen. Diese Unterscheidung reflektiert womöglich die relative Präferenz und nicht die physikalischen Eigenschaften der Belohnung. Daher vermutet man, dass der OFC eine Instanz ist, die eine zur Belohnung geführte Handlung motivational bewertet [54].

In Primatenversuchen konnte ausserdem gezeigt werden, dass zwischen der Präsentation eines Belohnungsmerkmals und der Verabreichung der Belohnung die Aktivität im OFC ansteigt (*reward expectancy*) und dass bei belohnungsvoraussagenden Signalen (*reward-predicting signals*), während der Erwartung und nach Erhalt der Belohnung eine starke orbitofrontale Aktivität stattfindet [158].

In funktionellen MRT-Studien am Menschen konnte eine PFC-Aktivität nur bei Konditionen, die sowohl Annäherungsverhalten (*approach behavior*), als auch inhibierendes Antwortverhalten (*response inhibition*) voraussetzten, nachgewiesen werden. Es konnte in medialen Anteilen, dem MPFC, während belohnenden Annäherungsverhaltens eine Aktivierung und in dorsalen Anteilen, dem DLPFC, Aktivierungen während bestrafender Aktionen nachgewiesen werden [33]. Jüngere

fMRT-Studien geben Hinweise, dass bei abgestuften Gewinnbeträgen besonders der Erhalt (*outcome*) und die Größe (*magnitude*) des Gewinns/Belohnung im PFC dargestellt wird [113; 86]. Während die Höhe eines Gewinns mehr Bedeutung für den Empfänger hat und größere Handlungsanstrengungen zur Folge hat, führt auch der individuelle Geschmack zu orbitofrontaler Neuronenaktivität [94].

### **Anteriorer Gyrus Cinguli (ACC)**

Der frontomediale Kortex schließt den anterioren Gyrus Cinguli mit ein. Es handelt sich am ehesten um das periallokortikale Feld 32 nach Brodmann und Areale 8, 9 und 10. Der posteriore frontomediale Kortex, Brodmann Areal 8, ist in die Verarbeitung von konkurrierenden Antwortverhalten involviert, während anliegende Areale Informationen der Fehlerverarbeitung und frontomediale Anteile die Überwachung der Umwelt verarbeiten [59]. Enge Verbindungen finden sich zu subkortikalen Hirnregionen wie dem Nucleus accumbens und der VTA [157]. Vorallem bei Aufgaben, bei denen Probanden einem hohen Grad der Unsicherheit ausgeliefert sind und zum Beispiel Vorhersagen über das Wetter machen sollen, korrelieren positiv mit der Aktivität im Areal 8.

### **Amygdala (reinforcer intensity)**

Die Amygdala ist als ein Bestandteil des limbischen Systems eine hochdifferenzierte Region neben dem Temporallappen. Obwohl seit langem bekannt ist, dass die Amygdala in appetitive Prozesse von Tieren verwickelt ist, wirft sie aufgrund ihrer heterogenen Struktur und Funktion viele Fragen auf. Bislang wurde eine Aktivität der Amygdala vor allem bei aversiven Stimuli und Angstassoziierten Paradigmen aufgezeigt [57]. In bildgebenden Studien konnte ein Zusammenhang der Amygdala mit belohnungsverarbeitenden Prozessen aufgezeigt und die ausschließliche Aktivierung bei aversiven Stimuli in Frage gestellt werden [11]. Die Rekrutierung der Amygdala bei angenehmen, positiv besetzten Stimuli wurde wiederholt untersucht [6; 63]. Bildgebungsstudien belegen, dass die menschliche Amygdala die emotionale Salience von Gesichtern und die Intensität salienter Stimuli verarbeitet. Auch bei monetären Belohnungsaufgaben im fMRT wurde eine Aktivität in der dorsalen Amygdala ähnlich der im Nucleus Accumbens bei der Antizipation der Belohnung gefunden und mit der Gewinnhöhe assoziiert [70].



## Hippokampus

Der Hippokampus ist nicht im eigentlichen Sinne Teil des neuronalen Verarbeitungssystems von Belohnungen, hat aber zahlreiche Verbindungen zu den oben genannten Strukturen, zu sensorischen und assoziativen Kortexarealen und ist bei der Evaluation eines Belohnungsstimulus mit dem Abgleich, ob es sich um einen neuen oder bekannten Stimulus handelt, beteiligt. Er vermittelt in erster Linie Inhalte des assoziativen, episodischen Gedächtnis und erkennt und enkodiert neue Stimuli in das explizite Gedächtnis [118]. Um Neues in der Umwelt erkennen zu können muss ein permanenter Abgleich mit eingehenden sensorischen Informationen und bereits gespeicherten Inhalten erfolgen.

Der Hippokampus steht in enger Verbindung zum NAc über teils glutamaterge Neurone. Man geht davon aus, dass ein vom HCC als neu detektierter belohnender Stimulus vom NAc aufgefangen und bei Wiederholung über Rückprojektionen in den HCC mittels LTP ins Langzeitgedächtnis überführt werden kann [103].

## 2.2 Dopamin und Belohnungsverarbeitung

Mehr als 30 Jahre psychopharmakologischer Forschung haben zeigen können, dass Dopamin der entscheidende Neurotransmitter bei Bewegungen, zielgerichtetem Verhalten, Kognition, Aufmerksamkeit und Belohnungsverarbeitung ist. Dysfunktionale Dopamintransmission konnte mit einigen neurologisch-psychiatrischen Krankheitsbildern wie der Schizophrenie und Psychosen, Suchterkrankungen und Bewegungsstörungen wie dem Morbus Parkinson in Verbindung gebracht werden. Der Dopaminrezeptor gilt sowohl für Agonisten, als auch Antagonisten als Dreh- und Angelpunkt in der Psychopharmakologischen Therapie dieser Erkrankungen. Nach vielen Revisionen gilt heute, dass Dopamin zwischen allen appetitiven Stimuli, besonders durch neue und unvorhersagbare Belohnungen ausgeschüttet wird. Dies hat zu der bis heute gültigen Schlussfolgerung geführt, dass Dopamintransmission in bestimmten Hirnstrukturen als Signal für die Detektion und Prädiktion einer Belohnung dient.

### 2.2.1 Das Dopaminsystem

Dopamin (DA) ist ein weitverbreiteter Neurotransmitter im Zentralen Nervensystem. Er wird aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert und wird durch zwei Klassen von Dopaminrezeptoren sowohl exzitatorische, als auch inhibitorische Signale vermittelt. Die meisten dopaminergen Neurone sind im ventroanterioren Mesencephalon, in der Substantia nigra (SN) und im ventral tegmental Areal (VTA) lokalisiert. Die höchste Dichte an Dopaminrezeptoren hingegen befindet sich in den Basalganglien und dort besonders im Striatum, das sich aus Nucleus Caudatum und Putamen zusammensetzt. Aber auch in kortikofrontalen Arealen sind Dopaminrezeptoren in unterschiedlicher Rezeptorklassenverteilung vertreten. Eine Einteilung der anatomischen Strukturen auf Ebene der Funktion und Projektion kann in drei Systeme erfolgen, das nigrostriatale, mesolimbische und mesokortikale Dopaminsystem [163].

#### 2.2.1.1 Nigrostriatales Dopaminsystem

Die Verbindungen zwischen der VTA und SN und dem dorsalen Striatum dienen der motorischen Kontrolle und deren Modulierung von initiativen und exekutiven Bewegungsabläufen. Dopaminergem Input auf striatale Interneurone ist zudem ein wichtiger Modulator der striatalen Funktionen [17]. Bei Störungen in diesem System stehen vor allem Bewegungsstörungen wie der Morbus Parkinson und Chorea Huntington im Vordergrund.

### 2.2.1.2 Mesolimbisches Dopaminsystem

Die mesenzephalen Projektionen von der Ventralen Area Tegmentalis/VTA in das Ventrale Striatum (VS), den Nucleus Accumbens (NAc), Hippokampus und in septale Areale sind besonders in Anpassungen von Verhaltensantworten und Lernprozessen involviert. Bei belohnungsprädiktiven und belohnenden Stimuli feuern dopaminerge Ursprungsneurone in der VTA und vermitteln an subkortikale Regionen die Freisetzung von Dopamin [128]. Dopamin wird im NAc bei der Ankündigung primärer und assoziierter Belohnungen und aversiver Reize freigesetzt. Auch werden belohnende Effekte abhängigkeitsmachender Drogen von mesolimbischen dopaminergen Neuronen vermittelt [164]. Die Projektionen in den Hippokampus konnten mit Lernprozessen in Verbindung gebracht werden und im Tiermodell in vivo dopaminerg moduliert werden [101]. Ebenso stellen Langzeitdepression und -potentierung (LTD/LTP) im mesolimbischen System Ergebnisse modulierender Wirkung des Dopamins dar, die zu belohnungsmotiviertem Lernen, Gedächtnis und Suchtverhalten befähigen [150; 75].

LTP und LTD dienen, via intrazellulärer Veränderung von Transkriptionsfaktoren durch häufiges, zeitnahes Eintreffen von neuronalen Signalen am Glutamat(NMDA)-Rezeptor, einer Verstärkung oder Unterdrückung von Neuronenkontakten.

### 2.2.1.3 Mesokortikales Dopaminsystem

Dieses System umfasst Verbindungen von der VTA zu kortikalen Arealen, vor allem zu prä-frontalen Kortexarealen [161]. Die Dopaminneurone bilden Synapsen mit glutamatergen Pyramidenzellen im Präfrontalen Kortex und mit GABAergen kortikalen Interneuronen. Der Haupteffekt des dopaminergen Inputs ist eine Inhibition der frontalen Kortexneurone, entweder direkt oder über inhibitorische Interneurone. Das mesokortikale System ist in Prozesse des Arbeitsgedächtnis, höherer exekutiver Funktionen wie Planen und Aufgabenwechsel (task switching), Aufmerksamkeit erfordernde Aufgaben, zielgerichtetes Verhalten und Lernaufgaben involviert.

Für die Belohnungsprozessierung sind mesokortikales und mesolimbische Dopaminsystem reziprok miteinander verbunden. So führt zum Beispiel ein erhöhtes präfrontales Dopamin zu verminderter Dopaminausschüttung im NAc und umgekehrt [98].

### 2.2.1.4 Rezeptortypen

Die Dopaminrezeptoren gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und lassen sich in zwei Klassen, die exzitatorischen D1- (D1, D5) und die inhibierenden D2- Rezeptoren

(D2, D3, D4) einteilen. Die anatomische Verteilung der Rezeptorklassen ist regional verschieden. Im Kortex finden sich überwiegend D1-Rezeptoren, während in den subkortikalen Strukturen eine höhere Dichte an D2-Rezeptoren zu finden ist [137].

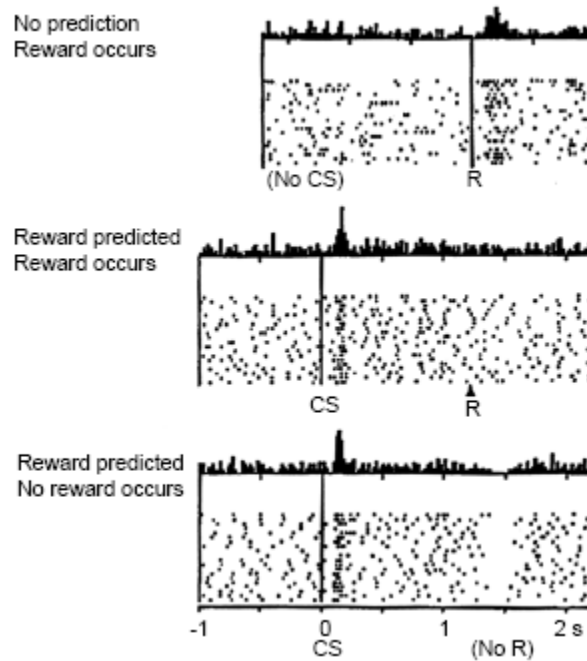
### 2.2.2 Dopaminneurone und ihre Rolle im Belohnungssystem

Mittels Einzelzelleableitung bei Primaten und dem Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie beim Menschen konnte bei belohnungsassoziierten Lernvorgängen eine dopaminerg vermittelte Signaltransduktion in mesenzephalen und subkortikalen Regionen nachgewiesen werden. Die Manipulation von Dopaminkonzentrationen mittels pharmakologischer Agonisten und Antagonisten, ergeben zum Teil Symptome, die bestimmten psychiatrischen Krankheitsbildern zugeordnet werden können. Einige Krankheiten weisen eine Beeinträchtigung von Komponenten des Belohnungslernens auf, was zu der Annahme führt, dass eine gestörte Dopamintransmission sowohl Belohnungslernvorgänge beeinträchtigt, als auch psychische Erkrankungen beeinflusst.

#### 2.2.2.1 Tierexperimentelle Erkenntnisse

Läsionsstudien zeigten, dass die selektive Ausschaltung von Dopaminsträngen Nahrungs- und Trinkdefizite hervorrufen [153]. Elektrische Selbststimulation mit implantierten Elektroden in den dopaminergen Ursprungsneuronen in VTA/SN ergab eine Aktivierung in subkortikalen Hirnstrukturen, die am Belohnungssystem beteiligt sind [53].

Versuche mit Einzelzelleableitungen in dopaminergen Arealen bei Primaten erbrachten schließlich den Beweis, dass mesenzephalale Dopaminneurone uniform von unerwarteten, appetitiven Stimuli wie Wasser- und Nahrungsbelohnungen und konditionierten belohnungsvorhersagenden Stimuli aktiviert werden [133]. Während einer Konditionierungsaufgabe wird das Dopaminsignal, welches zunächst nur bei Erhalt einer Belohnung auftritt, nach wiederholtem Eintreffen nur noch vom Belohnung ankündigenden Stimulus generiert (s. **Abbildung 1**). Bleibt aber wiederholt die Belohnung aus, führt ein Störsignal mittels Unterdrückung der Dopaminaktivität zum Zeitpunkt der erwarteten Antwort zur Auslöschung des konditionierten Reizes. Ebenso führen voll vorhersehbare Belohnungen zu einer verminderter Dopaminaktivität.



**Abbildung 1: Dopaminsignal einzelner DA-Neurone beim belohnenden Lernvorgang**

Die **Abbildung 1** zeigt oben feuernde Dopaminneurone als Antwort auf einen unvorhergesehen Belohnungsreiz (R), in der Mitte feuernde Dopaminneurone als Antwort auf einen konditionierten Stimulus (CS), der eine Belohnung vorhersagt, ohne auf den primären Reiz mit Feuern zu reagieren, und unten Unterdrückung der Dopaminaktivität zum Zeitpunkt des Nichteintreffens einer vorhergesagten Belohnung [128].

Die striatale Dopaminausschüttung folgt zwei zeitlich unterschiedlichen Modi, einem „phasischen“ und einem „tonischen“ Modus [128]. Die phasische DA-Transmission dient einer schnellen, behavioral relevanten Aktivierung des Dopaminsystem, die wir beim Belohnungslernen im NAc sehen. Die tonische DA-Transmission stellt eine Art Hintergrundaktivität dar, deren Abweichung ein Störsignal bewirkt, zum Beispiel beim wiederholten Ausbleiben von Belohnungen [160].

Die phasische Dopaminaktivität [129] weist ein Signal mit einer hohen Amplitude auf, während derer DA-Konzentrationen intra- und perisynaptische Dopaminrezeptoren erreichen können [160]. Zur Beendigung eines Dopaminsignals findet sich ein Dopamintransporter (DAT1) zur Wiederaufnahme in die Präsynapse sowie ein intrazelluläres Enzym, die Catechol-O-Methyltransferase (COMT). COMT-Genvarianten wurden unter anderem mit Erkrankungen mit kognitiven Dysfunktionen wie der Schizophrenie assoziiert [47].

### 2.2.2.2 Erkenntnisse aus Bildgebungsstudien

#### **Positronen-Emissions-Tomographie**

Erhöhte DA-Transmission führen in der PET zu einer reduzierten Bindung mit einem radioaktiv markiertem D2-Liganden im Striatum [97] und umgekehrt. Neben zahlreichen Studien zu den Wirkorten von Missbrauchsdrogen, gibt es Untersuchungen am Menschen, die während belohnender behavioraler Aufgaben in Form von Videospiele [91] oder einfachen Reaktionsaufgaben deutliche DA-Erhöhungen im ventralen Striatum zeigen. Passive monetäre Belohnungsaufgaben zeigten in PET-Studien eine signifikante DA-Reduktion [62; 166]. Dies legt die Vermutung nahe, dass robuste DA-Ausschüttung während einer Belohnungsaufgabe vermutlich von einem Grad des aktiven Verhaltensengagements abhängt.

#### **Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, in dem ein direkter Dopaminnachweis nicht möglich ist. Es werden veränderte Oxygenierungsgrade im Blut in ausgewählten Regionen über eine bestimmte Zeit gemessen, die über den erhöhten Sauerstoffbedarf Auskunft über Neuronenaktivität geben. In Kenntnis der Transmitterverteilung in den jeweiligen Hirnregionen aus Tier- und Postmortem-Studien können somit indirekt Aussagen zu Dopaminaktivitäten getroffen werden.

Wie im Belohnungskapitel erwähnt, wurden Blutoxygenierungsänderungen in dopaminergen Regionen bei belohnungsassoziierten Aufgaben, Novelty und salienten behavioralen Aufgaben detektiert. Die Kombination aus direkten Dopamin Messmethoden mit der fMRT ist beim Menschen bislang noch weitgehend unerforscht. Studien an Ratten haben indes einen Zusammenhang einer erhöhten DA-Feuerrate in Einzelzelleableitungen mit dem BOLD-Kontrast im NAc und MPFC gezeigt [25]. Erste Studien beim Menschen, die PET und fMRT kombinierten, zeigen, dass striatale BOLD-Signale während Belohnungsantizipation einer aktiven monetären Aufgabe mit in der PET detektierten striatalen DA-Freisetzung positiv korrelieren [124].

## 2.3 Glutamat und seine Interaktion mit Dopamin

Wegen seiner hochkomplexen Rezeptorzusammensetzung, seiner Konzentrationsverteilung und seines ubiquitären Vorkommens im Gehirn ist Glutamat in seiner Funktion einer der am wenigsten verstandenen Neurotransmitter. Glutamatdysfunktionen konnten mit einigen psychiatrischen und neurologischen Krankheitsbildern wie dem Morbus Alzheimer, der Depression und der Schizophrenie assoziiert werden und spielen vermutlich bei Lern-, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsrelevanten Vorgängen eine wichtige Rolle. Therapieerfolge mit Glutamatantagonisten (Amantadin, Riluzol) bei degenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer Erkrankung und dem Morbus Parkinson [28] zeigen den Einfluss von Glutamat auf kognitive, mnestiche und motorische Funktionen. Glutamat ist durch die Entdeckung von Lernvorgängen auf zellulärer Ebene via LTP und LDP ein entscheidender Baustein bei allen Lernprozessen [82]. Glutamat wird in der Belohnungsforschung als Modulator von dopaminergen Signalen diskutiert.

Neuroanatomische Hinweise, als auch pharmakologische Interaktion haben die Annahme einer sich gegenseitig regulierenden Dopamin-Glutamat Modulation in lernspezifischen Prozessen bestärkt. So können Veränderungen in einem der Transmittersysteme zu ähnlichen klinischen Krankheitsbildern und nachweisbaren Veränderungen im jeweils anderen System führen.

### 2.3.1 Der Neurotransmitter Glutamat

Als chemischer Botenstoff im Gehirn vermittelt Glutamat als wichtigster exzitatorischer Neurotransmitter zwischen Nervenzellen. Glutamat ist in allen Hirnstrukturen in verschiedener Dichte vorhanden, sowohl in lokalen Schaltkreisen, als auch in Projektionsneuronen. Hervorzuhebende Projektionsneurone sind: vom Kortex in subkortikale Areale (Hippokampus, Amygdala, Basalganglien) projizierende Neurone, kortikokortikale Projektionen, thalamokortikale Projektionen und alle Afferenzen und Efferenzen des Zerebellums. Da Glutamat ein Zwischenprodukt im Zitratzyklus und ebenso im Harnstoffzyklus ist, kommt Glutamat ubiquitär im Organismus vor, jedoch mit einer auffallend hohen Konzentration im ZNS. Glutamat wird in seiner Speicherform Glutamin in Gliazellen gebildet und über spezifische Glutamintransporter in die Zielneurone transportiert [41].

Die extrasynaptischen Glutamatkonzentrationen unterliegen einer strengen Regulation, da Glutamat in erhöhten Konzentrationen eine neurotoxische Wirkung bis hin zur Apoptose hat [41]. Die-

se spielt bei der Pathogenese der Alzheimer Erkrankung eine wesentliche Rolle. Ein Regulationsmechanismus der extrasynaptischen Glutamatkonzentration ist die präsynaptische Ausbildung ATP-betriebener Glutamattransporter (excitatory amino acid transporter, EAAT 1-5), die im gesunden Gehirn eine Glutamatkonzentrationsdifferenz von  $10^4$  mM aufrecht erhalten [81].

### **Glutamatrezeptortypen und deren Bedeutung für Lern- und Gedächtnisprozesse**

Die Besonderheit des exzitatorischen Glutamats liegt in seinem postsynaptischen Rezeptor, der mit 3 ionotropen und 3 metabotropen Rezeptorklassen eine immense Varietät an zellulären Effekten bietet. Die ligandengesteuerten ionotropen Rezeptoren werden nach ihren spezifischen Agonisten benannt: NMDA (N-Methyl-D-Aspartat), AMPA ( $\alpha$ -amino 3-hydroxy 5 methyl isoxazol propionic acid) und Kainat-Rezeptoren. Die drei metabotropen Glutamatrezeptorklassen weisen ebenfalls zahlreiche Unterklassen auf.

Ein besonderer Rezeptor ist der glutamaterge NMDA-Rezeptor, der auf zellulärer Ebene Lernprozesse widerspiegelt. Das Phänomen synaptischer Verstärkung wurde Anfang der 70er Jahre entdeckt [15]. Eine starke präsynaptische Aktivität in Form von hochrepetitiver Reizung oder gleichzeitig eintreffender konvergierender Afferenzen bewirken am NMDA-Rezeptor eine langanhaltende Verstärkung mittels Calciumvermittelter intrazellulärer Vorgänge in der Postsynapse, welches auf lange Sicht zu einer verstärkten Reizweiterleitung bei gleichgroßem Ursprungsreiz führt. Dieses als Langzeitpotenzierung (LTP) bekannte Phänomen dient dem Überführen von wiederkehrenden Verhaltens- oder Reizgehalten in Gedächtnisvorgänge auf zellulärer Ebene [82].

Der NMDA-Rezeptor ist ein Liganden- und spannungsgesteuerter Ionenkanal für Calcium und Natrium. Er generiert eine langsame Depolarisation der postsynaptischen Membran und ist in der Lage Calmodulin-abhängige Proteinkinasen zu aktivieren, die über intrazelluläre Phosphorylierungen eine Veränderung von Transkriptionsfaktoren bewirken. Der NMDA-Rezeptor hat einen komplexen Aufbau, der von obligaten Kofaktoren und spannungsabhängig in seiner Ionenkanaldurchlässigkeit reguliert wird. Vier Transmembranuntereinheiten ermöglichen unterschiedliche Bindungsaffinitäten für Glutamat und seine Kofaktoren Glycin, Magnesium und Zink. Es sind folglich zwei wesentliche Bedingungen zur Entstehung eines Aktionspotential am NMDA-Rezeptor erforderlich:

1. eine depolarisierte postsynaptische Membran und
2. die Anwesenheit von Kofaktoren.



### 2.3.2 Glutamat und seine Rolle im Belohnungssystem

Es gibt eine Reihe von Hinweisen, die nahe legen, dass Glutamat anatomisch und funktionell bei Belohnungslernprozessen Einfluss nimmt. Der Nucleus Accumbens als Zentrum motivationaler Verarbeitung von belohnenden Reizen erhält neben seinen dopaminergen Afferenzen aus der VTA, glutamaterge Afferenzen aus dem basolateralen Kern der Amygdala, dem ventralen Hippokampus, dem MPFC/ACC und dem Nucleus paraventricularis thalamus [58].

Da Glutamat wegen seiner ubiquitären Verteilung im ZNS ein schwer detektierbarer und dynamisch in vivo nicht erfassbarer Neurotransmitter ist, sind es vor allem Rückschlüsse aus pharmakologischen Studien und veränderte Glutamatkonzentration in belohnungsrelevanten Hirnstrukturen bei Erkrankungen mit gestörtem Lernverhalten, die Glutamat als Einflussgröße im Belohnungssystem vermuten lassen.

Die Schizophrenie zum Beispiel ist eine Erkrankung, die eine starke Beeinträchtigung in der Verarbeitung von belohnenden Stimuli aufweist [78], striatale D2- und präfrontale D1-Dysfunktionen vereint und defizitäre Glutamatkonzentrationen im ACC und Hippokampus zeigt [1].

### 2.3.3 Interaktionen zwischen Glutamat und Dopamin

Die Theorie des „one neuron - one neurotransmitter“ in dem Sinne, dass jedes Neuron nur durch einen Transmitter aktiviert und inhibiert werden kann, ist längst verlassen worden. Heute ist weitläufig akzeptiert, dass ein Neuronensignal durch mehrere Transmitter induziert werden kann. Sowohl im synaptischen Spalt, als auch über Projektionen in andere Neuronenverbände finden modulierende Interaktionen zwischen Neurotransmittern statt.

#### *2.3.3.1 Neuroanatomische und Elektrophysiologische Hinweise*

Sesack und Kollegen [139] bringen in ihrem Review zur Dopamin-Glutamat Kotransmission die anatomischen Verbindungen zwischen Glutamat und Dopamin auf folgende Punkte zusammen:

1. Dopamin reguliert die Aktivität glutamaterger Neurone im Kortex. Besonders im PFC gibt es eindeutige Hinweise auf eine direkt synaptische inhibitorische Wirkung und über GABAerge Neurone vermittelte exzitatorisch wirkende Regulation glutamaterger Pyramidenzellen.

2. Glutamaterge Afferenzen regulieren in der VTA Zellaktivitäten. Die Aktivierung von Glutamatafferenzen und die Infusion von GLU-Rezeptoragonisten in die VTA erzeugen erhöhte Dopaminausschüttungen in vivo [77].

3. Eine Interaktion der beiden Neurotransmitter tritt in Zielregionen wie z. B. dem Striatum via konvergierender synaptischer oder extrasynaptischer Regulation durch andere Neurone auf.

Die im Belohnungsteil besprochenen dopaminergen Hirnareale wie die VTA, der NAc und der PFC zeigen in neuroanatomischen und elektrophysiologischen Studien eine glutamaterge Modulation [140]. Als Voraussetzung finden sich Synapsenverbände in enger Nachbarschaft, sowie glutamaterg-dopaminerg konvergierende Afferenzen an den selben Synapsen. Die VTA erhält glutamaterg vermittelte exzitatorische Afferenzen aus dem präfrontalen Kortex, aus Kerngebieten der Stria terminalis, und von Kernen des laterodorsalen und pedunculopontinen Tegmentums. Die mesenzephalen Dopaminneurone bilden in Ratten und Affen Glutamatsynapsen aus, deren Ursprünge aus dem PFC stammen [115]. Auch im PFC wurden in der Nähe von dendritischen Ausläufern glutamaterger Pyramidenzellen dopaminerge Axone bei Primaten gefunden [93]. Diese Tatsache unterstützt die Hypothese eines modulierenden Dopamin Inputs im Kortex. Im Striatum hingegen finden sich keine direkten synaptischen Verbindungen zwischen Dopamin- und Glutamatneuronen. Es wurden jedoch an GABAergen Neuronen konvergierende glutamaterge und dopaminerge Afferenzen beobachtet [151; 140]. GABAerge Neurone machen 90% der Neuronenpopulation im Striatum aus. Man geht davon aus, dass im Nucleus Accumbens eine GABAerg vermittelte indirekte Dopamin-Glutamat Interaktion stattfindet [138].

### *2.3.3.2 Pharmakologische Hinweise*

Mittels pharmakologisch-behavioral kombinierten Methoden ist es gelungen funktionelle Zusammenhänge zwischen Glutamat und Dopamin herzustellen. Künstlich induzierte übermäßige Dopaminausschüttungen zeigten im Verhalten von Knockout-Mäusen eine verlängerte lokomotorische Hyperaktivität, Hyperphagie, aber auch bessere und schnellere Leistungen in Belohnungsaufgaben. NMDA-Rezeptorantagonisten konnten diese Hyperaktivität zusätzlich steigern [46], während NMDA-Agonisten dieses Verhalten supprimierten. Beim Menschen stammen viele Erkenntnisse der GLU-DA Interaktion aus Studien mit schizophrenen Patienten, da es sich um eine chronische Erkrankung mit vermutlich chronischen Transmitterdysfunktionen handelt, deren therapeutische Behandlung bislang aus DA-antagonisierenden Medikamenten besteht. Am Beispiel der Schizophrenie soll die Entwicklung eines Hypothesenmodells beschrieben werden, wel-

ches auch ein besseres Verständnis für die Belohnungsverarbeitung beim gesunden Menschen bringt.

Lange Zeit wurde ein ausschliesslich gestörtes Dopaminsystem mit subkortikal erhöhten Dopaminkonzentrationen bzw. erhöhter D2-Rezeptordichte [2] als pathophysiologische Erklärung für die Entstehung der Schizophrenie angenommen. Erhöhte DA-Transmission wurde mit Positivsymptomen, wie Halluzinationen und Wahninhalten, in Verbindung gebracht [22], während kortikale D1-Rezeptordysfunktionen mit kognitiven Störungen und der Negativsymptomatik bei Schizophrenen, wie Antriebslosigkeit und sozialem Rückzug, assoziiert wurde. In den letzten Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass auch Glutamat-/NMDA-Antagonisten wie Keta-  
min und Phencyclidin sowohl Positiv-, als auch Negativsymptome auszulösen vermögen [99]. Glutamatagonisten konnten experimentell leichte Symptomlinderungen bewirken [109].

So konnte auch unter antipsychotischer Medikation mit D2-Rezeptorantagonisten eine Zunahme der NMDA-Rezeptoren im Striatum und im PFC nachgewiesen werden, während die Gabe von D1-Rezeptorantagonisten eine Abnahme im Striatum zur Folge hat [40].

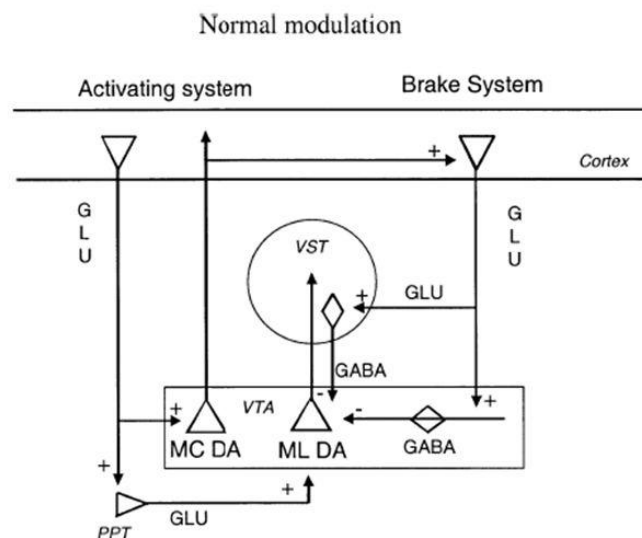
#### 2.3.4 Modellvorstellung der Dopamin-Glutamat Interaktion während kognitiver Aufgaben

Zum besseren Verständnis der neuronalen Prozessierung von kognitiven Lernaufgaben, haben Kollegen wie der Nobelpreisträger Arvid Carlsson Schaltkreisläufe entwickelt, die die Zusammenhänge von Aktivierung und Inhibierung, basierend auf anatomischen Verhältnissen und Erkenntnissen aus Tierstudien, veranschaulichen sollen.

Beim Belohnungslernen wird das Modell einer PFC-VTA-Striatum-Schleife nahegelegt, deren Bedeutung für Lernprozesse darin liegt, dass dopaminerg vermittelte Signale durch Glutamat generiert und reguliert werden und via LTP oder LDP auf zellulärer Ebene enkodiert werden.

Das zu dem Zweck der Pathogenese der Schizophrenie entwickelte Modell von A. Carlsson (s. **Abbildung 2**) zeigt, dass die Aktivität von mesenzephalen DA-Neuronen über aktivierende und unterdrückende Wege vom PFC gesteuert wird und somit der PFC eine Feinregulation der DA-Antwort ermöglicht. Wie aus Bildgebungsstudien beim Menschen bekannt, werden Größe und Wert einer Belohnung in Kortexarealen verarbeitet und sind bei der Ausbildung einer Verhaltensantwort beteiligt.

Die DA-Aktivität in der VTA erfolgt über direkte und indirekte glutamaterge Neuronensignale. Es werden nur die mesokortikalen, d. h. nur die in den Kortex zurückprojizierenden DA-Neurone direkt glutamaterg stimuliert, während der präfrontale glutamaterge Einfluss auf die mesolimbischen DA-Neurone über polysynaptische Verschaltungen über das Pedunkulopontine Tegmentum (PPT) verläuft. Ist der glutamaterge Einfluss aus dem PFC reduziert, kann Dopamin im NAc/VST vermehrt ausgeschüttet werden, da der exzitatorische Einfluss des Glutamats auf die inhibierenden dopaminergen Neurone fehlt. Die exzitatorischen D1-Dopaminrezeptor exprimierenden Neurone im Kortex, deren Ursprungsneurone die mesokortikalen (MC DA) DA-Neurone im Mittelhirn darstellen, werden somit von einem verminderten Glutamatsignal unterdrückt. Kognitive Dysfunktionen, verminderte Aufmerksamkeit bei task-switching Paradigmen, wurden mit niedrigen D1-Rezeptoraktivitäten im PFC assoziiert. Als gegenregulierendes System überschüssiger DA-Ausschüttung stehen glutamaterge Efferenzen aus dem PFC gegenüber, die auf GABAerge Interneurone im Mittelhirn und im Striatum projizieren. Somit werden die mesolimbischen DA-Ursprungsneurone in ihrer Aktivität gehemmt und eine DA-Überangebot im NAc kontrolliert.



Erweitertes Modell nach Laruell et al. [98]

Diesem Modell der dualen Modulation ist keine zeitliche Abfolge zugeordnet. Es dient als Rahmen, um drei wesentliche neurochemische Dysregulationen bei der Belohnungsverarbeitung von Schizophrenen zu vereinen: Ein Glutamat-Defizit, ein kortikales DA-1-Defizit und eine dysregulierte striatale DA-2 Transmission. Bei der Schizophrenie wird vor allem ein chronischer NMDA-Mangel als Ursache der gestörten DA-Transmission und der daraus resultierenden

Symptome diskutiert [98]. Der dopaminregulierende Effekt von Glutamat ist unter kurzen Gaben von PCP oder Ketamin in Tierversuchen gering [3]. Beim gesunden Menschen wird daher von einer tonischen glutamatvermittelten Inhibition und Exzitation bei kognitiven Lernaufgaben ausgegangen. Des Weiteren sind limbische Strukturen wie der Hippokampus, die Amygdala, aber auch das ACC und der Thalamus mit zahlreichen Afferenzen und Efferenzen in dieses Modell miteinbezogen, denn zur Handlungsausführung einer belohnenden Aufgabe wie sie detailliert im Belohnungsteil besprochen wurde, sind sie maßgebend.

### 2.3.5 Kenntnisse beim Menschen

Die Verarbeitung belohnungsassoziierter Stimuli wird beim Menschen bislang vorrangig mit bildgebenden Verfahren untersucht. In fMRT-Studien wurden die beteiligten Hirnareale für einzelne Schritte im zeitlichen Ablauf einer Belohnungsaufgabe detailliert untersucht. PET-Studien hingegen konnten einen Zusammenhang, den wir aus zahlreichen Tierstudien mittels Einzelzellableitungen kennen, zwischen striatalen DA-Ausschüttung und einer Belohnungsantizipation und dem Erhalt einer Belohnung herstellen. Dabei handelte es sich sowohl um primäre, als auch konditionierte Stimuli. Bislang lagen die Limitationen von PET-Studien darin, dass keine genügend zuverlässigen D1-Rezeptor Radioliganden zur Verfügung stehen und sich die Ergebnisse auf striatale D2-Rezeptorverfügbarkeiten beschränkten. Studien, die die psychotische Wirkung des nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin mit Dopaminveränderungen im PET-Verfahren in Verbindung bringen, konnten bislang keine signifikanten Effekte von Ketamin auf striatale Dopamin D2-Rezeptoraktivität nachweisen [84], während andere PET-Studien eine DA-Erhöhung nach Ketamingabe aufwiesen [156]. Wie bereits erwähnt wird vermutet, dass der glutamaterge Einfluss auf die DA-Transmission einer chronischen Veränderung zugrunde liegt. Daher entwickelten sich neue Fragestellungen aus der klinischen Beobachtung von Erkrankungen wie der Schizophrenie, die kognitive Dysfunktionen und Aufmerksamkeitsdefizite und Symptomverbesserungen unter antidopaminergem Medikation aufweisen. Es wurde bei Schizophrenen in aufmerksamkeitsrelevanten Arealen wie dem ACC mittels der H1-Magnetresonanztomographie ein Glutamatdefizit entdeckt [149], sowie eine schlechtere Performance und geringere Aktivität dopaminergem subkortikaler Areale während einer Belohnungsaufgabe [78].

Die in den letzten Jahren zunehmende Anzahl an Studien, die verschiedene Techniken in einem Paradigma vereinen, bieten neue Möglichkeiten die Interaktion verschiedener Transmittersysteme unter funktionellen Aspekten zu erforschen. Kombinierte PET- und fMRT-

Studien haben bereits den Nachweis erbracht, dass die Aktivitäten im NAc während einer Belohnungsantizipation einem dopaminergen Signal, welches in der VTA generiert wird, entspricht [127; 124].

### 2.3.6 Klinische Relevanz

Während viele Erkenntnisse der neurofunktionellen Reizverarbeitung und beteiligter Transmittersysteme aus Studien mit psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie und Suchterkrankungen entstanden sind, ist die Optimierung der therapeutischen Behandlung dieser Erkrankungen wesentlich schwieriger. A. Carlsson entdeckte als Erster den Effekt von Reserpin, einem reuptakeinhibitor von Noradrenalin und Dopamin, welches zu einer Katalepsie bei Hasen führte. Er entwickelte die Hypothese eines dopaminvermittelten psychogenen Effekts, der Dopaminhypothese der Schizophrenie und ebnete den Weg für die heute gültige antipsychotische Therapie der Schizophrenie mit Dopaminantagonisten [22]. Trotz der Erkenntnis modulierender glutamaterger Effekte können therapeutische Ansätze mit Glutamatagonisten derzeit noch keine Erfolge verzeichnen [102].

Ebenso wird bei Suchtkranken beim Verabreichen von Drogen eine sensibilisierende mesolimbische Neurotransmission, welches ein exzessives Verlangen im abhängigen Menschen hervorruft, beobachtet. FMRT-Studien beobachteten bei Patienten mit Spielsucht oder Alkoholabhängigkeit verminderte BOLD-Aktivitäten in den besprochenen dopaminergen Arealen während salienter Belohnungsaufgaben [165; 119]. Für diese Erkrankungen gibt es bislang hohe Rückfallquoten trotz psychotherapeutischer Behandlung. Es bleibt die Hoffnung durch ein besseres Verständnis der neuronalen Kreisläufe im Ablauf von Verhaltensreaktionen neue Therapiestrategien zu entwickeln.

Limitierend bleibt aktuell jedoch das immense Ausmaß an einflussnehmenden Störgrößen für beide Transmittersysteme und die technischen Limitationen einer zeitlich genauen Abbildung neuronaler Prozesse. Die Vielzahl an unterschiedlichen Rezeptoren und zum Teil dosisabhängigen Effekten, an abbauenden Substanzen und Speichermetaboliten lassen die Schritte hin zu neuen diagnostischen Verfahren und Behandlungsstrategien nur langsam gehen.

## 2.4 Hypothesen

Die Haupthypothese dieser Studie ist es, den Einfluss der gemessenen Glutamatkonzentration in einem präfrontalen Areal auf den BOLD-Kontrast im Ventralen Striatum/Nucleus Accumbens während der Verarbeitung einer Belohnungsaufgabe nachzuweisen. Wir postulieren, dass dem BOLD-Kontrast eine überwiegend dopaminerge Aktivität zugrunde liegt, die durch eine replizierbare Belohnungsantizipation eines etablierten Gewinnspielparadigma in der fMRT evokiert wird. Wir wählten den Anterioren Gyrus Cinguli (ACC) als präfrontale kortikale Struktur, da es für Belohnungsaufgaben eine relevante Struktur ist und es viele vergleichbare Daten für dieses Areal gibt. In zahlreichen Arbeiten wurde mittels MRS eine veränderte Glutamatkonzentration im ACC bei Schizophrenen beschrieben.

Wir vermuten entsprechend der Modellvorstellung von Carlsson et al., dass es einen negativen Zusammenhang zwischen der steten Glutamatkonzentration frontal und der Höhe der Nucleus Accumbens Aktivierung während der Antizipation des Gewinns gibt.

Eine Voraussetzung für die Regressionsanalyse zwischen den unterschiedlichen bildgebenden Methoden ist ein durch unser Belohnungsparadigma (nach Knutson) ausgelöster robuster bilateraler fMRT BOLD-Kontrast im Ventralen Striatum/NAc, der es ermöglicht eine Region-of-Interest-Analyse durchzuführen. Desweiteren nehmen wir an, dass der von uns verwendete Kontrast zwischen Antizipation eines Geldgewinns und neutraler Bedingung ohne Gewinn oder Verlust zu einem maximalen Signal in dem verwendeten Paradigma führt [89; 165], welches dopaminergen Ursprungs ist [124].

Eine Nebenhypothese ist ein Zusammenhang zwischen der Glutamatkonzentration im Hippokampus und der BOLD-Aktivität, ebenso wie die Glutamatwerte des Nucleus Accumbens. Geprüft werden potentielle Einflussvariablen wie Alter, Bildungsniveau und Raucherstatus für die MRS-Glutamatwerte und die fMRT BOLD-Aktivität.

### 3 MATERIAL UND METHODEN

Mittels monetärer Belohnungsverstärker haben wir bei 23 Probanden eine robuste Aktivierung des Ventralen Striatums in der funktionellen Magnetresonanztomographie provoziert und diese mit in der Magnetresonanztomographie ermittelten absoluten Glutamatkonzentrationen in drei verschiedenen Regionen korreliert. Diese im selben Gerät messbaren Methoden bieten die Möglichkeit einer strahlenfreien und bei Einhaltung der Ausschlusskriterien nebenwirkungsarmen Messung intrazerebraler Vorgänge beim Menschen. In einer Zusammenarbeit mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt wurden bei gesunden Probanden innerhalb einer Sitzung in einem 3 Tesla Kernspintomographen anatomische und funktionelle MR-Daten während eines Gewinnspiels aufgenommen. Die lokale Aktivität im fMRT wurde als BOLD-Kontrast zwischen der Antizipation eines 1 Euro Gewinns im Spiel und keinem Gewinn errechnet. Die spektroskopische Messung erfolgte in drei festgelegten Hirnregionen, im Anterioren Cingulum, Hippokampus und Nucleus Accumbens, und ergab für jedes Voxel ein Metabolitenspektrum, dem wir die absolute Konzentration von Glutamat (in mmol/l) entnehmen konnten.

Die funktionellen MRT-Daten wurden zunächst auf individueller und dann auf Gruppenebene mit dem Software-Programm SPM 5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Insitut of Neurology, Queen Square, London, UK) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) analysiert. Die Spektren der Metabolite wurden unter Zuhilfenahme eines Programmpaketes für semiparametrische quantitative Auswertung von MR-Spektren analysiert [36; 126] und Korrekturen der Glutamatkonzentrationen mittels Segmentierung mit Hilfe von SPM 2 [9; 10] durchgeführt. Die statistischen Regressionsanalysen wurden mit dem Softwareprogramm SPSS 17.0 ermittelt.

#### 3.1 Probandenauswahl

23 gesunde männliche und weibliche Probanden im Alter von 22 bis 46 Jahren (Durchschnittsalter: 30,03; SA: 6,77 Jahre) wurden über Zeitungsannoncen und Aushänge für die Studie angeworben.

##### 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach einem telefonischen Interview wurde bei einem ersten individuellen Termin nach ärztlicher Aufklärung und vorliegender schriftlicher Einverständniserklärung mittels eines strukturierten Interviews (mini-SCID) [141] und des SKID II-Fragebogens psychische Achse -I- oder -II- Störungen in der Gegenwart oder Vergangenheit ausgeschlossen. Ein Ausschluss von der Studien-



teilnahme wurde vorgenommen, wenn Probanden chronische und behandlungsbedürftige internistische oder neurologische Erkrankungen aufwiesen und regelmäßige Medikamenten- oder Drogeneinnahme berichteten. Ein weiteres Ausschlusskriterium für die Messung im Magnetresonanztomographen waren Metallimplantate, großflächige Tätowierungen und andere nicht entfernbare Metallgegenstände. Die Teilnahme wurde entgeltlich mit 40 Euro belohnt und den Teilnehmern wurde der Gewinn des Belohnungsspiels (Durchschnitt: 21 Euro, SA: 1,96) im Scanner in Aussicht gestellt. Wir schlossen gleichsam links- und rechtshändige Probanden ein, ebenso wie Raucher und Nichtraucher.

### **3.2 Studiendesign**

Da die Daten der gesunden Probanden als Kontrollgruppe für eine Studie mit schizophrenen un-  
behandelten Patienten (Gudlowski et al., noch unveröffentlicht) verwendet wurden, absolvierten die 23 Probanden eine Reihe an neuropsychologischer Tests, die im Anschluss an die oben erwähnten Screeningtests erfolgten und die Höhe des Entgelts rechtfertigten. Die für die von mir beschriebene Studie relevanten Tests waren anamnestische Fragebögen zur Person, Bildung, genetischer Herkunft, Familienanamnese bzgl. psychiatrischer Erkrankungen, Rauch- und Drogenverhalten und das Edinburgh Händigkeit-Inventar [114]. Die weitere Testbatterie umfasste kognitive, mnestiche und persönlichkeitsbezogene Items, die zusammen ca. 3 Stunden in Anspruch nahmen.

Die zweite Messung fand innerhalb von 7 Tagen an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin statt. Dort wurde den Teilnehmern nach der Sicherheitseinführung in den magnetfeldtomografischen Bereich, ein Fragebogen zur aktuellen Anamnese und die Stanford Sleepiness Scale [51], eine Visuelle Analogskala zur aktuellen Müdigkeit, vorgelegt. Die Anamnese beinhaltete offene Fragen zum letzten Alkoholkonsum, der letzten Zigarette und dem aktuellen körperlichen Wohlbefinden. Im Anschluss erfolgte im Vorraum des Messgerätes das angekündigte Gewinnspiel als einfache Reaktionszeitaufgabe am Computer. Dies diente dazu die Spielregeln zu erklären und die persönliche, durchschnittliche Reaktionszeit (im Mittel: 0,2 s) für das spätere Experiment herauszufinden. Der Lernprozess fand somit außerhalb der Messung statt. Die Probanden spielten während der Übungsphase ca. 10 min. Kurz vor der Messung im Tomographen wurde ihnen echtes Geld in Form von Scheinen und Münzen gezeigt, welches sie bei erfolgreicher Durchführung gewinnen konnten (alle Teilnehmer glaubten ernsthaft, dass sie am Ende des Versuchs Geld gewinnen konnten).

Im Scanner wurde der Bildschirm eines Computers auf eine ca. 50 cm vor die Augen des Probanden liegende Mattscheibe projiziert. Der Proband betrachtete das Bild über einen einstellbaren Spiegel, den er auf eine angenehme Blickrichtung justierte. Je nach Händigkeit wurde eine Computermaus in die präferierte Hand gelegt und Kopfhörer als Lärmschutz aufgesetzt. Die Probanden wurden angewiesen während der Messungen so ruhig wie möglich zu liegen. Im Falle von Fragen oder Unannehmlichkeiten während der Messungen, gab es die Möglichkeit der Kommunikation mit den Messenden im Computerraum mittels einer Lautsprecheranlage.

Der zeitliche Ablauf im Scanner war auf Grund technischer Gegebenheiten immer gleich:

|   |        |
|---|--------|
| 1. strukturelle MR-Aufnahmen, Shimming/Tuning         | 6 Min  |
| 2. funktionelle MR-Aufnahmen während der MIDT 1. Teil | 8 Min  |
| 3. Pause  | 2 Min  |
| 4. funktionelle MR-Aufnahmen während der MIDT 2. Teil | 8 Min  |
| 5. T1-Bild  | 12 Min |
| 6. MRS Shimming                                       | 6 Min  |
| 7. MR-Spektroskopie Voxel ACC                         | 7 Min  |
| 8. MR-Spektroskopie Voxel Hippokampus                 | 7 Min  |
| 9. MR-Spektroskopie Voxel NAc                         | 7 Min  |

Nach der Messung wurden die Probanden zu Unannehmlichkeiten während der Messung und Arousal und Anstrengung während Arousal der Spielaufgabe befragt.

### 3.2.1 Das Belohnungsparadigma

Während der funktionellen Scans wurden den Versuchspersonen drei konsekutive Aufgaben präsentiert. Eine Kontrollaufgabe ohne monetäres Outcome, eine Aufgabe mit potentielltem Gewinn und eine, die potentiellen Geldverlust nach sich zog. Diese monetary incentive delay task (MIDT, siehe **Abbildung 3**) wurde von Knutson und Mitarbeitern entworfen [89] und hat in zahlreichen Reproduktionen zu einer robusten Aktivierung während der Antizipation eines Geldgewinn in dopaminergen Arealen, besonders im Nucleus Accumbens, geführt [87; 86].

Das Gewinnspiel bestand aus ca. 163 Aufgaben (trials), die in zwei Abschnitten (runs) präsentiert wurden. Pro Abschnitt wurden 27 Verlust-, 27 Gewinn- und 26 neutrale Stimuli in pseudorand-

misierter Reihenfolge und am Ende eines Abschnitts zusätzlich 3 neutrale Stimuli dargeboten. Je nach Schnelligkeit des Probanden dauerte ein einzelner Trial gemittelt ca. 5,4 sek. Insgesamt betrug die Spiellänge beider runs zusammen ca. 14,5 min, wobei nach der ersten Hälfte eine ca. 2 min lange Pause erfolgte.

Während jedes Trials sahen die Teilnehmer eine geometrische Form (cue) im Sinne eines abstrakten für den Probanden neuartigen Reizes für 250 ms, der den jeweiligen Aufgabentyp ankündigte (Quadrat für potentiell bestrafenden Outcome, Kreis für potentiell belohnendes Outcome und Dreieck für keinen Outcome), warteten ein variables Intervall lang (delay: 2000 -2500 ms) und reagierten dann auf einen Zielreiz (target: 250 ms), ein weiß ausgefülltes Quadrat, mit einem möglichst schnellen Mausklick. Direkt nach der Reaktion erfolgte eine Rückmeldung (feedback: 1650 ms) über Gewinn oder Verlust und den Gesamtkontostand. Während des ganzen Paradigma wurden kontinuierlich fMRT-Bilder mit je einer Aufnahmedauer von 2,000 s aufgenommen. Das Paradigma wurde automatisch mit dem ersten Scannertakt gestartet und lief dann unabhängig vom Scannertakt ab, so dass sich bei unterschiedlichen Reaktionszeiten auch die individuellen Scannerzeitpunkte verhältnismäßig zum Trialtakt verschoben. Dieses auch Jittern genannte Verfahren dient dazu die Probandenreaktion und damit die HRF zu verschiedenen Zeitpunkten zu messen.

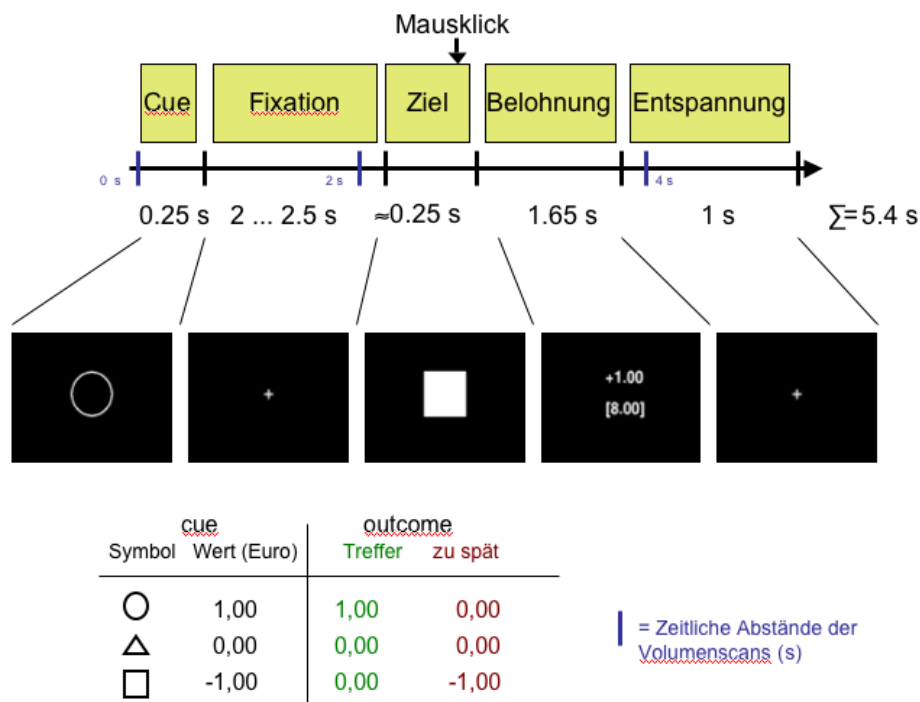


Abbildung 3: Monetary Incentive Delay Task nach B. Knuston [89].

Jede Aufgabe beinhalte folgende Trialtypen:

### **Control task/Kontrollaufgabe:**

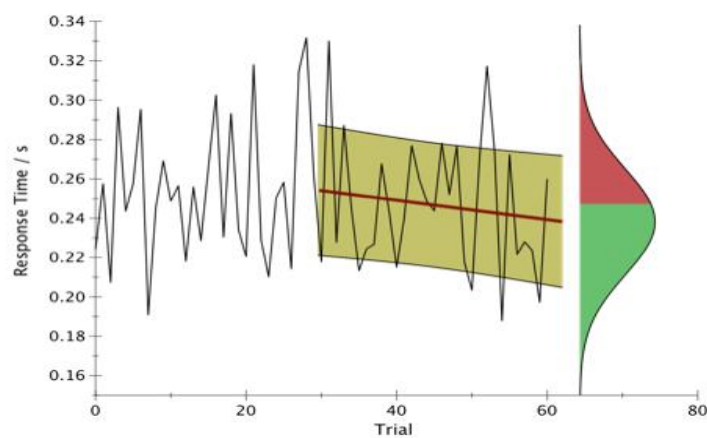
Die Probanden waren darüber informiert, dass sie bei dieser Aufgabe weder Geld gewinnen, noch verlieren könnten. Sie wurden aufgefordert bei Erscheinen des neutralen Cues (Dreieck) genauso schnell wie bei den anderen Cues auf den Zielreiz zu reagieren und die Maustaste zu drücken.

### **Reward Task/ Belohnungsaufgabe:**

Die Probanden waren darüber informiert, dass sie bei dieser Aufgabe, wenn sie schnell genug mittels Mausklick bei Erscheinen des Zielreizes auf dem Bildschirm reagieren würden, einen Euro gewinnen könnten. Wenn sie innerhalb des festgelegten Zeitfensters zu langsam reagierten, erhielten sie Null Euro. Die Teilnehmer waren aufgefordert möglichst viel Geld zu verdienen.

### **Punishment task/Bestrafungsaufgabe:**

Die Probanden waren darüber informiert, dass bei dieser Aufgabe, wenn sie nicht schnell genug auf das weiße Quadrat (Zielreiz) mit einem Mausklick reagierten, ein Euro Verlust folgte. Sie wussten aber auch, dass sie bei genügend schneller Reaktion diesen Geldverlust abwenden konnten und mit Null Euro Verlust aus dieser Aufgabe herausgehen konnten.



**Abbildung 4:** Adaption-Algorithmus (mit freundlicher Genehmigung von R. Brühl, PTB Berlin)

Wurde im gesamten Experiment außerhalb des Reaktionsfensters (180- 280 ms) die Maustaste gedrückt, wurden diese als zu spät gewertet und führten zu Geldverlust oder Null Euro. Ein von unserem Physiker entwickelter Algorithmus (s. **Abbildung 4**) glich nach jedem Trial die persönliche Reaktionszeit an die noch ausstehende Menge an Spieltrials und die Zielsumme von 21 Euro an. Dazu wurden die durchschnittliche Reaktionszeit der vorausgegangenen 10 trials errechnet. Die Präsentation der Stimuli, die Reaktionszeiten und das berechnete Feedback wurden mit einem in der Sprache Python geschriebenen Programm bearbeitet und auf einem Personal Computer betrieben.

### 3.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie

#### 3.3.1 Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie ermöglicht seit den 70er Jahren ohne invasive Techniken und ohne ionisierende Strahlung die bildliche Darstellung verschiedener Gewebestrukturen über deren molekulare Eigenschaften in einem Magnetfeld. Besonders in der Hirnforschung hat die MRT neben klinischen Fragestellungen die Untersuchung des Gehirns unter bestimmten Bedingungen hervorgebracht. Das Prinzip der Magnetresonanz ist wesentlich länger bekannt [16] und wird im Folgenden auch für die Magnetresonanzspektroskopie erläutert.

Die Grundlage aller magnetischen Wechselwirkungen und Effekte der MRT und der  $^1\text{H}$ -MRS beziehen sich auf das im menschlichen Organismus in sämtlichen Strukturen vorkommende Wasserstoffatom. Der Spin oder Eigendrehimpuls, eine charakteristische physikalische Größe subatomarer Teilchen, erzeugt ein magnetisches Wirbelfeld. In einem äußeren Magnetfeld richtet sich das magnetische Moment in Form einer Longitudinalmagnetisierung entlang der Achse der Feldrichtung, der z-Achse aus. Die H-Kerne präzedieren mit der Larmorfrequenz, die sich aus dem gyromagnetischen Verhältnis und der Flussdichte des Magnetfeldes (in Tesla) errechnet, um diese Achse. Desto größer die Feldstärke, desto einfacher sind die Signalunterschiede in der funktionellen MRT zu detektieren.

Mittels eines Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls) mit der gleichen Frequenz wie der Präzessionsfrequenz des Wasserstoffkerns wird das Objekt in dem Magnetfeld bestrahlt. In der Folge ändert sich die Longitudinalmagnetisierung der H-Atome in Richtung der x- und y-Achse und führt zu einer Präzession der Drehmomente aller H-Kerne. Die magnetische Ausrichtung ist entsprechend der Dauer und Intensität des HF-Pulses räumlich gekippt und wird als Transversalmagnetisierung bezeichnet. Bei der Rückbildung des Ausgangszustands spricht man von der Relaxation, die durch zwei parallele Prozesse entsteht. Zum einen durch das Zurückkehren der Atome auf ihr ursprüngliches Energieniveau, die T1-Relaxation und zunehmende Longitudinalmagnetisierung, zum anderen durch die Dephasierung der Protonen, die T2-Relaxation und Abnahme der Transversalmagnetisierung. Während dieses Vorgangs wird elektromagnetische Strahlung mit der Larmor-Frequenz emittiert, die mit Hilfe einer senkrecht zur z-Achse angebrachten Spule gemessen werden kann. Für die Gewebekontrastierung sind wichtige Eigenschaften die

Protonendichte, ein Maß für die Anzahl vorhandener Wasserstoffkerne, die Längsrelaxation T1 und die Querrelaxation T2 und T2\*. Die T1 ist die Zeitkonstante, die nach einem HF-Puls die Schnelligkeit der Wiederherstellung der ursprünglichen Größe der Transversalmagnetisierung angibt. Bei diesem Prozess wird Energie an das Molekülgitter der Umgebung abgegeben. Wenn weitere HF-Pulse auf das Objekt eintreffen, wie es für MR-Aufnahmen nötig ist, ist es wichtig die zeitlichen Abstände, die Repetitionszeit oder TR (*time of repetition*) so zu wählen, dass sich die Longitudinalmagnetisierung vollständig zurückgebildet hat, um wieder ein vollständig starkes Signal zu erhalten. Man spricht in diesem Zusammenhang von der T1-Sättigung der jeweiligen Strukturen. Bei der T1-gewichteten Messung wird keine vollständige Relaxation zugelassen, um so Gewebe mit unterschiedlichen T1-Sättigungen über Signalunterschiede zu trennen. Unterschiedliche molekulare Zusammensetzung von Flüssigkeiten und Gewebearten erzeugen unterschiedlich lange T1- und T2-Relaxationen. Wasser zum Beispiel wird in der T1-Wichtung z.B. in hoher Konzentration im Liquor dunkel abgebildet, da es bei kurzer TR zur T1-Sättigung kommt und ein schwaches Signal gibt.

Bei der T2-Querrelaxation wird die Wechselwirkung der H-Atome untereinander beschrieben, deren phasenkohärente Spins sich gegenseitig aufheben und sich als abnehmende transversale Magnetisierung darstellen. Inhomogenitäten im Magnetfeld vor allem bei hohen Feldstärken und lokale Magnetfeldänderungen an Gewebekontaktflächen im Probanden können für die T2-Aufnahmen durch zusätzliche 180° HF-Pulse ausgeschaltet werden. So wird bei einem 180° HF-Puls nach der Zeit TE/2 eine Rephasierung der Protonen erzeugt, die nach weiteren TE/2 wieder präzedieren und erneut zu einem starken Signal, bzw. einer Zunahme der Transversalmagnetisierung führen. Wir sprechen von einem Spin-Echo, welches wir mehrmals wiederholen können. Die TE (*time to echo*) ist die gewählte Zeitspanne bis zum Erhalt des Echos. Die zeitliche Abnahme der immer schwächer werdenden Echo-Signale ergibt die T2-gewichtete Aufnahme. Auf T2-gewichteten Aufnahmen erscheinen Kontraste entgegengesetzt den T1-Kontrasten. Fett stellt sich dort hell und Flüssigkeiten wie Liquor dunkel dar. Die T2\*-Messung beschreibt die abnehmende Signalstärke, die ohne Echo-auslösenden 180° HF-Puls erfolgt. Der Signalabfall erfolgt wesentlich schneller als bei der T2-Messung. T2\*-Aufnahmen sind sensitiver gegenüber Änderungen von magnetischen Eigenschaften der Hirnstrukturen und werden darum bei der BOLD-Messung, bzw. schnellen Sequenzen verwendet (s. dort).

Die Wahl der Schichtdicke erfolgt über die Breite des Frequenzbandes des HF-Pulses, der mehr als eine Frequenz beinhaltet, und der Stärke des Gradientenfeldes. Mittels einer

Gradientenspule wird über der selektierten Schicht zeitgleich mit dem HF-Puls ein Gradient erzeugt, der die transversale Magnetisierung in der Schicht ermöglicht. Zur räumlichen Bestimmung der verschiedenen Signalintensitäten wird mittels weiterer Gradienten in x- und y-Ebene eine Phasen- und Frequenzanalyse vorgenommen. Schichtselektion, Phasen- und Frequenzkodierung müssen mehrfach hintereinander durchgeführt werden. Mittels der zweidimensionalen Fourier-Transformation entsteht über die Zuordnung der Frequenzsignale das Bild. Für die Qualität des Bildes ist vor allem das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR, *signal-to-noise-ratio*) verantwortlich.

Diese wird von der Qualität des Tomographen, aber auch von der verwendeten MR-Sequenz bestimmt. Die Auflösung eines MR-Bildes wird durch die Voxel bestimmt, die definierten Volumina einer Probe.

### 3.3.2 Physiologische Grundlagen

Funktionell bildgebenden Verfahren liegt eine zeitliche und räumliche Kopplung neuronaler Prozesse, metabolischer Veränderungen und Volumen- und Flussänderungen (Durchblutungsparameter) zugrunde [155]. Heeger und Ress [65] haben den Kopplungsmechanismus weitreichend untersucht und postuliert, dass

1. der regionale zerebrale Blutfluss an den metabolischen Bedarf gekoppelt ist und
2. der metabolische Bedarf überwiegend durch synaptische Aktivität hervorgerufen wird.

Somit hängen synaptische Aktivität und BOLD-Aktivität zusammen.

### 3.3.3 EPI-Bildgebung

Neben verschiedener Messsequenzen ist besonders die Gradienten-Echo-Sequenz für die funktionelle MRT-Bildentstehung hervorzuheben. Mit Hilfe von Gradienten wird der Abfall des T2\*-Signals beschleunigt und in Umkehrung ähnlich der Spin-Echo-Sequenz zu einer Signalzunahme durch Rephasierung und Präzession der Protonen geführt. Die echoplanare Bildgebung (EPI, *echo planar imaging*) beruht auf diesem Verfahren und kann in weniger als 1/10 Sekunden eine Schicht abbilden [106]. Um Funktionen des Gehirns zeitlich auflösen zu können bedarf es einer äußerst schnellen Akquirierung der Bilddaten, welche die EPI ermöglicht. Sehr schnell geschaltete Gradienten ermöglichen das Weglassen zusätzlicher HF-Pulse während der Phasen- und Frequenzkodierung, so dass allerdings die Auflösung unvermeidbar leidet und der Lärmpegel durch die Gradienten erheblich steigt.



### 3.3.4 Strukturelle MR-Bildakquise

Um anatomisch genaue Aussagen treffen zu können und die Artefakte der EPI-Bilder ausgleichen zu können, werden in der fMRT hochauflösende MR-Aufnahmen zusätzlich gefertigt. Diese T1-gewichteten Bilder sind 3D-Sequenzen und verwenden oft eine MP-RAGE-Sequenz (*magnetization prepared rapid acquisition gradient echo*), die in kurzer Zeit (z.B. 8 min) Aufnahmen des gesamten Gehirns mit sehr kleinen Voxelgrößen fertigt.

### 3.3.5 BOLD-fMRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie bedient sich verschiedener Techniken um einen Kontrast zwischen aktiven und ruhenden Hirnregionen abzubilden. Wir verwendeten die BOLD-fMRT, eine Technik die den stärksten Kontrast bildet und am häufigsten Anwendung findet [95]. Eine Veränderung im zerebralen Blutfluss, dessen physiologischer Messwert im MRT eine Änderung des Oxygenierungsgrads im Blut ist und daher BOLD („*blood oxygen level dependency*“) genannt wird, dient als körpereigener Kontrast. Als magnetische Trägersubstanz wird das Eisenatom im Hämoglobinmolekül, der Trägersubstanz des Sauerstoffs, gesehen. Nicht gebundener Sauerstoff erzeugt ein Desoxyhämoglobin, welches über paramagnetische Eigenschaften zu einer verkürzten Querrelaxationszeit  $T_2^*$  führt. Viel Desoxyhämoglobin erzeugt ein vermindertes MR-Signal. Entgegen der Annahme ein Abfall des MR-Signals würde dem Sauerstoffverbrauch aktiver Neuronen entsprechen, tritt bei Aktivität von Neuronen eine kompensatorische Erhöhung des regionalen Blutflusses und ein vermehrter Oxyhämoglobinanteil auf [42]. Demzufolge haben wir bei neuronaler Aktivität eine Zunahme des MR-Signals wegen der steigenden Homogenität des  $B_0$ -Magnetfeldes bei vermehrter Durchblutung mit HbO<sub>2</sub> und folglich reduzierter Suszeptibilitätsgradienten zwischen Kapillaren und umliegenden Nervengewebe in  $T_2^*$ -gewichteten Aufnahmen. Die hämodynamische Antwortfunktion, HRF („*hemodynamic response function*“), beschreibt die zeitliche Verzögerung von 4 Sekunden, mit der diese Überkompensation des Sauerstoffgehalts auf die neuronale Aktivität folgt und deren raschen Abfall. Durch geeignete Pulsfolgen während Ruhe- und Aktivitäts-/Reizphasen können mittels statistischer Subtraktionsverfahren aktive Regionen lokalisiert werden. In unserem Paradigma war die Ruhebedingung im Kontext der motivationalen Aktivierung die neutrale Bedingung mit Null Euro Gewinn, während die Kontraste die Gewinn- und die Verlustbedingung waren.

### 3.3.6 Technische Daten der funktionellen MRT-Bildgebung

Die funktionellen MRT-Bilder sowie die MR-Spektroskopie wurden an einem Ganzkörpertomographen mit einer Magnetfeldstärke von drei Tesla (MEDSPECT 30/100, Bruker Biospin MRI, Ettlingen, Deutschland) unter Verwendung einer zirkulär polarisierten Kopfspule und einem AC44-Gradientenrohr aufgenommen.

Die Datenakquise der fMRT-Experimente erfolgte mittels einer Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI). Es wurden 2 Runs mit jeweils 223 Volumina gemessen (inklusive 3 Dummy-Volumina), wobei in jeder Messung 36 axiale Schichten orthogonal zur Z-Achse des Tomographen (Körper aufwärts) aufgenommen werden (siehe **Abbildung 5**). Es wurde eine von der PTB entwickelte Sequenz (EPI, Gradientenecho) verwendet, deren Parameter in der **Tabelle 1** zusammengefasst sind.

| Sequenzname         | EPI            |
|---------------------|----------------|
| Flipwinkel          | 70°            |
| TE (ms)             | 21,5           |
| TR (s)              | 2              |
| FoV (mm)            | 220            |
| Schichtdicke (mm)   | 2              |
| Schichtabstand (mm) | 0              |
| Voxelgröße (mm)     | 2,5 x 2,45 x 2 |
| Matrix (Pixel)      | 80 x 80        |

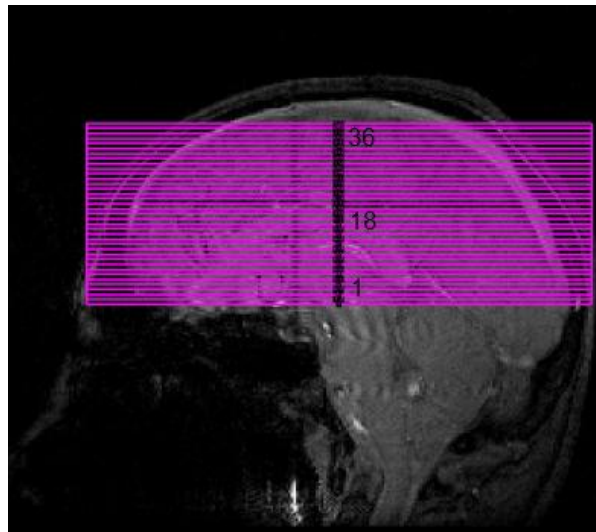
**Tabelle 1: Technische Daten der fMRT-Aufnahmen**

Das maximale BOLD-Signal wurde zwar bei einer TE von 30 ms erwartet, um Suszeptibilitätsartefakte speziell im Bereich des Nucleus Accumbens zu minimieren, wurde die Echozeit jedoch verkürzt. Für jede Schicht wurde die k-Raum-Trajektorie ausgemessen. Dies dauerte insgesamt 16 Sekunden und erfolgt im Anschluss an die fMRT Blöcke. Die Bildrekonstruktion wurde mittels eines an der PTB entwickelten Rekonstruktionsprogrammes unter Nutzung der Trajektorienmessung vorgenommen, um die EPI-Bilder mit weniger geometrischen Verzerrungen zu berechnen („Regridding“).

### 3.3.7 Statistische Datenverarbeitung der funktionellen MRT-Daten

#### *Vorverarbeitung*

Die funktionellen Daten wurden mit dem Softwarepaket „Statistical Parametric Mapping“ ausgewertet (SPM5; Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>; [44]). Die ersten drei funktionellen Volumina (Scans) wurden von der Datenauswertung ausgeschlossen um eine vollständige Magnetfeldsättigung voraussetzen zu können. Die Korrektur der unterschiedlichen Akquisitionszeit der EPI-Schichten, die sich von der 1. bis zur 36. Schicht ergibt, wurde im ersten Schritt vorgenommen (*slice-time correction*). Dabei wurden die Aufnahmereihenfolge 1,3,5...35 und 2,4,6...36 (*interleaved*) festgelegt und auf die mittlere Schicht (18) als Referenzschicht bezogen. Die 1. Schicht ist inferior und die 36. Schicht superior gelegen (s.**Abbildung 5**). Eine anschließende Bewegungskorrektur (*registration*) rechnet Verzerrungen durch die Probanden, bzw. Inhomogenitäten gemäß der Lage des Kopfes heraus.



**Abbildung 5 : Lückenfreie Schichtführung von inferior (1) nach superior (36)**

Die EPI-Bilder wurden auf das T1-Bild koregistriert, normalisiert und räumlich geglättet mit einem Gaußschen Kernel (FWHM = 10 x 10 x 10 mm). Die Daten lagen nach dieser Vorverarbeitung im 4-dimensionalen Raum vor, mit den räumlichen Achsen x, y, z und der vierten Dimension der Zeit.

Die statistische Analyse der vorverarbeiteten Daten erfolgte auf zwei Ebenen. Auf der individuellen Einzelstatistikebene wurden der Einfluss der einzelnen experimentellen Bedingungen im

Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells [44] analysiert, indem die Bedingungen unseres Paradigmas nach Faltung mit der kanonischen hämodynamischen Responsefunktion (canonical HRF), wie sie in SPM5 zur Verfügung gestellt wird, als varianzaufklärende Variablen für die Zeitverläufe jedes einzelnen Voxels benutzt wurden. Zeitlichen Verzerrungen aufgrund physiologischer Bedingungen (z.B. durch Atmung oder Herzschläge) wurden durch eine Bandpassfilterung eliminiert (Fristen AR(1) Autokorrelation). Um den Effekt residualer Bewegung weitestgehend zu reduzieren, wurden die 6 Bewegungsparameter (Bewegung und Rotation in den 3 Raumrichtungen bzw. Raumebenen) für jeden einzelnen Probanden in das Modell als Regressoren mit einbezogen. Für jeden Probanden wurden sogenannte Kontrast-Bilder berechnet, und zwar für jede Kondition einzeln. Diese Kontrast-Bilder enthalten somit für jeden Probanden die Parameterschätzungen der Beta-Werte bzw. deren Linearkombination.

Die relativ geringe Probandenzahl erklärt sich aus der Menge an Messwiederholungen, die bei jedem einzelnen Probanden durchgeführt wurde. Für die Datenanalyse werden die einzelnen innerhalb von Probanden erhobenen Messwerte, nicht deren Mittelwerte verwendet. Die Probanden gehen als zufälliger Faktor in die Analyse mit ein („*random*“ oder „*mixed effects analysis*“). Daher können die funktionellen Aktivierungen einzelner Probanden (z.B. auch Artefakte) das Ergebnis der Gruppenanalyse nicht so stark beeinflussen oder verfälschen wie bei Analyse auf erster Ebene, in der die Varianz der Probanden nicht als zufälliger Faktor in die Analyse einbezogen wird (sogenannte „*fixed effects analysis*“). Die Ergebnisse einer Analyse auf erster Ebene sind demzufolge immer nur für genau die Probanden gültig, die tatsächlich untersucht wurden und eine Generalisierung auf die Population ist grundsätzlich nicht zulässig.

### *Gruppenstatistik*

Gruppeneffekte wurden als eine Analyse auf zweiter Ebene mit diesen Kontrast-Bildern berechnet. Diese „Statistik mit der Statistik“ (d.h., die Statistik mit den statistischen Kontrast-Bildern) wird bei Analysen funktionell bildgebender Daten eingesetzt, um die Ergebnisse von den untersuchten Probanden unabhängig zu machen und um Rückschlüsse auf die gesamte Population ziehen zu können [43; 45].

Für Vergleiche innerhalb der Gruppe wurden mit den entsprechenden Kontrast-Bildern t-Tests bei einer Stichprobe („*one-sample-t-tests*“) durchgeführt, um die Regionen zu extrahieren, die innerhalb der Gruppe eine größere Aktivierung der Gewinnbedingung im Vergleich zur neutralen Bedingung und der Verlustbedingung zur neutralen Bedingung zeigen. Die neutrale Bedingung

dient folglich als „Baseline“. Als statistische Schwelle wurde ein unkorrigierter p-Wert von  $<0,05$  bei einer minimalen Aktivierungsgröße von  $k = 10$  Voxeln zugrunde gelegt.

Aktivierte Areale werden üblicherweise in einem 3-dimensionalen Koordinatensystem dargestellt. Dieses Koordinaten-System entspricht entweder dem Talairach-Raum oder dem daran angelehnten System des Montreal Neurological Institute (MNI, <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/>). Der Talairach-Atlas wurde anhand der genauen anatomischen Vermessung eines Gehirns erstellt [146], während das MNI-System ein „Standardhirn“ aus der Überlagerung von 152 Einzelhirnen verwendet. Während der Talairach-Atlas auf die Broadman-Areale Bezug nimmt, hat das MNI-System durch die Mittelung und räumliche Anpassung vieler MRT-vermessener Gehirne den Anspruch näher an der Population zu sein. SPM5 benutzt MNI-Koordinaten als Schablone (Template). Beide, der Talairach- und der MNI-Raum, sind ineinander transformierbar (<http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/>) und werden von fast allen bildgebenden Untersuchungen als Referenz verwendet. Sie dienen der Vergleichbarkeit der Lokalisation von Aktivierungen zwischen verschiedenen Probanden und Studien.

Die x-Richtung entspricht der horizontalen Ausrichtung von der linken (-) zur rechten (+) Seite des Gehirns, die y-Richtung ist die Ausrichtung von anterior (+) nach posterior (-) und die z-Richtung entspricht der vertikalen Ausrichtung von superior (+) nach inferior (-). Der Nullpunkt ( $x = 0, y = 0, z = 0$ ) liegt auf der Commissura Anterior (CA).

Die anatomischen Korrelate der Koordinatenangaben sind mit Hilfe eines Tools (Talairach Daemon Client, [www.talairach.org/daemon.html](http://www.talairach.org/daemon.html)) berechnet worden, nachdem sie zuvor aus den MNI-Koordinaten in Talairach-Daten nicht-linear in SPM transformiert wurden.

## 3.4 Magnetresonanzspektroskopie

### 3.4.1 Physikalische Grundlagen

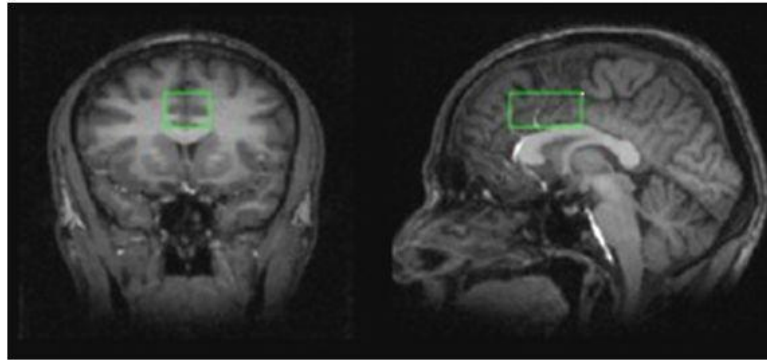
Die MRS baut auf den gleichen physikalischen Grundlagen (siehe Physikalische Grundlagen 3.3.1) wie die MRT auf, nur dass anstelle von Bildern Intensitätsspektren entstehen. Sie ist eine einzigartige Methode zur Darstellung von Stoffwechselmetaboliten und lokaler Konzentrationsunterschiede im menschlichen Gehirn ohne invasive Techniken. Ein wichtiger Umstand magnetischer Wechselwirkungen für die MRS ist die chemische Verschiebung (*chemical shift*). Diese beruht auf verschiedenen Resonanzfrequenzen von Atomen in unterschiedlichen Molekülen und deren dadurch erzeugter Inhomogenitäten in den lokalen Magnetfeldern. Nach einem HF-Puls, der mit derselben Resonanzfrequenz des zu interessierenden Kerns (hier das H-Atom) auf die Probe eintrifft, werden die Resonanzen ohne Ortsbestimmung als Zeitsignal aufgezeichnet. Diese zahlreich eintreffenden Signale werden mittels der Fourier-Transformation in ein Frequenzspektrum umgewandelt. In diesem Spektrum können die Konzentrationen der detektierten Moleküle ermittelt werden. Jedes Zeitsignal ist nach der mathematischen Transformation bei der entsprechenden Frequenz aufgetragen und gibt als Fläche unter der Linie der Breite bei halber Höhe (FWHM, *full width half maximum*) die Konzentration an. Um die Lokalisation der MR-Spektren festzulegen werden wie bei der MR-Bildgebung mittels lokaler Gradientenfelder in drei Orthogonalen die Resonanzen der Kerne räumlich bestimmt. Bei der  $^1\text{H}$ -Spektroskopie werden die magnetischen Eigenschaften des Wasserstoffatoms genutzt, um verschiedene Metaboliten zu detektieren. Wasserstoff ist zwar in vielen organischen Molekülen vertreten, kann aber nur in wenigen nachgewiesen werden. Das liegt zum einen an der Größe der Moleküle, da nur kleine Moleküle ein genügend großes Signal generieren können und zum anderen an der Konzentration des zu untersuchenden Voxels. Mindestkonzentrationen von 1-2 mmol/l sind erforderlich, damit das Signal nicht im Hintergrundrauschen untergeht.

Die von uns verwendete Technik ist die Single-Voxel-MRS. Es werden hierfür genau festgelegte Zielregionen (ROI, *region of interest*) verwendet. Eine häufig verwendete Sequenz für diese Technik ist die PRESS-Sequenz (*point resolved spectroscopy*). Die PRESS-Sequenz erzeugt über einen 90°- und 180°-HF-Puls ein Spin-Echo und eignet sich gut für Metabolite mit langen T<sub>2</sub>-Relaxationszeiten. Ein Problem der Single-Voxel-MRS ist die Größenlimitierung der ROI's, da bei zu kleiner Größe die geringen Konzentrationen im Hintergrundrauschen verschwinden.

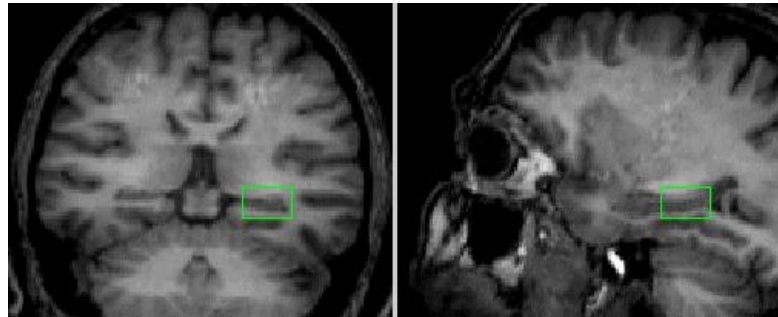
### 3.4.2 Magnetresonanzspektroskopie zur quantitativen Erfassung der Metabolite

Nach wiederholtem automatisiertem globalem Ausgleich von Feldinhomogenitäten („automatic shimming“) wurden T1-gewichtete Bilder (MDEFT, TE = 3,8 ms, 128 aufeinander folgende Schichten von 1,5 mm Dicke und 1 mm Auflösung in der x-y-Ebene) zur Lokalisierung und Positionieren der Zielvolumina (Voxel) sowie für die Segmentierung des Parenchyms aufgenommen. Für die MRS wurde die PRESS-Sequenz des Scanner-Softwarepakets durch Implementierung eines Shinnar LeRoux-optimierten 90°-Impulses sowie zweier refokussierter Mao-Impulse optimiert. Die verwendete Repetitionszeit lag bei 3 s und die Echozeit bei 80 ms. Aufgrund der deutlich höheren Konzentration des Wassers im Vergleich zu derer der Metabolite wurde eine Unterdrückung des Wassersignals vorgenommen. Nach Bestimmung der für den 90°-Impuls erforderlichen Hochfrequenz-(HF)-Leistung wurden acht Blöcke von 16 gemittelten phasencodierten Scans mit wasserunterdrückenden gaussförmigen CHESS (*Chemical Shift Selective*) - Impulsen aufgenommen. Danach folgten (für die spätere Wirbelstromkorrektur) acht gemittelte Aufnahmen ohne wasserunterdrückende Impulse.

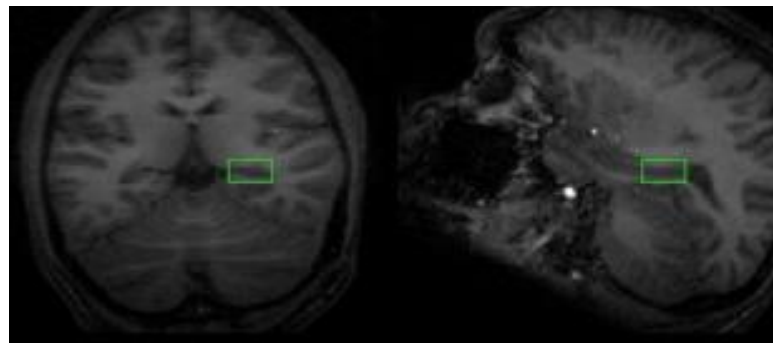
Die Spektren wurden aus einem 2,5 x 4 x 2 cm<sup>3</sup> großen Voxel im Anterioren Zingulum (ACC) (s. **Abbildung 6**), einem 2 x 2 x 1,2 cm<sup>3</sup> großen Voxel im Hippocampus (HC) (s. **Abbildung 8**) und einem 2 x 2 x 2 cm<sup>3</sup> großen Voxel im Nucleus Accumbens (NAc) (s. **Abbildung 7**) bestimmt. Für die Spektrenauswertung wurden wasserunterdrückte Phantomspektren in Voxeln derselben Größe im Zentrum von Metaboliten enthaltenden Phantomen gemessen. Bei diesen Phantomen handelte es sich um sphärische Glaskolben mit 0,1 mol/l des jeweiligen Metabolit in 0,1 mol/l Phosphatpuffer (pH-Wert bei 37°C: 7,2) (Sigma-Aldrich), welche in einem weiteren ringförmigen Phantom lagen, das die typische Spulenbeladung durch einen menschlichen Kopf simuliert. Unmittelbar vor bzw. nach der in-vivo-Messung wurde der Scanner für die Spektroskopie kalibriert. Zu diesem Zweck wurden für ein zentrales Voxel (Geometrie wie oben) in einem sphärischen Glaskolben (500 ml) mit Wasser (mit 0,5 g/l Kupfersulfat, T<sub>1</sub> = 620 ms, T<sub>2</sub> = 510 ms) die für den 90°-Impuls erforderliche HF-Leistung gemessen und ein Spektrum aufgenommen.



**Abbildung 6: Position des Voxels im Anterioren Gyrus Cinguli (ACC 2,5 x 4 x 2 cm)**



**Abbildung 7: Position des Voxels im Nucleus Accumbens (NAc 2 x 2 x 2 cm)**



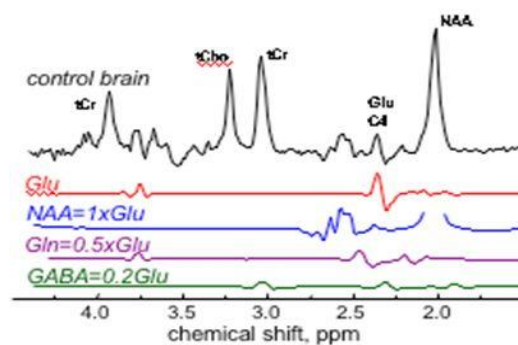
**Abbildung 8: Position des Voxels im Hippokampus (HC 2 x 2 x 1,2 cm)**



## Datenanalyse

Die Spektren der Metabolite (s. **Abbildung 9**) wurden unter Zuhilfenahme eines Programmpaketes für semiparametrische quantitative Auswertung von MR-Spektren analysiert [36]. Dieses greift zum Anpassen („Fitting“) der Daten auf ein Zeit-Frequenz-Verfahren (*TDFD- time domain-frequency domain*) zurück. Vor dem Fitten wurden die Spektren automatisch für Wirbelströme korrigiert. Bewegungs- und Frequenzdrift-Artefakte wurden durch eine phasenkohärente Frequenz-Shift-Korrektur minimiert [127]. Für den Fit der vorliegenden Spektren wurde ein Frequenzbereich von  $-150$  Hz bis  $-400$  Hz gewählt. Er enthält neben den relevanten Glutamatesonanzen die Singulettts von NAA, tCr(CH<sub>3</sub>) und tCho. Das Fitting wurde unter Berücksichtigung folgender Vorannahmen [126] ausgeführt: (i) Phantomspektren für NAA, Glu und Gln, (ii) konstante Frequenzabstände für Glu, Gln und NAA, gleiche Linienbreite, gleiche Phase, (iii) Anpassung der Signallinien an eine Lorentzkurve.

Für die Bestimmung der absoluten Metabolitenkonzentrationen (in mmol pro Liter des Voxels) wurden die Amplituden von Glu, Gln und NAA auf die der entsprechenden Metabolitenphantome bezogen und mit der ermittelten HF-Leistung korrigiert [30]. Dagegen wurden die Amplituden von tCho und tCr auf jene des Wasserspektrums bezogen und mit der hierfür erforderlichen HF-Leistung korrigiert. Die für die weitere Quantifizierung benötigten longitudinalen und transversalen Relaxationszeiten der Metaboliten wurden der Literatur entnommen [126]. Es wurde von einer molaren Wasserkonzentration innerhalb des Phantoms von  $55,5$  mol/l ausgegangen. Eine Korrektur der in-vivo-Konzentrationen um den Anteil des Liquors in den gemessenen Voxeln erfolgte mittels Segmentierung der T<sub>1</sub>-gewichteten Bilder unter Zuhilfenahme des Programmpaketes SPM 2 [10; 9].



**Abbildung 9: Chemical Shift**

(Glu = Glutamat, NAA = N-Acetylaspartat, Gln = Glutamin, GABA =  $\gamma$ -Aminobuttersäure)

### 3.5 Statistik zur Hypothesenprüfung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik Softwareprogramm SPSS V17.0 und für die Daten aus der funktionellen Magnetresonanztomographie mit dem Softwareprogramm SPM 5 (s. Kapitel 3.3.7).

Zunächst wurde deskriptiv die Stichprobe mit Mittelwerten und Standardabweichungen beschrieben. Die Geschlechterhäufigkeitsverteilung wurde mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Die MRT-Daten wurden nach dem Allgemeinen Linearen Modell für den von uns definierten Kontrast Gewinnbedingung - Neutralbedingung berechnet. Für die genaue Beschreibung der Analyseschritte der multiplen Regression und der t-Testung der funktionellen MRT-Daten siehe Kapitel 3.3.7. Für die weiteren Berechnungen wurden die in der ROI-Analyse ermittelten Beta-Werte im rechten und linken Nucleus Accumbens addiert und auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Die Glutamatkonzentrationen aus den Spektren der drei Voxel wurden ebenfalls mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest überprüft.

Zur Überprüfung der Hypothese führten wir lineare Regressionsanalysen für den BOLD-Antizipationskontrast und die Glutamatkonzentrationen im ACC, Hippokampus und Nucleus accumbens durch. Die Beta-Werte des BOLD-Kontrastes wurden als abhängige Variable (y) und die Glutamatkonzentrationen der jeweiligen Voxel und in einem weiteren Schritt mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Rauchverhalten als unabhängige Variablen (x) definiert. Die Voraussetzungen für die Durchführung einer Regression sind, dass für jeden Glutamatwert (x) eine Normalverteilung vom Beta-Wert im NAc (y) vorliegt, dass die Variabilität von y (ermittelt durch Varianz und Standardabweichung) für jeden Wert für x konstant ist und dass die Beziehung der Variablen untereinander eine lineare ist. Weiterhin setzten wir voraus, dass alle Variablen unabhängig sind. Wir verwendeten die Standardmethode der kleinsten Quadrate für die Regression, die Residuen und deren Residualvarianzen als Maß für die Anpassungsgüte der Regressionslinie hervorbringt.

Die graphische Darstellung der Regression erfolgt in Streudiagrammen, in denen die Regressionsgerade mit dem 95% igen Konfidenzintervall (Linien oberhalb und unterhalb der Geraden) und den Einzelwerten als Punkte eingezeichnet sind. Tabellarisch werden für die Modellbeschreibung neben der Regressionsgeraden (R), das  $R^2$  und der Standardfehler des Schätzer darge-

stellt. Das  $R^2$  dient hierbei die Anpassungsgüte/*goodness-of-fit* zu beleuchten, in dem die Proportionen der Gesamtvarianz durch das Modell untersucht wird und prozentuale Aussagen über die Variabilität der BOLD-Werte macht, die durch die Variationen der Glutamatkonzentrationen erklärt werden können. Eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) ermittelt die Varianzen der Residuen, die als Quadratsumme und Mittel der Quadrate mit F- und p-Werten dargestellt werden. Die Residuenstatistik beschreibt Standardisierte vorhergesagte Werte, nichtstandardisierte und standardisierte Residuen und deren Mittelwerte und SD. Die Berechnung der Koeffizienten wird mit den Schätzern (B und Beta) und dem Standardfehler, den T- und p-Werten und dem Konfidenzintervall dargestellt.

## 4 ERGEBNISSE

Im folgenden Abschnitt wird zunächst die Stichprobe beschrieben und auf Unterschiede in der geschlechtlichen Verteilung untersucht. Es werden im Weiteren die einzelnen Ergebnisse aus den verschiedenen Untersuchungsmethoden, der Magnetresonanztomographie und der -spektroskopie, dargestellt und unter 4.4 die statistischen Ergebnisse aus den Regressionsanalysen aufgeführt. In Abschnitt 4.5 werden Einflussfaktoren wie Alter, Wachheitsgrad und Rauchverhalten als unabhängige Variablen jeweils einzeln in die Regression miteinbezogen.

### 4.1 Stichprobenbeschreibung

Wir untersuchten 23 Studienteilnehmer im Alter von 22 bis 46 Jahren, das durchschnittliche Alter betrug 30 Jahre (SD = 6,77). Insgesamt waren 15 der Probanden männlich und 8 weiblich (m = 65,2 %; w = 34,8 %), davon 21 Probanden rechtshändig und zwei Probanden links-händig. An soziodemographischen Daten erhoben wir mittels eines von uns entworfenen Screening-Fragebogens personenbezogenen Daten wie den Bildungsstand und das Rauchverhalten. Diese Daten sind in **Tabelle 2** abgebildet.

|   | N=23              |
|---|-------------------|
| Alter (Jahre)– Mittelwert (SD) <sup>(1)</sup> /Median | 30,0 (6,77)/27,8  |
| Geschlecht m/w <sup>(2)</sup>                         | 15/8              |
| Händigkeit r/l  | 21/2              |
| Schulbildung (Jahre) – Median (SD)                    | 16 (1,79)         |
| Rauchstatus <sup>(3)</sup>                            | <b>Anzahl (%)</b> |
| Raucher (N= )   | 10 (43,5)         |
| Nichtraucher (N= )                                    | 13 (56,5)         |

(1)  $Z = 1,075$ ;  $p = 0,198$   
(2)  $\chi^2 = 2,13$ ;  $df= 1$ ;  $p= 0,144$   
(3)  $\chi^2 = 0,391$ ;  $df= 1$ ;  $p= 0,532$

**Tabelle 2: Beschreibung des Probandenkollektivs. SD: Standardabweichung**

Der Vergleich der Geschlechterverteilung der Probanden erfolgte mit einer Häufigkeitstestung (Chi-Quadrat-Test) und ergab eine nicht signifikante Gruppenverteilung ( $\chi^2 = 2,13$ ;

asymptotische Signifikanz = 0,144), ebenso wie die Häufigkeitsverteilung der Raucher und Nichtraucher ( $\chi^2 = 0,391$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,532$ ) nicht signifikant war.

#### 4.1.1 Überprüfung auf Normalverteilung

Die Verteilungsform der Glutamatkonzentrationen aller 3 Voxel und der ROI-basierten Beta-Werte der fMRT wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest (KSA) geprüft und ergaben keine Hinweise auf Abweichungen von der Normalverteilung.

|                            | Z     | p     |
|----------------------------|-------|-------|
| Anatomische ROI re + li    | 0,802 | 0,541 |
| Glutamat im ACC            | 0,533 | 0,938 |
| Glutamat im li Hippokampus | 0,621 | 0,836 |
| Glutamat im li NAc         | 0,427 | 0,993 |

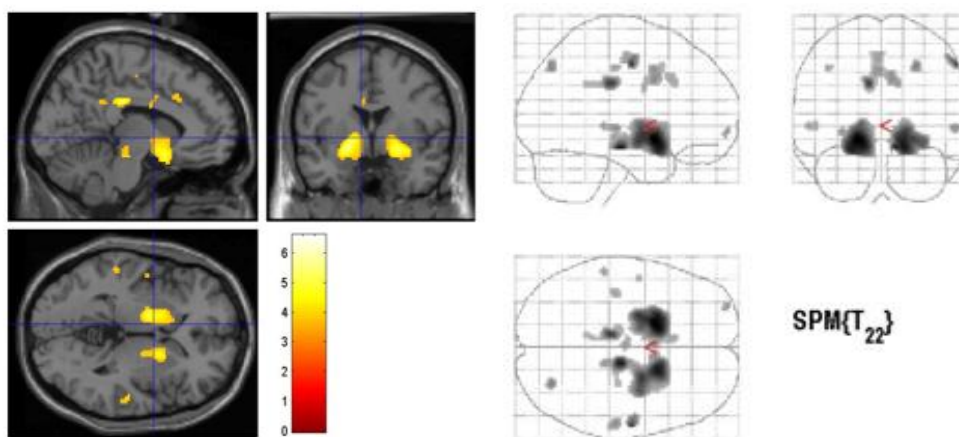
**Tabelle 3: Werte aus dem Kolmogorov-Smirnov Test**

## 4.2 Ergebnisse der funktionellen MRT

Bei allen Probanden wurden die charakteristischen BOLD-Aktivitätsmuster bei der Verarbeitung belohnungsassoziierter Stimuli, in diesem Fall monetärer Gewinn von 1 Euro, beobachtet. Wir prüften hierfür den Kontrast zwischen der Möglichkeit Geld zu gewinnen bei Sicht des ankündigenden Symbols (Kreis) ca. 2,25 – 3 s vor dem Feedback und dem ankündigenden neutralen Reiz, der angibt das weder Belohnung noch Bestrafung folgt und als Baseline der Hirnaktivität gilt. Dieser als Antizipationskontrast bezeichnete Moment der Bildakquise wurde aufgrund zahlreicher Studien mit diesem [89; 165] oder ähnlichen Paradigmata [35; 119] als robuste Methode gewählt um eine Aktivierung subkortikaler Strukturen, die in belohnungsorientierte Lernprozesse involviert sind, zu erzeugen. Es wurden pro Proband 2 Durchläufe mit je 80 Aufgaben (trials) ausgewertet. Für den von uns verwendeten Kontrast wurden jedoch nur die insgesamt 52 neutralen und 54 belohnenden trials verwendet. In der von uns anatomisch festgelegten Zielregion, dem Nucleus accumbens, wurde im weiteren Verlauf für jeden Probanden eine *Region of interest* (ROI) für weitere statistische Rechenschritte definiert.

*ANTIZIPATION GEWINN versus NEUTRAL*

Der t-Test für die gesunde Stichprobe zeigte über das gesamte Gehirn (*whole brain*) signifikante Aktivierungen während der Antizipation der 1 Euro gewinnbringenden Aufgaben nicht aber während der neutralen Kondition im linken (x, y, z: -18, 7, -9;  $t = 6,59$ ) und rechten ventralen Striatum (24, -4, -8;  $t = 5,45$ ). Weitere aktivierte Areale lagen in der linken Amygdala, in frontal-kortikalen Arealen, in der Substantia nigra, im anterioren Gyrus cinguli, in motorischen präzentralen Arealen und im Temporallappen. Für alle Aktivitätsmuster gilt eine unkorrigierte Signifikanzschwelle von  $p = 0,001$  und eine minimale Voxelgröße von  $k = 10$ . Die t-Werte, Koordinaten und Aktivierungskarten sind in **Abbildung 10** und **Tabelle 4** dargestellt.



**Abbildung 10: Sämtliche während der Antizipation aktivierten Hirnareale.**

Aktiviert Hirnregionen während der Antizipation an einer monetären Gewinnaufgabe (Kontrast Gewinn vs. NoOutcome). **Links:** BOLD-Aktivierung im li Ventralen Striatum. [x, y, z] = [-18, 7, -9] T = 6,59 **Rechts:** SPM Aktivierungskarte (Übersicht).

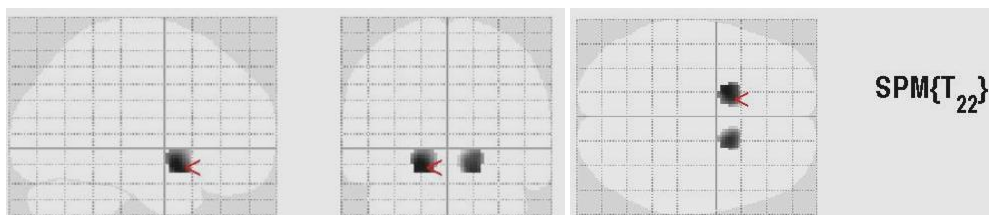
| Region                    | BA               | Re/Li        | x   | y   | z   | t-Wert |
|---------------------------|------------------|--------------|-----|-----|-----|--------|
| Ventrales Striatum        | Putamen          | Li           | -18 | 7   | -9  | 6,59   |
|                           | Putamen          | Re           | 24  | -4  | -8  | 5,45   |
| Amygdala                  |                  | Li           | -24 | -6  | -10 | 5,47   |
| Gyrus frontalis inferior  | 47               | Re           | 18  | 9   | -14 | 6,13   |
| Gyrus frontalis superior  | 10               | Li           | -30 | 62  | -6  | 4,09   |
| *                         | Substantia Nigra | Re Hirnstamm | 12  | -20 | -12 | 6,00   |
| Gyrus cinguli             | 23               | Li           | -10 | -26 | 31  | 5,44   |
|                           | 31               | Li           | -8  | -41 | 30  | 3,65   |
| Gyrus präcentralis        | 4                | Re           | 57  | -8  | 43  | 5,36   |
| Lobus parietalis superior | 7                | Re           | 26  | -68 | 44  | 4,37   |
| Gyrus cinguli anterior    | 24               | Re           | 8   | 9   | 33  | 4,19   |
|                           | 32               | Li           | -2  | 10  | 38  | 4,12   |
|                           | 24               | Li           | -8  | -1  | 26  | 3,68   |
|                           | 32               | Li           | -6  | 21  | 32  | 3,86   |
| *                         | Substantia Nigra | Li Hirnstamm | -8  | -24 | -12 | 4,15   |
| Lobus paracentralis       | 31               | Li           | -2  | -11 | 47  | 3,92   |
| Gyrus präcentralis        | 4                | Li           | -40 | -19 | 41  | 3,89   |
| Gyrus temporalis medius   | *                | Li           | -55 | -31 | 2   | 4,06   |
|                           | 21               | Re           | 55  | -21 | -1  | 4,17   |
| Gyrus temporalis superior | *                | Li           | -51 | -4  | 0   | 3,82   |

**Tabelle 4: Lokalisation und Maxima aller signifikanter Cluster**

Lokale Maxima der Aktivierung aller signifikanten Cluster ( $P < 0,001$ , unkorrigiert;  $k=10$  Voxel; Schwelle =  $0,001$ , unkorrigiert) sind abgebildet. Alle Koordinaten sind im Talairach-Koordinatensystem angegeben. BA: Broadman Areal.

### 4.2.1 Region-of-Interest (ROI-) Analyse

Für die Prüfung unserer Haupthypothese war es erforderlich die Aktivierung im Ventralen Striatum für weitere Rechenschritte topographisch möglichst genau zu bestimmen und zu quantifizieren. Dazu führten wir für jeden einzelnen Probanden ROI-Analysen im Antizipationskontrast durch. Es wurde für beide Nuclei Accumbens das lokale Maximum innerhalb des Clusters nahe der Talairach-Koordinaten für den NAc  $[x\ y\ z] = [-6\ 10\ -6]$  manuell bestimmt (s. **Abbildung 11**) und um dieses eine ROI mit einem Sphärenradius von 6 mm festgelegt. Für diesen Radius wurde ein gemittelter Beta-Wert für jeden Probanden erstellt. Diese Analyseschritte wurden mit SPM 5 und einem Tool von MarsBaR [20] durchgeführt. Der Vorteil dieser Peak-Voxel orientierten gegenüber einer gewöhnlich segmentierten ROI besteht darin, dass Auslöschungsartefakte aus dem basalen Vorderhirn, deren interindividuelle Ausprägungen zu falsch negativen Ergebnissen führen können, weitestgehend minimiert werden. Die ermittelten Beta-Werte der gesunden Probandengruppe sind in ihrer Verteilung in **Tabelle 5** dargestellt.



**Abbildung 11: Region of Interest im Ventralen Striatum**

Bildliche Darstellung des Ventralen Striatums auf einem Standard-Template Gehirn mit bilateralen ROI bei den Koordinaten  $[x\ y\ z] = [-6\ 10\ -6]$ . (Dargestellt mit einer bilateralen NAc-Maske)

| N = 23          | ROI li      | ROI re      | ROI re + li |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|
| Mittelwert (SD) | 2,77 (3,18) | 2,87 (3,01) | 5,64 (6,11) |
| Minimum/Maximum | -2,84/9,33  | -2,12/10,95 | -4,96/20,28 |

**Tabelle 5: Übersicht der Beta-Werte der anatomischen *Region of Interest*.**



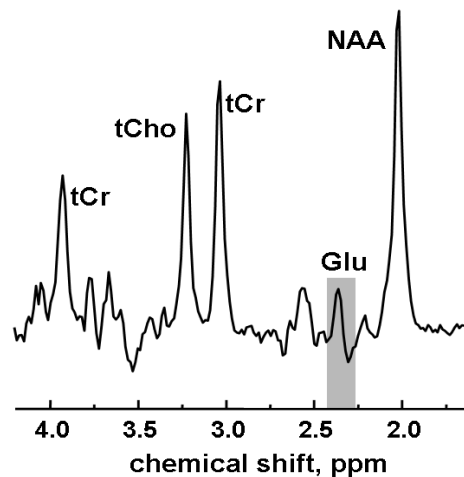
### 4.3 Ergebnisse der $^1\text{H}$ -Magnetresonanzspektroskopie

#### 4.3.1 Glutamatkonzentrationen

Ein typisches PRESS Spektrum aus dem Voxel des linken Hippokampus zeigt neben der flachen Baseline, gute Ergebnisse in der Glutamat C4 Region, in der Glutamin und GABA nur wenig störende Einflüsse auf die bestimmte Konzentration haben [126]. Die Resonanzen von NAA, tCr und tCho sind in

**Abbildung 12** als prominente Einzelsignale erkennbar, während Glutamat bei einem Peak von 2,25 ppm abzugrenzen ist. Bei einer Echozeit (TE) von 80 ms kann eine quantitative Messung von Glutamat optimalerweise erfolgen.

Die Qualitätskriterien für ein auswertbares Spektrum in der Magnetresonanzspektroskopie wurde für die Glutamatkonzentrationen im anterioren Gyrus cinguli bei 23 Probanden, für die Glutamatkonzentrationen im Hippokampus bei 22 und im Nucleus Accumbens bei nur 15 Probanden erfüllt. Die **Tabelle 6** bildet Konzentrationsmittelwerte, Standardabweichungen, Maxima und Minima ab.



**Abbildung 12: PRESS Spektrum aus dem Hippokampus**

Typisches PRESS Spektrum (TR = 3 s und TE = 80 ms) aus dem Hippokampus-Voxel. Gemessen im Bruker MDEFT 3T Tomographen der Physikalisch Technischen Bundesanstalt. Die C4-Protonen Multipletresonanz von Glutamat ist grau vorgehoben. *tCr* Gesamt Kreatin *tCho* Gesamt Cholin *NAA* N-acetylaspartat [aus 48]

|                 |                | Nucleus accumbens <sup>1</sup> | Hippokampus <sup>1</sup> | Anteriore Zingulum <sup>2</sup> |
|-----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| N               | <i>Gültig</i>  | 15                             | 22                       | 23                              |
|                 | <i>Fehlend</i> | 8                              | 1                        | 0                               |
| Mittelwert (SD) |                | 12,40 (2,56)                   | 9,87 (2,04)              | 14,06 (1,65)                    |
| Median          |                | 11,91                          | 9,40                     | 14,23                           |
| Minimum/Maximum |                | 7,64/17,56                     | 6,98/14,81               | 11,38/17,71                     |

<sup>1</sup>= linke Hemisphäre

<sup>2</sup>= linke & rechte Hemisphäre

**Tabelle 6: Glutamatkonzentrationen in den Voxeln der MRS**

## 4.4 Prüfung der Haupthypothese

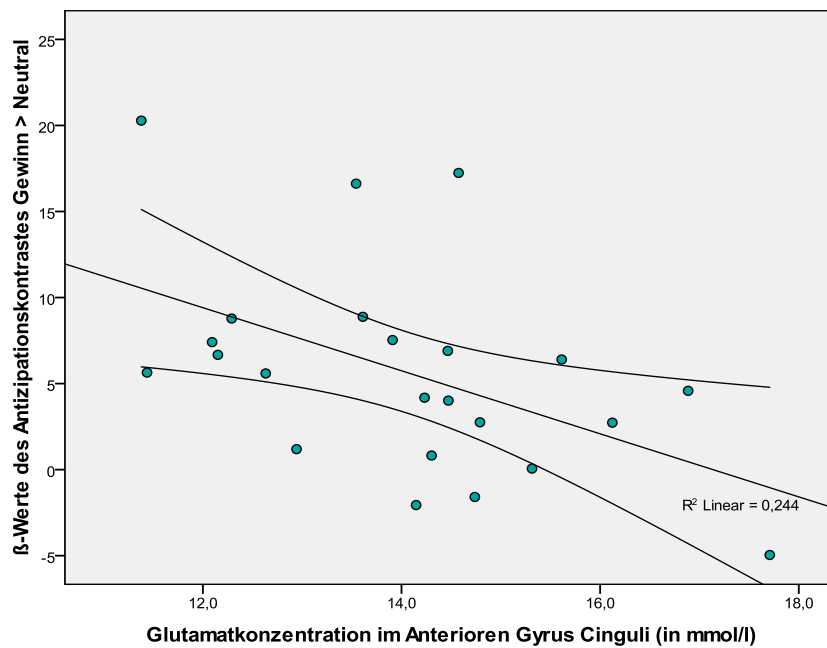
### 4.4.1 Anatomische ROI im Nucleus Accumbens und Glutamatkonzentration im Anterioren Gyrus Cinguli

Um den von uns postulierten Zusammenhang zwischen der absoluten Glutamatkonzentration im ACC und dem BOLD-Kontrast im subkortikalen Nucleus Accumbens, der durch Dopamin moduliert wird, herzustellen, wurden lineare Regressionsanalysen berechnet. Die lineare Regressionsanalyse mit den beidseitigen Beta-Werten des BOLD-Antizipationskontrastes im NAc als abhängige Variable und der Glutamatkonzentration im Anterioren Zingulum (ACC) als unabhängige Variable, ergab für die gesunden Probanden signifikante Regressionskoeffizienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,017 und einem T-Wert von -2,6. Das Bestimmtheitsmaß (*goodness-of-fit*) des Modells liegt bei einem korrigierten  $R^2 = 0,208$ , welches 21% des linearen Zusammenhangs aufgrund von Variabilitäten der beiden Variablen erklärt. Die Regressionsgerade und die Mittelwertkurven sind in **Abbildung 13** dargestellt. Die einfaktorielle Varianzanalyse der gemessenen Werte in ihrer Abweichung zur Regressionsgeraden ergab einen F-Wert von 6,787 bei einer signifikanten Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $p = 0,017$ . Sie zeigt, dass sich das Modell zur Vorhersage der BOLD-Werte verbessert hat im Vergleich zur Prädiktion durch Mittelwerte. Der Korrelationskoeffizient B gibt an, dass pro Einheitserhöhung 1 mmol/l Glutamat im ACC der Beta-Wert des BOLD-Kontrasts um -1,832 Einheiten sinkt. Die Modellzusammenfassung, ANOVA und Koeffizientenbeschreibung sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

| ACC           |                                     |       |                               |                      |        |       |
|---------------|-------------------------------------|-------|-------------------------------|----------------------|--------|-------|
| Koeffizienten | Nicht-Standardisierte Koeffizienten |       | Standardisierte Koeffizienten | 95 % KI (B)          | T      | p     |
|               |                                     | B     | Standardfehler                | Beta                 |        |       |
|               | -1,832                              | 0,703 | -0,494                        | -3,295/-0,37         | -2,605 | 0,017 |
| Modell        | R <sup>2</sup>                      |       | Standardfehler des Schätzers  | Korr. R <sup>2</sup> |        |       |
|               | 0,244                               |       | 5,434                         | 0,208                |        |       |
| ANOVA         | Quadratsumme                        |       | Mittel der Quadrate           | df                   | F      | P     |
|               | 200,426                             |       | 200,426                       | 1                    | 6,787  | 0,017 |
| Regression    |                                     |       |                               |                      |        |       |
| Residuen      | 620,141                             |       | 29,531                        | 21                   |        |       |

**Tabelle 7: Regressionsanalyse für Antizipationskontrast im NAc und GLU im ACC**

Daten der Regressionsanalyse für die abhängige Variable anatomische ROI des Antizipationskontrastes mit der Einflussvariable Glutamat im Anterioren Gyrus Cinguli (ACC)



**Abbildung 13: Streudiagramm Glutamat im ACC und BOLD-Antizipationskontrast im NAc**

#### 4.4.2 Anatomische ROI im Nucleus Accumbens und Glutamatkonzentration im Hippokampus und Nucleus Accumbens

Die Überprüfung der Nebenhypothesen ergab keine signifikante Einflussnahme der unabhängigen Variablen Glutamat im Hippokampus und Nucleus Accumbens auf die Beta-Werte des BOLD-Kontrastes. Die Regressionskoeffizienten lagen bei der Variable Glutamat im Hippokampus bei einer Wahrscheinlichkeit  $p = 0,839$  und einem T-Wert von  $-0,205$ . Mit diesem Modell konnten nur 4,8 % (korr.  $R^2 = 0,048$ ) der Variabilität der Werte im Zusammenhang mit der Regressionsgeraden erklärt werden. Für die Glutamatkonzentration im Nucleus Accumbens lag der Regressionskoeffizient bei einem  $p = 0,832$  und einem T-Wert von  $0,216$ . Das Modell konnte mit einem  $R^2$  von  $0,073$  als nicht ausreichend zur Zusammenhangserklärung der Parameter gewertet werden.

### 4.5 Analyse potentieller Kontrollvariablen

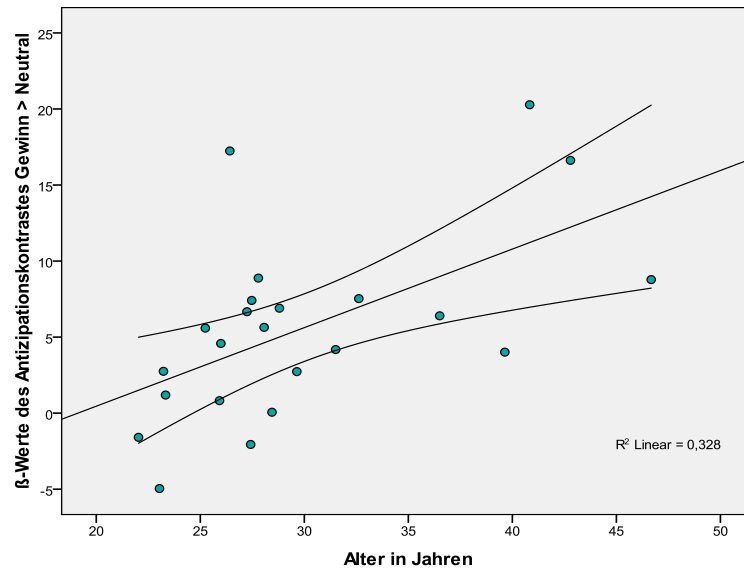
Als mögliche einflussnehmende Kovariaten auf den BOLD-Kontrast wurden Alter, Geschlecht, Raucherstatus und der Wachheitsgrad als weitere Regressoren in die Regressionsanalyse miteinbezogen und auf Veränderungen in den Regressionsmodellen der Haupthypothese untersucht.

Für die Zugehörigkeit zu einem Geschlecht zeigte sich keine signifikante Einflussnahme auf die untersuchten BOLD-Kontraste ( $B = 0,217$ ;  $T = 0,079$ ;  $p = 0,937$ ;  $R^2 = -0,047$ ). Auch der zum Zeitpunkt der Messung erhobene Müdigkeitsgrad der Probanden, die mit Hilfe der Stanford Sleepiness Skala (1-7) erhoben wurde, zeigte auf die Aktivierungen im NAc in dem durchgeführten Reaktionsspiel keinen Einfluss ( $B = -2,203$ ;  $T = -1,313$ ;  $p = 0,204$ ;  $R^2 = 0,033$ ). Ob die Probanden Raucher oder Nichtraucher waren, schien ebenfalls keinen Einfluss auf die Messergebnisse zu haben ( $B = 0,807$ ;  $T = 0,308$ ;  $p = 0,761$ ;  $R^2 = -0,043$ ).

#### 4.5.1 Alterseffekte

Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Kontrollvariablen fanden wir einen signifikanten Zusammenhang des Probandenalters auf den BOLD-Antizipationskontrast. Ein Regressionskoeffizient mit einem  $B = 0,517$  bei einem T-Wert  $= 3,198$  und einem signifikanten  $p = 0,004$  zeigt deutlich die lineare Abhängigkeit. Der F-Wert der Varianzanalyse beträgt  $10,228$  bei  $p = 0,004$ . Die Regressionsgerade mit einem korrigierten  $R^2$  von  $0,295$  entspricht einer fast

30 %igen Erklärung der Variabilitäten beider Variablen durch die Regressionsgerade. Diese ist im Streudiagramm der **Abbildung 14** abgebildet.



**Abbildung 14: Streudiagramm der Einflussvariable Alter**

Regressionsanalyse mit der Einflussvariable Alter des Probanden und den abhängigen BOLD-Kontrastwerten.

## 4.6 Ergebnisse unter Berücksichtigung der Einflussvariable Alter

Die Glutamatkonzentrationen wurden unter Berücksichtigung der Variable Alter in erweiterten Regressionsmodellen berechnet. Für das Glutamat im Anterioren Gyrus Cinguli stellte sich unter der Erweiterung des Alters in das Regressionsmodell eine Zunahme des Goodness-of-fit mit einem  $R^2$  von 0,385 dar, welches mehr durch das Alter erklärt wurde ( $B = 0,42$ ;  $T = 2,655$ ;  $p = 0,015$ ) als durch den Glutamateinfluss ( $B = -1,311$ ;  $T = -2,018$ ;  $p = 0,057$ ). Somit ist unter der Altersberücksichtigung die kortikofrontale Glutamatkonzentration nicht signifikant, zeigt aber eine statistische Tendenz, die einen Einfluss vermuten lässt. Für das Alter der Probanden gilt, dass eine Alterszunahme pro Jahr eine Erhöhung der NAc-Aktivität um 0,42 Einheiten des Beta-Wertes bewirkt. Für die Glutamatkonzentration bleibt die Abnahme der Aktivität (-1,311) je mmol/l Erhöhung bestehen. Die Ergebnisse der Koeffizienten, Modellerstellung und ANOVA sind in **Tabelle 8** abgebildet.

| ACC           |                                     |                |                                       |              |        |       |
|---------------|-------------------------------------|----------------|---------------------------------------|--------------|--------|-------|
| Alter         |                                     |                |                                       |              |        |       |
| Koeffizienten | Nicht-Standardisierte Koeffizienten |                | Standardisierte Koeffizienten         | 95 % KI (B)  | T      | p     |
|               | B                                   | Standardfehler | Beta                                  |              |        |       |
| ACC           | -1,311                              | 0,65           | -0,354                                | -2,667/0,044 | -2,018 | 0,057 |
| Alter         | 0,42                                | 0,158          | 0,466                                 | 0,09/0,75    | 2,655  | 0,015 |
| Modell        | Korr. $R^2$<br>0,385                |                | Standardfehler des Schätzers<br>4,788 |              |        |       |
| ANOVA         | Quadratsumme                        |                | Mittel der Quadrate                   | df           | F      | P     |
| Regression    | 362,076                             |                | 181,038                               | 2            | 7,897  | 0,003 |
| Residuen      | 458,491                             |                | 22,925                                | 20           |        |       |

**Tabelle 8: Regressionsanalyse im ACC mit Einflussvariable Alter und Glutamat**

In der **Tabelle 8** sind die Daten der Regressionsanalyse für die Variable anatomische ROI des Antizipationskontrastes mit den Einflussvariablen Glutamat im Anterioren Gyrus Cinguli (ACC) und dem Alter der Probanden zu sehen

Im Hippokampus sind die Daten auch durch eine Altersberücksichtigung unverändert unter dem Signifikanzniveau von 0,05. Das Alter hat in diesem Modell einen stärkeren Einfluss auf das hohe  $R^2$  (0,274) mit einer Signifikanz von  $p = 0,005$ . Die Werte sind der **Tabelle 9** zu entnehmen.

| <b>Hippokampus</b>   |                                     |                |                               |                      |       |       |
|----------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|-------|-------|
| <b>Alter</b>         |                                     |                |                               |                      |       |       |
| <b>Koeffizienten</b> | Nicht-Standardisierte Koeffizienten |                | Standardisierte Koeffizienten |                      |       |       |
|                      | B                                   | Standardfehler | Beta                          | 95 % KI (B)          | T     | p     |
| <b>HC</b>            | 0,365                               | 0,571          | 0,124                         | -0,831/1,56          | 0,639 | 0,531 |
| <b>Alter</b>         | 0,529                               | 0,169          | 0,608                         | 0,176/0,882          | 3,138 | 0,005 |
| <b>Modell</b>        | R <sup>2</sup>                      |                | Standardfehler des Schätzers  | Korr. R <sup>2</sup> |       |       |
|                      | 0,343                               |                | 5,123                         | 0,274                |       |       |
| <b>ANOVA</b>         | Quadratsumme                        |                | Mittel der Quadrate           | df                   | F     | P     |
|                      |                                     |                |                               | 2                    | 4,953 | 0,019 |
| Regression           | 259,984                             |                | 129,992                       |                      |       |       |
| Residuen             | 498,648                             |                | 26,245                        | 19                   |       |       |

**Tabelle 9: Regressionsanalyse für die Einflussvariablen Glutamat und Alter im HCC**

Daten der Regressionsanalyse für die abhängige Variable anatomische ROI des Antizipationskontrastes mit den Einflussvariablen Glutamat im Hippokampus und Alter der Probanden

Für die Glutamatkonzentrationen im Nucleus Accumbens verhält es sich ähnlich. Das erweiterte Regressionsmodell ist jedoch aufgrund der wenigen Freiheitsgrade mangels ausreichend verwertbarer Spektren nur eingeschränkt zu bewerten. Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse sind in **Tabelle 10** dargestellt.

| <b>Ncl. Accumbens</b> |                                     |                |                               |                      |        |       |
|-----------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|--------|-------|
| <b>Alter</b>          |                                     |                |                               |                      |        |       |
| <b>Koeffizienten</b>  | Nicht-Standardisierte Koeffizienten |                | Standardisierte Koeffizienten |                      |        |       |
|                       | B                                   | Standardfehler | Beta                          | 95 % KI (B)          | T      | p     |
| <b>NAc</b>            | -0,014                              | 0,614          | -0,006                        | -1,351/1,324         | -0,022 | 0,983 |
| <b>Alter</b>          | 0,501                               | 0,243          | 0,514                         | -0,028/1,03          | 2,063  | -0,03 |
| <b>Modell</b>         | R <sup>2</sup>                      |                | Standardfehler des Schätzers  | Korr. R <sup>2</sup> |        |       |
|                       | 0,264                               |                | 5,839                         | 0,142                |        |       |
| <b>ANOVA</b>          | Quadratsumme                        |                | Mittel der Quadrate           | df                   | F      | P     |
|                       |                                     |                |                               | 2                    | 2,157  | 0,158 |
| Regression            | 147,035                             |                | 73,518                        |                      |        |       |
| Residuen              | 409,081                             |                | 34,09                         | 12                   |        |       |

**Tabelle 10: Regressionsanalyse für die Einflussvariablen Glutamat und Alter im NAc**

Daten der Regressionsanalyse für die abhängige Variable anatomische ROI des Antizipationskontrastes mit den Einflussvariablen Glutamat im Ncl. Accumbens und Alter der Probanden

#### 4.6.1 Zusammenfassung

Wir fanden hypothesenkonform einen negativen Einfluss kortikofrontalen Glutamats aus dem ACC auf die Aktivität im Nucleus Accumbens während der Antizipation an potentiell gewinnbringenden Spielsituationen.

Dieser wurde durch einen Effekt des Alters der Probanden auf den BOLD-Kontrast abgeschwächt, lag aber weiterhin oberhalb des Signifikanzniveaus. Der lineare Alterseffekt zeigt, dass je älter die gesunden Spieler sind, desto höher ihre Aktivität im Nucleus Accumbens während des Spiels ist.

Die weiteren von uns untersuchten glutamatergen Regionen, der Hippokampus und der Nucleus Accumbens, zeigten keinen nachweisbaren einflussnehmenden Zusammenhang zu den Aktivitätsänderungen im Ventralen Striatum. Ebenso ergaben weder Alter, noch Geschlecht, Müdigkeit zum Messzeitpunkt oder das Rauchverhalten als abhängige Variablen einen Einfluss auf die von uns untersuchten Hirnregionen und –metabolite.



## 5 DISKUSSION

Zum ersten Mal ist es gelungen beim Menschen in vivo einen funktionellen Zusammenhang zwischen dem Neurotransmitter Glutamat und dem Nucleus Accumbens, einer in Belohnungsaufgaben überwiegend dopaminergen Region, herzustellen.

Angelehnt an die erweiterte Dopaminhypothese nach Carlsson (s. **Abbildung 2**), können unsere Ergebnisse dahingehend interpretiert werden, dass eine erhöhte dopaminerge Aktivität im NAc/VST mit einer niedrigeren Glutamatkonzentration in frontalen Arealen zusammenhängt und umgekehrt. Wie im Einführungsteil erläutert gibt es Hinweise, dass die mittels BOLD-Kontrast ermittelte Aktivität im Nucleus Accumbens einer schnellen, dopaminergen Antwort entspricht [124]. Die neuronale Antwort auf verhaltensinduzierende Belohnungsreize, wie der 1 Euro-Gewinn in dem von uns benutzten Paradigma, ist vermutlich durch einen individuellen Pool lokaler Glutamatkonzentrationen im ACC reguliert. Wir nehmen an, dass chronische Veränderungen der Glutamatkonzentrationen in frontalen Regionen, wie sie bei psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie mehrfach beschrieben wurden [149], zu einer schlechteren Performance und einer geringeren Aktivierung subkortikaler Strukturen während einer Gewinnantizipation führen.

### 5.1 Funktionelle MRT Ergebnisse

Wie bereits in zahlreichen Studien gezeigt, konnten auch wir mittels der *Monetary incentive Delay Task* (MIDT) nach Knutson [86] zu verschiedenen Zeitpunkten gelernter Belohnungsprozesse ereignisbezogene fMRT-Aufnahmen akquirieren und die typischen Aktivierungsmuster im Gehirn replizieren. Die zuvor postulierte robuste Aktivierung dopaminergere Areale während der Prädiktions-/Antizipationsphase, ergab im Kontrast mit der Neutralen Bedingung Aktivierungen im Nucleus Accumbens, mesenzephalen Regionen wie der VTA und der medialen SN, des weiteren im medialpräfrontalen Kortex, dem Anterioren Gyrus Cinguli, der Amygdala, hippocampalen Strukturen und motorischen Arealen (s. **Abbildung 10**). Die BOLD-Antwort in diesen belohnungsrelevanten Arealen sind alle aus der Literatur bildgebender Studien [85] für unerwartete Belohnungen, sowie für angekündigte konditionierte Belohnungen, die eine Verhaltensantwort verlangen, bekannt. Wir konzentrierten uns bei der Auswertung der Datensätze auf eine Veränderung des Oxygenierungsgrades im Blut von subkortikalen Strukturen wie dem Ventralen Striatum/Nucleus Accumbens, da dort Ver-

änderungen bei belohnungspräzifizierenden Stimuli gut untersucht sind und auf feuernde Dopaminneurone in der VTA zurückzuführen sind [129].

Basierend auf der Annahme, dass fMRT-Signaländerungen im Nucleus Accumbens in lernrelevanten Verhaltensexperimenten einer extrasynaptischen DA-Ausschüttung entsprechen, werden diese auf eine phasische Aktivität der Dopaminneurone im Mesenzephalon zurückgeführt. Unerwartete Belohnungen konnten in Tierexperimenten mit einer phasischen DA-Aktivität assoziiert werden und eine DA-Ausschüttung im Ventralen Striatum bewirken. Phasische DA-Transmission zeigt einen kurzen zeitlichen Ablauf, der vermutlich die Eintreffenswahrscheinlichkeit von Belohnungsreizen enkodiert. Saliente, aufmerksamkeitsvoraussetzende Merkmale oder Aufgaben können ebenso extrasynaptische DA-Konzentrationserhöhungen produzieren [134; 55]. In der fMRT beim Menschen konnten Aktivitäten in denselben als dopaminerg identifizierten Areale sowohl bei primären Belohnungen, als auch bei sekundären Belohnungen beobachtet werden.

Erste Studien mit kombinierten Bildgebungsverfahren haben einen direkten Zusammenhang zwischen der BOLD-Antwort bei Antizipation eines Belohnungsreizes und der DA-Ausschüttung im Nucleus Accumbens zeigen können. In einer fMRT/PET-Studie lag im NAc und der VTA eine positive Korrelation zwischen dem D2-Radioliganden Raclopride in der PET und einer BOLD-Aktivierung in der fMRT vor [124]. Auch in der zitierten Studie wurde der Kontrast in der fMRT „Antizipation Gewinn“ versus „Antizipation Neutral“ verwendet und ROI-Analysen des NAc zur statistischen Analyse genutzt. Der Anstieg der hämodynamischen Antwort in der VTA, der dopaminergen Ursprungsneurone, und die DA-Signale in derselben Region zum Antizipationszeitpunkt sind vermutlich nicht nur durch eine eigene DA-Signalentstehung, sondern auch durch afferente Einflüsse aus dem NAc via Ventrales Pallidum [103], laterodorsales und parapontines Tegmentum [90], der Amygdala und frontokortikalen Arealen zu erklären. Zahlreiche der genannten Strukturen sind glutamatergen Ursprungs.

Forschungen zum Ursprung des BOLD-Signals implizieren, dass Veränderungen im Oxygenierungsgrad vor allem durch metabolische und vermutlich synaptische Aktivitäten entstehen. Eine veränderte Blutoxygenierung spielt zu einem hohen Grad an präsynaptischen Elementen von Axonterminalen eine Rolle und repräsentiert vermutlich Afferenzen und intrakortikale Prozesse, deren efferente Projektionen das gemessene Areal aktivieren [105]. Schott und Kollegen erklären demzufolge die positive Korrelation zwischen der ventral

---

striatalen BOLD-Antwort und der dort gemessenen DA-Ausschüttung in der PET mit einem getriggerten D1-Rezeptor vermittelten DA-Signal.

Es wird jedoch diskutiert, ob ein rein dopaminvermitteltes Signal die zeitlich schlechte Auflösung einer BOLD-Antwort erklären kann [96; 7], so dass auch hier ein Einfluss durch Glutamat diskutiert wird. Denn Dopaminneurone formen im Tierexperiment *in vivo* Glutamatsynapsen, und diese können schnelle exzitatorische Signale generieren [49].

Es wird vermutet, dass erhöhte Dopaminaktivitäten im Ventralen Striatum die Eintreffenswahrscheinlichkeit einer Belohnung, bzw. deren Abweichung von einer erwarteten Belohnung (*prediction error*) abbildet. Die Theorie des Prädiktionsfehlers basiert auf tierexperimentellen Studien mit Einzelzelleitungen, die in Verhaltensexperimenten eine Abnahme der Dopaminaktivitäten im VS bei zuverlässigem Belohnungserhalt nachwiesen. Ist der Erhalt einer Belohnung jedoch ungewiss und abhängig von der Performance des Versuchstiers, wird bei Belohnungsantizipation und -erhalt eine hohe DA-Aktivität festgestellt. Verhaltensbiologisch ist diese neuronale Aktivität sinnvoll zu erklären. Erfolgt keine oder nur jedes zweite oder dritte Mal eine Belohnung auf eine Handlung, müssen optimierende Strategien im Sinne von motorischer oder taktischer Verbesserungen entwickelt werden, um diese in Zukunft zuverlässiger zu erhalten. Abweichungen werden dabei neuronal stärker bewertet, als sicher zu erlangende Belohnungen.

Beim Menschen legen funktionelle Bildgebungsstudien nahe, dass die BOLD-Aktivierungen im NAc sowohl bei Belohnungsprädiktion, als auch bei Belohnungserhalt auftreten. Unser Paradigma konnte aufgrund unsicherer und von der motorischen Performance der Probanden abhängiger Parameter zuverlässige BOLD-Antworten im Nucleus Accumbens darstellen. Wir gehen von einem VTA-generierten DA-Signal für unsere NAc-Aktivität während der Antizipationsphase aus und nehmen gleichzeitig an, dass diese von der Menge an verfügbarem Glutamat reguliert wird.

### 5.1.1 Altersbedingte Veränderungen im BOLD-Kontrast und im Dopamin-System

Ein unerwartetes Ergebnis in der Überprüfung einflussnehmender Variablen war der signifikante Einfluss des Alters der Probanden auf den BOLD-Kontrast im Nucleus Accumbens während der Gewinnantizipation im Knutson-Paradigma (korrigiertes  $R^2 = 0,385$ ;  $p = 0,015$ ).

Da es keine Fragestellung dieser Studie war, entsprach die Auswahl unserer Probanden, deren mittleres Alter bei 30 Jahren mit einer Standardabweichung von 6,77 und einem Median von 27,8 Jahren lag, nicht einer repräsentativen Stichprobe zur Beurteilung eines Alterseffektes. Unser Probandenpool liegt in einer Altersspanne von 22 bis 46 Jahren und zeigt eine stark überrepräsentative Anzahl der 20 bis 30 Jährigen, die sich aus der Rekrutierung aus dem Bekannten- und Kollegenkreis ergab.

Alterseffekte der dopaminergen Antwort belohnungsrelevanter Stimuli wurden bei alten Menschen über 60 Jahre [125] und bei Adoleszenten unter 20 Jahre [38] im Vergleich zu Menschen im mittleren Alter zwischen 20 und 40 beschrieben. Adoleszentes belohnungssuchendes Verhalten zeigt in vielen MRT-Studien eine höhere Aktivität in dopaminergen Arealen als bei Erwachsenen. Die Theorie einer hyperresponsiven Dopaminantwort auf belohnende Reize unterstützt die Vorstellung, dass Jugendliche bei einem noch nicht vollständig entwickelten Dopaminsystem größere Dopaminsignale benötigen, um gleiche emotionale Inhalte zu erfahren [37]. Im Dopaminsystem finden sowohl auf zellulärer Ebene Reifungen in der Adoleszenz statt, als auch volumetrische Veränderungen [50].

Bei älteren Menschen ist beobachtet worden, dass die Belohnungsverarbeitung an sich intakt ist, jedoch die Belohnungsprädiktion gestört ist. Belohnungsankündigende Reize lösen verminderte Aktivitäten im Nucleus Accumbens aus, während der Erhalt einer Belohnung keine signifikanten Unterschiede in den Aktivitätsmustern unterschiedlicher Altersgruppen aufweist.

Unsere Ergebnisse implizieren, dass mit steigendem Alter die dopaminerge Aktivität im Nucleus Accumbens zunimmt. Pro Jahr Lebensalter steigen die Beta-Werte des BOLD-Kontrasts um 0,42 Einheiten.

Ein möglicher Erklärungsansatz für diesen Alterseffekt könnten die Unterschiede in der Belohnungsverarbeitung von Jugendlichen im Vergleich zu jungen Erwachsenen sein. Ernst et al. gehen in der neuronalen Entwicklung von einem triadischen Modell aus [37], dass ein unaus-

gereiftes Belohnungssystem bis ins frühe Erwachsenenalter zu Grunde legt und kompensatorische Mechanismen in Form von erhöhtem Risikoverhalten und dopamininduzierendem Substanzmissbrauch beschreibt. Das Modell sieht ein überrepräsentiertes Belohnungssystem (NAc), ein schwaches Vermeidungsverhalten (Amygdala) und ein ineffizientes Supervisionszentrum (MPFC) als Ursache jugendlicher Verhaltensunterschiede bezüglich potentieller Belohnungen und Bestrafungen. Die hyporesponsive Dopaminhypothese der Ontogenese beschreibt ein kompensatorisches Handeln Jugendlicher, um dopaminerge Defizite auszugleichen. Mit steigendem Lebensalter werden die neuronalen Strukturen ausgereifter und größere Dopaminmengen stehen in der Antizipation zur Verfügung.

Eine Studie, die mit einer ähnlichen MID-Task Jugendliche (12 – 17 Jahre) und junge Erwachsene (22 – 28 Jahre) mittels fMRT untersuchte, zeigte in der Antizipationsphase von gewinnbringenden Aufgaben eine unterschiedliche Aktivierung im Nucleus Accumbens [14]. Junge Erwachsene zeigten signifikant höhere Aktivierungen als die Jugendlichen im Nucleus Accumbens. Bjork erklärt diese Aktivitätsänderungen mit fokalen Neuroentwicklungsverzögerungen, die von Beobachtungen eines um ca. 8 % volumenreduzierten Nucleus Caudatus Kopfes mit steigendem Alter von 12 bis 19 Jahre [24] und einer signifikanten Abnahme des Ventralen Striatum Volumens zwischen 12 – 16 Jährigen und 23 – 30 Jährigen untermauert werden. Aktivierungsdefizite des VS könnten in der Form zu riskantem adoleszenten Verhalten führen, dass Jugendliche eher extreme Belohnungsreize suchen um niedrige Belohnungsaktivierungen zu kompensieren. In unserer Stichprobe lag eine hohe Anzahl junger Erwachsener im Alter zwischen 20 und 30 Jahren vor.

In höherem Alter wurde mittels fMRT eine fehlende Aktivitätsantwort im Nucleus Accumbens auf belohnungsprädiktive Reize gezeigt [125], bei sonst erhaltender Aktivierung zum Zeitpunkt des Belohnungs-Feedback im Ventralen Striatum. Schott deutet diesen altersbedingten Effekt als abnehmende Leistung in der Belohnungsprädiktion bei erhaltener Belohnungsverarbeitung. Im mesolimbischen System, wo die Berechnung des *prediction error* erfolgt, findet folglich mit zunehmendem Alter eine Verschiebung der dopaminergen Belohnungsantwort vom Moment der Belohnungserwartung/Antizipation zum Feedback-Moment statt. Diese Befunde sind allerdings erst ab einem Alter über 60 Jahren zu erwarten und können nicht unsere Ergebnisse erklären.

Die von uns beschriebenen altersabhängigen Effekte im Dopaminsystem sind bereits Gegenstand vieler Diskussionen. Bis in welches Lebensalter die neuroanatomischen und synaptischen Entwicklungen gereift und beendet sind und ob die vermehrte BOLD-Antwort mit steigendem Alter im fMRT einer Reifung des Dopaminsystems entspricht, ist bislang unklar.

## 5.2 Die Ergebnisse der Magnetresonanztomographie

Die mittels PRESS-Methode erhobenen Glutamatkonzentrationen in der 1H-MRS sind absolute Konzentrationen in mmol/l, die jedoch von den Werten gesunder Kontrollen aus anderen Studien abweichen. In der **Tabelle 11** und **Tabelle 12** sind Vergleichskonzentrationen der Voxel im ACC und Hippokampus aufgeführt, die zeigen, dass unsere Konzentrationen auch im Vergleich zu Ergebnissen im gleichen Scanner und gleichen Messprotokollen im Anterioren Zingulum deutlich erhöht sind. Wir erklären diese Ergebnisse mit der Lage des Voxels im lokalen Magnetfeld. Die in diesem Experiment verwendete Kopfspule, die der fMRT Datenakquise eine minimale Schichtdicke ohne Zwischenraumverlust und eine sehr schnelle Bildaufnahme ermöglichte, führte womöglich zu Feldinhomogenitäten im B0-Feld, wovon das Voxel des Anterioren Gyrus Cinguli beeinflusst war. Die gemessenen Werte können wie der Vergleich mit der Literatur (s. **Tabelle 11**) zeigt, nicht als mmol/l Konzentrationen angesehen werden, sondern werden als *institutional unit* besprochen. Die Relationen der Werte untereinander sind dennoch aussagekräftig, da es sich um einen systemischen Fehler handelt, dessen Faktor bei allen Messergebnissen konstant ist. Für die Ergebnisse der Regressionsanalyse bedeutet dies, dass sich demzufolge die Koeffizienten nicht auf Änderungen der Konzentrationen im mmol/l Bereich sondern auf die *institutional unit* beziehen.

Die geringere Anzahl an auswertbaren Spektren im Hippokampus (n fehlend = 1) und Nucleus Accumbens (n fehlend = 8) resultierten aus schlechten Shim-Ergebnissen, die zu wenig plausiblen Amplituden führten und wegen der schlechten Spektrenqualität herausgenommen wurden. Die Hippokampuskonzentrationen wichen unwesentlich von denen der Literatur ab (s. **Tabelle 12**).

| c mmol/l (SD) | Region | Feldstärke | n  | Referenz                      |
|---------------|--------|------------|----|-------------------------------|
| 11,59 (1,40)  | ACC    | 3 T        | 40 | (Schubert et al., 2004) [126] |
| 11,7 (1,2)    | ACC    | 3 T        | 38 | (Gallinat et al., 2006) [48]  |
| 14,06 (1,65)  | ACC    | 3 T        | 23 | <i>diese Arbeit</i>           |

**Tabelle 11: Glutamatkonzentrationen im ACC im Vergleich bei MRS-Studien**

| c mmol/l (SD) | Region | Feldstärke | n  | Referenz                     |
|---------------|--------|------------|----|------------------------------|
| 8.03 (2.11)   | Hc     | 4 T        | 8  | (Kassem, 2003) [83]          |
| 10.05 (7.05)  | Hc     | 1.5 T      | 28 | (Hajek, 2000) [61]           |
| 7.1           | Hc     | 2 T        | 40 | (Choi, 1999) [26]            |
| 10.9 (1.4)    | Hc     | 3 T        | 38 | (Gallinat et al., 2006) [48] |
| 9.87 (2.04)   | Hc     | 3 T        | 22 | <i>diese Arbeit</i>          |

**Tabelle 12: Glutamatkonzentrationen im Hippokampus im Vergleich bei MRS-Studien**

Für den Nucleus Accumbens mit einem Mittelwert von 12,4 mmol/l (SD = 2.56) gibt es bisher aufgrund der schwer zugänglichen und technisch aufwendigen kleinen Voxelgröße keine Vergleichsdaten. Trotz langer TE von 80 ms und kleinster Voxelgröße mit 8 cm<sup>3</sup>, hatten 8 Probanden nicht auswertbare Spektren. Während die lange TE dazu dient die Resonanzen störender Makromoleküle abklingen zu lassen und somit ein „reines“ Glutamatsignal zu generieren, bewirkt die kleine Voxelgröße ein Absinken der Signal-to-Noise-Ratio (SNR) und bedingt somit eine schlechtere Qualität. Die Wahl der Voxelgröße ist aber entscheidend für die Aussagekraft der topographischen Spezifität. Die inhomogene Umgebung des Nucleus Accumbens, die manuell schwierige Lokalisation des Voxels, sowie die überwiegend GABAerge Neuronenpopulation innerhalb des NAc machen die Auswertung von Glutamatspektren aufgrund von Überlagerungen mit anderen Metaboliten sehr schwierig. Die Qualität und Reliabilität der Glutamatspektren im NAc müssen aufgrund der oben genannten technischen und strukturellen Schwierigkeiten durch nachfolgende Untersuchungen validiert werden.

Wir wählten zur Untersuchung kortikaler glutamaterger Funktionen den Anterioren Gyrus Cinguli, weil diese relativ große Region äusserst komplexe Verbindungen zu den Belohnungszentren/Nucleus Accumbens aufweist und besonders in aufmerksamkeitsrelevante und kognitive Prozesse involviert ist. Bei schizophrenen Patienten sowie bei einigen anderen psychiatrischen Erkrankungen, die eine kognitive oder aufmerksamkeitsbezogene Dysfunktion aufweisen (ADHS) sind im ACC pathologische Glutamat- und N-Acetylaspartatkonzentrationsveränderungen beschrieben worden. Tebartz van Elst und Kollegen beispielsweise fanden erhöhte Glutamatkonzentrationen im linken Hippokampus bei Schizophrenen und niedrigere im ACC im Vergleich zu Gesunden [148].

Das von uns verwendete Voxel, mit einer Größe von 20 cm<sup>3</sup> (2,5 x 4 x 2) erfasst sowohl den rechten, als auch linken ACC und misst sowohl Anteile des rostral-ventralen, als auch des dorsalen Anterioren Gyrus cinguli. Eine Subklassifizierung aus welchen funktionellen Zentren des ACC das gemessene Glutamat stammt, ist aus Gründen der verbesserten Signal-to-Noise-Ratio (SNR) gebunden an ein großes Voxel, wenig sinnvoll. Dennoch ist zu vermuten, dass passend zu der von uns postulierten Glutamathypothese ein größerer Einfluss aus den kognitiv relevanten dorsalen Anteilen [21] stammt, da die rostral-ventralen Anteile lagebedingt schlechter erfasst werden. Diese liegen unterhalb des Geniculum, während das Voxel entlang der Commissura anterior-posterior horizontal ausgerichtet ist (s. **Abbildung 6**).



Obwohl sich große Teile der Literatur im Rahmen der Belohnungsverarbeitung auf die typischen Zielregionen, den NAc als Prädiktor, den PFC als höhere Instanz der Evaluation emotionaler und kognitiver Stimulusinhalte, die Amygdala zur Bestimmung der Intensität und den Hippokampus zur Novelty Detektion konzentrieren, bleibt das ACC mit seiner engen Nachbarschaft zum MPFC und direkten Verbindungen zum NAc in seiner Funktion in kognitiv-emotionalen Prozessen eine vermutlich modulierende Region. Das ACC wird bei Aufmerksamkeit erforderlichen Aufgaben, in emotionalen Situationen, die Empathie fordern und bei Theory-of-Mind Aufgaben aktiviert. Es hat wie im Einführungsteil besprochen Afferenzen und Efferenzen zum Präfrontalen Kortex, als auch direkte Verbindungen zum Nucleus Accumbens. Einige Neurobiologen sehen das ACC als Modulator und Zentrale zur Integration der verschiedensten Inputs aus den oben genannten Arealen [122].

Da der Hippokampus eine wichtige Struktur bezüglich lernrelevanter Gedächtnisinhalte und Novelty Verarbeitung darstellt, die für Erfahrungsabgleich und Prädiktionsanalysen entscheidend sind, vermuteten wir auch hier einen Zusammenhang zum Dopaminsystem. Es zeigte sich jedoch keine Linearität der Messergebnisse. Dies lässt vermuten, dass unser Paradigma nicht in dem Maße die typischen Hippokampusfunktionen mit Projektionen ins Ventrale Striatum provozierte. Hippokampusläsionen ebenso wie D1-Blockaden im Nucleus Accumbens, ergeben bei Tieren in belohnenden Verhaltensexperimenten hohe Fehlerraten und uneffizientes Suchverhalten von Belohnungen. Da unser Paradigma keine aktive Fehlervermeidungsstrategie, sondern lediglich Schnelligkeit im Antwortverhalten verlangte, erklären wir die fehlenden Zusammenhänge.

Im Nucleus Accumbens selber, der glutamaterge und dopaminerge Afferenzen und Efferenzen erhält, haben wir ebenfalls keinen direkten Zusammenhang zwischen Glutamatkonzentrationen und Aktivität in der fMRT während der Belohnungsantizipation herausfinden können. Neben fehlender statistischer Power aufgrund technischer Schwierigkeiten in der Akquise der Spektrendaten, passt dies zu Ergebnissen, die zeigen, dass keine direkten synaptischen Verbindungen zwischen glutamatergen und dopaminergen Neuronen im NAc bestehen. Eine Interaktion zwischen den Neurotransmittern findet vermutlich über inhibitorische *Medium Spiny Neurons* statt. Während einer erhöhten Dopaminaktivität führen besonders verstärkt modulierende exzitatorische Einflüsse über die präfrontalen Projektionsneurone direkt über GABAerge *Medium Spiny Neurons* im Ventralen Striatum zu einer gegenregulierenden abschwächenden Dopaminaktivität im Nucleus Accumbens.

Umstritten bleibt, inwiefern die mittels MRS erhobenen absoluten Konzentrationen eines Metaboliten wie Glutamat dem aktiven intersynaptischen bzw. extrazellulärem Glutamat zum Zeitpunkt der Erhebung entsprechen oder der gesamte Neurotransmitterpool im untersuchten Voxel erhoben wird. Mehr Evidenz scheint es für die Annahme zu geben, dass der Gesamtpool gemessen wird, der im menschlichen Gehirn zwischen 5 bis 15 mmol/l liegt, wovon ca. 3 bis 4  $\mu$ l extrazellulär zur Verfügung stehen. Dieser Transmitterpool umfasst demzufolge in größerer Menge den Anteil des Glutamats, der sich intrazellulär in Neuronen oder Astrozyten befindet. Zu bemerken bleibt jedoch, dass ein nicht unwesentlich großer Anteil des synaptischen Glutamats in seiner Speicherform als Glutamin in Astrozyten vorliegt und diese erst bei hohen Feldstärken (3T) getrennt gemessen werden können. Nur wenige Studien haben bisher getrennte Glutamat- und Glutaminwerte aufgrund der technisch hohen Anforderungen geliefert.

Dennoch gibt es Hinweise auf funktionelle Zusammenhänge zwischen mr-spektroskopisch gemessener Glutamatmenge und zerebraler Aktivität [48] wie auch wir sie in unserer Studie mit der Belohnungsantizipation zeigen konnten.

Bis dato gibt es keine andere Methode neben der Magnetresonanztomographie, um in vivo beim Menschen das Glutamatensystem zu untersuchen. Da die Spektroskopie nur eine Momentaufnahme der Metabolitenkonzentration in einer Zielregion darstellt, sind Aussagen zur Funktionalität der jeweiligen Metaboliten nur in Kombination mit anderen Methoden möglich. Die Kombination mit elektroenzephalographischen Ableitungen hat erste Aufschlüsse zur Funktionalität des Glutamats gegeben. Es liegen weiter eine Reihe von Arbeiten zu abnormalen Glutamatkonzentrationen bei Erkrankungen vor, die in den untersuchten Hirnregionen veränderte Aktivitätsmuster im fMRT zeigen und verminderte kognitive Leistungen erbringen.

Die vorliegende Arbeit ist mit der Kombination von zwei bildgebenden Verfahren mit ereignisbezogenen (event-related fMRI), lokalisationspezifischen Aktivierungen und Konzentrationsmessungen im Rahmen einer Pilotstudie erfolgt. Sie konnte erstmals Hinweise eines funktionellen Zusammenhangs zwischen Glutamat und dopaminergen belohnungsassoziierten Hirnarealen bestätigen und bietet aufgrund strahlenarmer und nicht-invasiver Techniken die Möglichkeit psychopathologische Vorgänge in Zukunft zu erforschen.

### 5.3 Limitationen

Eine wesentliche Limitation der fMRT-Ergebnisse besteht in der zur statistischen Berechnung vernachlässigten neuroanatomischen Variabilität der untersuchten Probanden. Die Transformationen der Bilder jedes einzelnen Probanden auf ein anatomisches Standardgehirn nach Talairach und Tournoux [146] können immer auch Verzerrungen und Verschiebungen der aktivierten Regionen in Nachbarregionen bewirken [20]. Die Lokalisierung von Aktivierungen mit Hilfe funktioneller und anatomischer Atlanten ist ebenfalls kritisch zu sehen, da auch bezüglich der „Funktionsareale“ interindividuelle Größen- und Lageunterschiede auftreten können. Die Vorteile dieser Verfahren überwiegen jedoch, da eine Vergleichbarkeit unter den Versuchspersonen und zu anderen Studien ermöglicht wird. So verwendeten wir das weitverbreitetste und bisher zuverlässigste Verfahren, den Talairach Atlas.

Die Limitation der MRS, einem weitverbreiteten bildgebenden Verfahren zur Bestimmung von Metabolitenkonzentrationen, ist die Unsicherheit der Genauigkeit der Konzentrationsbestimmung, die durch Inhomogenitäten der Gewebezusammensetzungen im Gehirn verursacht werden und zu Überlagerungen bei der Auswertung der Peaks im Spektrum führen. Die MRS ist eine hervorragende Methode um Unterschiede und Auffälligkeiten bei psychiatrischen Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu detektieren und so Zusammenhänge zu Symptomen, Chronizität und strukturellen Veränderungen als Folge von Therapien herzustellen [67; 149; 154].

Die Kombination der von uns gewählten Methoden, der Magnetresonanztomografie und der funktionellen Magnetresonanztomografie, kann die von uns gestellte Fragestellung nur bedingt beantworten. Zwar haben wir in vivo ereignisbezogene Untersuchungen durchführen können und weitere Hinweise für eine Interaktion von Glutamat und Dopamin in der Belohnungsverarbeitung liefern können. Doch limitierend bleibt die Tatsache, dass wir nicht sicher wissen in welcher Weise die in der fMRT aktivierten Areale, die in Tier- und PET-Studien dopaminerg gesteuert werden, auch einer tatsächlichen synaptischen Dopaminfreisetzung entsprechen und inwiefern die statisch gemessene Glutamatkonzentration auf die Dynamik der Dopaminaktivität einen direkt steuernden Einfluss hat.

## 5.4 Aussichten und klinische Relevanz

Die von uns aufgestellten Hypothesen glutamaterg-dopaminerg Interaktion basieren hauptsächlich auf tierexperimentellen Ergebnissen, die es im Laufe der Jahrzehnte ermöglicht haben, dass pharmakologische Ansätze zu Therapiemöglichkeiten psychiatrischer Erkrankungen wurden. Die Möglichkeiten beim Menschen neuronale Prozesse in örtlicher und zeitlicher Auflösung darzustellen, beteiligte Transmittersysteme und genetische Faktoren in der Pathogenese psychiatrischer Krankheitsbilder sichtbar zu machen, verdanken wir einer schnellen technischen Weiterentwicklung. Es gibt Methoden, die ereignisbezogen räumliche Aktivierungen oder mittels Liganden beteiligte Neurotransmitter abbilden (fMRT, PET, DTI), und Methoden, die zeitlich genau Ereignisse in Abhängigkeit zur Aufgabe lokalisieren (EEG, MEG). Nur die Kombination dieser Methoden wird zunehmend Aufschluss über die zeitlichen und räumlichen Abläufe neuronaler Prozesse geben.

Die technische Verbesserung könnte so zum Beispiel mit Hilfe von hochauflösenden EPI-Sequenzen bislang der fMRT unzugängliche Areale, wie die VTA, abbilden. Diese ist von großen pulsatilen Gefäßen umgeben und in der funktionellen MRT nicht reliabel darstellbar. Als Ursprung dopaminerg Projektionsneurone ist sie eine für das Verständnis der Belohnungsverarbeitung wichtige Struktur [29].

Der bimodale Ansatz unserer Studie hat bereits interessante Zusammenhänge zwischen dem Neurotransmitter Glutamat und dopaminerg regulierter Areale nachgewiesen. Die weitere Kombination dieser Methoden mit der PET würde unseren Ergebnissen und der Vermutung, dass wir die Glutamatkonzentration mit einem Dopaminsignal im NAc korrelieren, eine größere Aussagekraft zuteilen. Während eine kombinierte PET- und fMRT-Studie bereits den Nachweis eines dopaminergen Signal im Nucleus Accumbens während einer Belohnungsaufgabe erbrachte [124], könnten multimodal konzipierte Studien die direkten glutamatergen Einflüsse auf die dopaminergen Ursprungsneurone und deren Ziele im NAc überprüfen.

Es liegt bereits eine Reihe von Daten zu Veränderungen der Glutamatkonzentrationen in belohnungsrelevanten Arealen bei Schizophrenen und bipolaren Persönlichkeitsstörungen sowohl unter therapienaiven wie auch therapierten Bedingungen vor. Ebenso konnte in fMRT-Studien bei schizophrenen Patienten eine gestörte Belohnungsprozessierung beschrieben werden. Dopaminantagonisten und partielle –agonisten bilden bei schizophrenen Patienten, die an inhaltlichen und formellen Denkstörungen, Ich-Störungen sowie kognitiven und mnestischen

Defiziten leiden, die medikamentöse Therapie der Wahl. Therapieversagen, Rückfallquoten und medikamentöse Begleiterscheinungen machen deutlich, dass Dosiseffekte und Wirkorte im Dopaminsystem komplex sind und vermutlich stark modulierenden Faktoren unterliegen. Eine glutamaterge Therapie gibt es bislang nur für die Alzheimer Erkrankung und die Parkinson Erkrankung. NMDA-Rezeptorantagonisten wie Amantadin können bewegungs- und antriebsfördernd über abgeschwächte kortikale Glutamatprojektionen in das Striatum wirken. Neben den Dopaminagonisten wird Amantadin von der DGN in der Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt [32].

Im Umkehrschluss wäre es vielleicht möglich, in absehbarer Zukunft auch für die Schizophrenie eine auf glutamaterg vermittelter Neurotransmission basierte medikamentöse Therapie zu entwickeln. Denn der modulierende Einfluss von Glutamat hat längst die Dopaminhypothese der Pathogenese der Schizophrenie auf eine interaktive Hypothese erweitert [97].

Um pathologische Abläufe verstehen zu lernen und Vulnerabilitätsfaktoren ausfindig machen zu können, sollten besonders Untersuchungen zur Entwicklung des gesunden Belohnungssystems im Kindes-, Adoleszenten- und Erwachsenenalters durchgeführt werden. Vielleicht wird es dann auch möglich sein einige dieser nichtinvasiven Untersuchungsverfahren als diagnostisches Kriterium oder zur Evaluation therapeutischer Wirksamkeit zu etablieren.

# Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Dopaminsignal einzelner DA-Neurone beim belohnenden Lernvorgang .....              | 13 |
| Abbildung 2: Dopamin-Glutamat-Modell nach Carlsson .....  | 20 |
| Abbildung 3: Monetary Incentive Delay Task nach B. Knutson [Knutson2000]. .....                 | 27 |
| Abbildung 4: Adaption-Algorithmus (mit freundlicher Genehmigung von R. Brühl, PTB Berlin) ..... | 28 |
| Abbildung 5 : Lückenfreie Schichtführung von inferior (1) nach superior (36) .....              | 35 |
| Abbildung 6: Position des Voxels im Anterioren Gyrus Cinguli (ACC 2,5 x 4 x 2 cm) .....         | 40 |
| Abbildung 7: Position des Voxels im Nucleus Accumbens (NAc 2 x 2 x 2 cm) .....                  | 40 |
| Abbildung 8: Position des Voxels im Hippokampus (HC 2 x 2 x 1,2 cm) .....                       | 40 |
| Abbildung 9: Chemical Shift .....   | 41 |
| Abbildung 10: Sämtliche während der Antizipation aktivierten Hirnareale .....                   | 46 |
| Abbildung 11: Region of Interest im Ventralen Striatum .....                                    | 48 |
| Abbildung 12: PRESS Spektrum aus dem Hippokampus .....  | 49 |
| Abbildung 13: Streudiagramm Glutamat im ACC und BOLD-Antizipationskontrast im NAc .....         | 51 |
| Abbildung 14: Streudiagramm der Einflussvariable Alter .....                                    | 53 |

# Tabellenverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tabelle 1: Technische Daten der fMRT-Aufnahmen.....</b>                                     | <b>34</b> |
| <b>Tabelle 2: Beschreibung des Probandenkollektivs. SD: Standardabweichung .....</b>           | <b>44</b> |
| <b>Tabelle 3: Werte aus dem Kolmogorov-Smirnov Test .....</b>                                  | <b>45</b> |
| <b>Tabelle 4: Lokalisation und Maxima aller signifikanter Cluster .....</b>                    | <b>47</b> |
| <b>Tabelle 5: Übersicht der Beta-Werte der anatomischen <i>Region of Interest</i>. .....</b>   | <b>48</b> |
| <b>Tabelle 6: Glutamatkonzentrationen in den Voxeln der MRS .....</b>                          | <b>50</b> |
| <b>Tabelle 7: Regressionsanalyse für Antizipationskontrast im NAc und GLU im ACC .....</b>     | <b>51</b> |
| <b>Tabelle 8: Regressionsanalyse im ACC mit Einflussvariable Alter und Glutamat .....</b>      | <b>54</b> |
| <b>Tabelle 9: Regressionsanalyse für die Einflussvariablen Glutamat und Alter im HCC.....</b>  | <b>55</b> |
| <b>Tabelle 10: Regressionsanalyse für die Einflussvariablen Glutamat und Alter im NAc.....</b> | <b>55</b> |
| <b>Tabelle 11: Glutamatkonzentrationen im ACC im Vergleich bei MRS-Studien .....</b>           | <b>63</b> |
| <b>Tabelle 12: Glutamatkonzentrationen im Hippokampus im Vergleich bei MRS-Studien.....</b>    | <b>63</b> |

# Literaturverzeichnis

1. Abbott C, Bustillo J (2006): What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Curr Opin Psychiatry*. **19**, S.135-139
2. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D et al. (2000): Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **97**, S.8104-8109
3. Adams BW, Bradberry CW, Moghaddam B (2002): NMDA antagonist effects on striatal dopamine release: Microdialysis study in awake monkeys. *Synapse*. **43 (1)**, S.12-18
4. Adriani W, Boyer F, Gioiosa L, Macri S, Dreyer JL, Laviola G (2008): Increased impulsive behavior and risk proneness following lentivirus-mediated dopamine transporter over-expression in rat's nucleus accumbens. *Neuroscience*. **159 (1)**, S.47-58
5. Aharon I, Etcoff N, Ariely D, Chabris CF, O'Connor E, Breiter HC (2001): Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*. **32**, S.537-551
6. Anderson AK, Christoff K, Stappen I et al. (2003): Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat. Neuroscience*. **6**, S.196-202
7. Arbutnott GW, Wickens J (2007): Space, time and dopamine. *Trends Neurosci*. **30**, S.62-69
8. Arnow BA, Desmond JE, Banner LL et al. (2002): Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain*. **125**, S.1014-1023
9. Ashburner J, Friston K (1997): Multimodal image coregistration and partitioning-a unified framework. *Neuroimage*. **6**, S.209-217
10. Ashburner J, Friston KJ (2000): Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage*. **11**, S.805-821
11. Baxter MG, Murray EA (2002): The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci*. **3**, S.563-573
12. Berra L, Breiter HC, Wise R, Gonzales RG, Borsook D (2001): Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron*. **32**, S.927-946



13. Berridge KC, Kringelbach ML (2008): Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl)*. **199**, S.457-480
14. Bjork J, Knutson B, Fong G et al. (2004): Incentive-Elicited Brain Activation in Adolescents: Similarities and Differences from Young Adults. *J Neurosci*. **24**, S.1793-1802
15. Bliss TV, Lomo T (1970): Plasticity in a monosynaptic cortical pathway. *J Physiol*. **207**, S.61P
16. Bloch F, Hansen WW, Packard M (1946): Nuclear Induction. *Phys Review*. **70**, S.460-473
17. Bracci E, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P (2002): Dopamine excites fast-spiking interneurons in the striatum. *J Neurophysiol*. **87**, S.2190-2194
18. Breier A, Su TP, Saunders R et al. (1997): Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **94**, S.2569-2574
19. Breiter HC, Gollub RC, Weisskoff RM et al. (1997): Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*. **19**, S.591-611
20. Brett M AJ-L, Valabregue R, Poline J-B (2002): Region of interest analysis using an SPM toolbox (CD-ROM). *Neuroimage*. **16**, No 2, Abstract 497
21. Bush G, Luu P, Posner MI (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. **4**, S.215-222
22. Carlsson A, Lindqvist M (1963): Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. **20**, S.140-144
23. Carmichael ST, Price JL (1994): Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. **346**, S.366-402
24. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W et al. (2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama*. **288**, S.1740-1748

25. Chen YC, Galpern WR, Brownell AL et al. (1997): Detection of dopaminergic neurotransmitter activity using pharmacological MRI: correlation with PET, microdialysis, and behavioral data. *Magn Reson Med.* **38**, S.389-398
26. Choi CG, Frahm J (1999): Localized proton MRS of the human hippocampus: metabolite concentrations and relaxation times. *Magn Reson Med.* **41**, S.204-207
27. Coyle JT, Tsai G (2004): The NMDA receptor glycine modulatory site: a therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology.* **174**, S.32-38
28. Crosby N, Deane KH, Clarke CE (2003): Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* **(1)**, CD003468
29. D'Ardenne K, McClure SM, Nystrom LE, Cohen JD (2008): BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science.* **319**, S.1264-1267
30. Danielsen ER, Henriksen O (1994): Absolute quantitative proton NMR spectroscopy based on the amplitude of the local water suppression pulse. Quantification of brain water and metabolites. *NMR Biomed.* **7**, S.311-318
31. Delgado MR, Nystrom LE, Fissell C, Noll DC, Fiez JA (2000): Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J Neurophysiol.* **84**, S.3072-3077
32. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Extrapyramidal-motorische Erkrankungen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. Auflage, 2005, Georg Thieme, Stuttgart. 3-13-132413-9
33. Elliott R, Dolan RJ, Frith CD (2000a): Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex.* **10**, S.308-317
34. Elliott R, Friston KJ, Dolan RJ (2000b): Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci.* **20**, S.6159-6165

35. Elliott r, Newman JL, Longe OA, William Deakin JF (2004): Instrumental responding for rewards is associated with enhanced neuronal response in subcortical reward systems. *Neuroimage*. **21**, S.984-990
36. Elster C, Schubert F, Link A, Walzel M, Seifert F, Rinneberg H (2005): Quantitative magnetic resonance spectroscopy: semi-parametric modeling and determination of uncertainties. *Magn Reson Med*. **53**, S.1288-1296
37. Ernst M, Mueller S (2008): The adolescent brain: insights from functional neuroimaging research. *Developmental Neurobiology*. **68**, S.729-743
38. Ernst M, Nelson EE, Jazbec S et al. (2005): Amygdala and Nucleus Accumbens in response to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *Neuroimage*. **25**, S.1279-1291
39. Faure A, Reynolds SM, Richard JM, Berridge KC (2008): Mesolimbic dopamine in desire and dread: enabling motivation to be generated by localized glutamate disruptions in nucleus accumbens. *J Neurosci*. **28**, S.7184-7192
40. Fitzgerald LW, Deutch AY, Gasic G, Heinemann SF, Nester EJ (1995): Regulation of cortical and subcortical glutamate receptor subunit expression by antipsychotic drugs. *J Neurosci*. **15**, S.2453-2461
41. Förstl H, Hautzinger M, Roth G: *Grundlagen-Neuropharmakologie. Neurobiologie psychischer Störungen*. 1. Auflage, 2005, Springer, Berlin. S.189-195
42. Fox PT, Raichle ME (1986): Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **83**, S.1140-1144
43. Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R (1998): Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage*. **7**, S.30-40
44. Friston KJ, Frith CD, Frackowiack RS (1993): Principal component analysis learning algorithms: a neurobiological analysis. *Proc Biol Sci*. **254**, S.47-54
45. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ (1999): How many subjects constitute a study? *Neuroimage*. **10**, S.1-5

46. Gainetdinov RR, Mohn AR, Bohn LM, Caron MG (2001): Glutamatergic modulation of hyperactivity in mice lacking the dopamine transporter. *Proc Natl Acad Sci USA*. **98**, S.11047-11054
47. Gallinat J, Bajbouj M, Sander T et al. (2003): Association of the G1947A COMT (val(108/158)met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry*. **54**, S.40-48
48. Gallinat J, Kunz D, Senkowski D et al. (2006): Hippocampal glutamate concentration predicts cerebral theta oscillations during cognitive processing. *Psychopharmacology* **187** (1), S.103-111.
49. Geisler S, Derst C, Veh RW, Zahm DS (2007): Glutamatergic afferents of the ventral tegmental area in rat. *J Neurosci*. **27**, S.5730-5743
50. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO et al. (1999): Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*. **2**, S.861-863
51. Glenville M, Broughton R (1978): Reliability of the Stanford Sleepiness Scale compared to short duration performance tests and the Wilkinson Auditory Vigilance Task. *Adv Biosci*. **21**, S.235-244
52. Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV (2004): Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology*. **174**, S.3-16
53. Gonon F, Sundstrom L (1996): Excitatory effects of dopamine released by impulse flow in the rat nucleus accumbens in vivo. *Neuroscience*. **75**, S.13-16
54. Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2003): Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*. **301**, S.1104-1107
55. Grace AA (1991): Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*. **41**, S.1-24

56. Gracy KN, Pickel VM (1996): Ultrastructural immunocytochemical localization of the N-methyl-D-aspartate receptor and tyrosine hydroxylase in the shell of the rat nucleus accumbens. *Brain Res.* **739**, S.169-181
57. Gray TS (1999): Functional and anatomical relationships among the amygdala, basal forebrain, ventral striatum, and cortex. An integrative discussion. *Ann N Y Acad Sci.* **877**, S.439-444
58. Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV, Voorn P (1999): Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann N Y Acad Sci.* **877**, S.49-63
59. Gruber O, Arendt T, Cramon DY von: Neurobiologische Grundlagen. Frontalhirn. Hrsg.: Förstl H. 2. Auflage, 2005, Springer Medizin Verlag, Heidelberg. S.32-33
60. Gullledge AT, Jaffe DB (1998): Dopamine decreases the excitability of layer V pyramidal cells in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci.* **18**, S.9139-9151
61. Hajek M, Burian M et al. (2000): Application of LCModel for quality control and quantitative in vivo <sup>1</sup>H MR spectroscopy by short echo time STEAM sequence. *Magma.* **10** (1), S.6-17
62. Hakyemez HS, Dagher A, Smith SD, Zald DH (2008): Striatal dopamine transmission in healthy humans during a passive monetary reward task. *Neuroimage.* **39**, S.2058-2065
63. Hamann S, Mao H (2002): Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport.* **13**, S.15-19
64. Haycock JW, Becker L, Ang L, Furukawa Y, Hornykiewicz O, Kish SJ (2003): Marked disparity between age-related changes in dopamine and other presynaptic dopaminergic markers in human striatum. *J Neurochem.* **87**, S.574-585
65. Heeger DJ, Ress D (2002): What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci.* **3**, S.142-151
66. Heinz A, Romero B, Gallinat J, Juckel G, Weinberger DR (2003): Molecular brain imaging and the neurobiology and genetics of schizophrenia. *Pharmapsychiatry.* **36**, S.S152-S157

67. Hesslinger B, Thiel T, Tebartz van Elst L, Hennig J, Ebert D (2001): Attention-deficit disorder in adults with or without hyperactivity: where is the difference? A study in humans using short echo (1)H-magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett.* **304**, S.117-119
68. Hikosaka K, Watanabe M (2004): Long- and short-range reward expectancy in the primate orbitofrontal cortex. *Eur J Neurosci.* **19**, S.1046-1054
69. Holland PC, Gallagher M (2004): Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Curr Opin Neurobiol.* **14**, S.148-155
70. Hommer DW, Knutson B, Fong GW, Bennett S, Adams CM, Varnera JL (2003): Amygdala recruitment during anticipation of monetary rewards: an event-related fMRI study. *Ann N Y Acad Sci.* **985**, S.476-478
71. Horvitz JC (2000): Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience.* **96**, S.651-656
72. Horvitz JC (2002): Dopamine gating of glutamatergic sensorimotor and incentive motivational input signals to the striatum. *Behavioural Brain Research.* **137**, S.65-74
73. Hurley MJ, Mash DC, Jenner P (2001): Dopamine D(1) receptor expression in human basal ganglia and changes in Parkinson's disease. *Brain Res Mol Brain Res.* **87**, S.271-279
74. Ikemoto S, Panksepp J (1999): The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev.* **31**, S.6-41
75. Jay TM (2003): Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol.* **69**, S.375-390
76. Jensen J, McIntosh AR, Crawley AP, Mikulis DJ, Remington G, Kapur S (2003): Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli. *Neuron.* **40**, S.1251-1257
77. Johnson SW, Seutin V, North RA (1992): Burst firing in dopamine neurons induced by N-methyl-D-aspartate: a role of electrogenic sodium pump. *Science.* **258**, S.665-667

78. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M et al (2006): Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)*. **187**, S.222-228
79. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M et al. (2006): Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not typical, neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)*. **187**, S.222-228
80. Kaasinen V, Maguire RP, Kurki T, Bruck A, Rinne JO (2005): Mapping brain structure and personality in late adulthood. *Neuroimage*. **24**, S.315-322
81. Kanai Y, Hedinger MA (2003): The glutamate and neutral amino acid transporter family: physiological and pharmacological implications. *Eur J Pharmacol*. **479**, S.237-247
82. Kandel, Eric R.; Schwartz, James Harris; Jessel, Thomas M.: *Language, Thought, Mood, and Learning, and Memory. Principles of Neural Science*. 4. Auflage, 2000, McGraw-Hill Professional, New York. S.1247-1280
83. Kassem MN, Bartha R (2003): Quantitative proton short-echo-time LASER spectroscopy of normal human white matter and hippocampus at 4 Tesla incorporating macro-molecule subtraction. *Magn Reson Med*. **49 (5)**, S.918-927
84. Kegeles LS, Martinez D, Kochan LD et al. (2002): NMDA antagonist effects on striatal dopamine release: positron emission tomography studies in humans. *Synapse*. **43**, S.19-29
85. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001a): Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*. **21**, S.RC159(1-5)
86. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001b): Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*. **12**, S.3683-3687
87. Knutson B, Gibbs SE (2007): Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)*. **191**, S.813-822
88. Knutson B, Taylor J, Kaufman M, Peterson R, Glover G (2005): Distributed neural representation of expected value. *J Neurosci*. **25**, S.4806-4812

89. Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D (2000): FMRI visualization of brain activity during monetary incentive delay task. *Neuroimage*. **12**, S.20-27
90. Kobayashi Y, Okada K (2007): Reward prediction error computation in the pedunculo-pontine tegmental nucleus neurons. *Ann N Y Acad Sci*. **1104**, S.310-323
91. Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD et al. (1998): Evidence for striatal dopamine release during video game. *Nature*. **393**, S.266-268
92. Komisaruk BR, Whipple B (2005): Functional MRI of the brain during orgasm in women. *Annu Rev Sex Res*. **16**, S.62-86
93. Krimer LS, Muly EC, Williams GV, Goldman-Rakic PS (1998): Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation. *Nat Neurosci*. **1**, S.286-289
94. Kringelbach ML (2004): Food for thought: hedonic experience beyond homeostasis in the human brain. *Neuroscience*. **126**, S.807-819
95. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA et al. (1992): Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **89**, S.5675-5679
96. Lapish CC, Seamans JK, Judson Chandler L (2006): Glutamate-dopamine cotransmission and reward processing in addiction. *Alcohol Clin Exp Res*. **30**, S.1451-1465
97. Laruelle M (2000): Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J Cereb Blood Flow Metab*. **20**, S.423-451
98. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A (2003): Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci*. **1003**, S.138-158
99. Lathi AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA (1995): Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. **13**, S.9-19
100. Lauterbur PC (1973): Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*. **242**, S.190-191



101. Li S, Cullen WK, Anwyl R, Rowan MJ (2003): Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nat Neurosci.* **6**, S.526-531
102. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J et al. (2009): A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* **34**, S.1322-1329
103. Lisman JE, Grace AA (2005): The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron.* **46**, S.703-713
104. Logothetis NK (2003): MR imaging in the non-human primate: studies of function and of dynamic connectivity. *Curr Opin Neurobiol.* **13**, S.630-642
105. Logothetis NK (2007): The ins and outs of fMRI signals. *Nat Neurosci.* **10**, S.1230-1232
106. Mansfield P (1988): Imaging by nuclear magnetic resonance. *J Phys E: Sci Instrum.* **21**, S.18-30
107. Matsumoto M, Weickert CS, Akil M et al. (2003): Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for in cortical neuronal function. *Neuroscience.* **116**, S.127-137
108. Mell T, Heekeren HR, Marschner A, Wartenburger I, Villringer A, Reischies FM (2005): Effect of aging on stimulus-reward association learning. *Neuropsychologia.* **43**, S.554-563
109. Millan MJ (2002): N-methyl-D-aspartate receptor-coupled glycineB receptors in the pathogenesis and treatment of schizophrenia: a critical review. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* **1**, S.191-213
110. Mirenowicz J, Schultz W (1994): Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *J Neurophysiol.* **72**, S.1024-1027
111. Mirenowicz J, Schultz W (1996): Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature.* **379**, S.449-451
112. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S et al. (2000): Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport.* **11**, S.893-897

113. O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ (2002): Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*. **33**, S.815-826
114. Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. **9**, S.97-113
115. Olmechenko N, Sesack SR (2007): Glutamate synaptic inputs to ventral tegmental area neurons in the rat derive primarily from subcortical sources. *Neuroscience*. **146**, S.1259-1274
116. Pagnoni G, Zink CF, Montague PR, Berns GS (2002): Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nat Neurosci*. **5**, S.97-98
117. Panksepp J: *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*. 1998, Oxford University Press, Oxford.
118. Ranganath C, Rainer G (2003): Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci*. **4**, S.193-202
119. Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C (2005): Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci*. **8**, S.147-148
120. Rilling J, Gutman D, Zeh T, Pagnoni G, Berns G, Kilts C (2002): A neural basis for social cooperation. *Neuron*. **35**, S.395-405
121. Rolls ET (2000): The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex*. **10**, S.284-294
122. Rolls ET, O'Doherty JO, Kringelbach ML, Francis S, Bowtell R, McGlone F (2003): Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortex. *Cerebral Cortex*. **13**, S.308-317
123. Salomone JD, Correa M, Farrar A, Mingote SM (2007): Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)*. **191**, S.461-482
124. Schott BH, Minuzzi L, Krebs RM et al. (2008): Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *J Neurosci*. **28**, S.14311-14319

125. Schott BH, Niehaus L, Wittmann BC et al. (2007): Ageing and early-stage Parkinson's disease affect separable neural mechanisms of mesolimbic reward processing. *Brain*. **130**, S.2412-2424
126. Schubert F, Gallinat J, Seifert F, Rinneberg H (2004): Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *Neuroimage*. **21**, S.1762-1771
127. Schubert F, Seifert F, Elster C et al. (2002): Serial 1H-MRS in relapsing-remitted multiple sclerosis: effects of interferon-beta therapy on absolute metabolite concentrations. *Magma*. **14**, S.213-222
128. Schultz W (1998): The phasic reward signal of primate dopamine neurons. *Adv Pharmacol*. **42**, S.686-690
129. Schultz W (1999): Reward signal of midbrain dopamine neurons. *News Physiol Sci*. **14**, S.249-255
130. Schultz W (2000): Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. **1**, S.199-207
131. Schultz W (2004): Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Curr Opin Neurobiol*. **14**, S.139-147
132. Schultz W (2007): Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*. **30**, S.259-288
133. Schultz W, Apicella P, Ljungberg T (1993): Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci*. **13**, S.900-913
134. Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997): A neural substrate of prediction and reward. *Science*. **275**, S.1593-1599
135. Seeman P (1987): Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*. **1**, S.133-152
136. Seeman P, Lee T, Chau-wong M, Wong K (1976): Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. **261**, S.717-719

137. Seeman P, Wilson A, Gmeiner P, Kapur S (2006): Dopamine D2 and D3 receptors in human putamen, caudate nucleus, and globus pallidus. *Synapse*. **60**, S.205-211
138. Segovia G, Mora F (2001): Involvement of NMDA and AMPA/kainate receptors in the effects of glutamate on extracellular concentrations of dopamine and GABA in the nucleus accumbens of the awake rat. *Brain Res Bull*. **54**, S.153-157
139. Sesack SR, Carr DB, Omelchenko N, Pinto A (2003): Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. *Ann N Y Acad Sci*. **1003**, S.36-52
140. Sesack SR, Pickel VM (1990): In the rat medial nucleus accumbens, hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in apposition to each other. *Brain Res*. **527**, S.266-279
141. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH et al. (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Clin Psychiatry*. **59 Suppl 20**, S.22-33
142. Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parish T (2003): Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron*. **39**, S.701-711
143. Smith GS, Schloesser R, Brodie JD et al. (1998): Glutamate modulation of dopamine measured in vivo with positron emission tomography (PET) and <sup>11</sup>C-raclopride in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology*. **18**, S.18-25
144. Swanson LW, Petrovich GD (1998): What is the amygdala? *Trends Neurosci*. **21**, S.323-331
145. Takahata R, Moghaddam B (2000): Target-specific glutamatergic regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Neurochem*. **75**, S.1775-1778
146. Talairach J, Tournoux P : Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. 1988, Thieme, New York.

147. Tanaka Y, Takayuki O, Takeshi S et al. (2006): Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: Relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. **60**, S.365-372
148. Tebartz van Elst, L., Valerius, G., Buchert, M. et al. (2005): Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. **58**, S.724-730
149. Theberge J, Bartha R, Drost DJ et al. (2002): Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. **159**, S.1944-1946
150. Thomas MJ, Malenka RC, Bonci A (2000): Modulation of long-term depression by dopamine in the mesolimbic system. *J Neurosci*. **20**, S.5581-5586
151. Totterdell S, Smith AD (1989): Convergence of hippocampal and dopaminergic input onto identified neurons in the nucleus accumbens of the rat. *J Chem Neuroanat*. **2**, S.285-298
152. Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR (2006): Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*. **60**, S.141-151
153. Ungerstedt U (1971): Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand*. **Suppl 367**, S.95-122
154. van Elst LT, Thiel T, Hesslinger B et al. (2001): Subtle prefrontal neuropathology in a pilot magnetic resonance spectroscopy study in patients with borderline personality disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. **13**, S.511-514
155. Villringer A, Dirnagl U (1995): Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. **7**, S.240-276
156. Vollenweider FX, Vontobel P, Oye I, Hell D, Leenders KL (2000): Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: a (11C)raclopride PET study of a model psychosis in humans. *J Psychiatr Res*. **34**, S.35-43
157. Volz KG, Schubotz RI, Cramon DY von (2003): Predicting events of varying probability: uncertainty investigated by fMRI. *Neuroimage*. **19**, S.271-280

158. Watanabe M (1996): Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature*. **382**, S.629-632
159. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A et al. (2001): Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. **50**, S.825-844
160. West AR, Floresco SB, Charara A, Rosenkranz JA, Grace AA (2003): Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. *Ann N Y Acad Sci*. **1003**, S.53-74
161. Williams GV, Castner SA (2006): Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory. *Neuroscience*. **139**, S.263-276
162. Williams SM, Goldman-Rakic PS (1998): Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cerebral Cortex*. **8**, S.321-345
163. Wise RA (2004): Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*. **5**, S.1-11
164. Wise RA, Hoffman DC (1992): Localization of drug reward mechanisms by intracranial injections. *Synapse*. **10 (3)**, S 247-263
165. Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T et al. (2007): Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage*. **35**, S.787-794
166. Zald DH, Boileau I, El-Dearedy W et al. (2004): Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J Neurosci*. **24**, S.4105-4112
167. Zink CF, Pagnoni G, Martin ME, Dhamala M, Berns GS (2003): Human striatal response to salient nonrewarding stimuli. *J Neurosci*. **23**, S.8092-8097

## **Lebenslauf**

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

## **Eidstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Nicola Klein, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Interaktion der Neurotransmitter Glutamat und Dopamin in belohnungsassoziierten Hirnstrukturen bei gesunden 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.

Datum

Unterschrift