

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

DISSERTATION

„Untersuchung motivationaler Einflüsse auf Lernen und Gedächtnis bei
Patienten mit Alkoholabhängigkeit - eine fMRT-Studie“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Beck

aus Neubrandenburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Heinz
2. Prof. Dr. H. Flor
3. Prof. Dr. rer. nat. U. Havemann-Reinecke

Datum der Promotion: 05. Juni 2011

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung:	4
1. Einleitung	5
2. Zielstellung	6
3. Methodik	7
3.1. Studiendesign.....	7
3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie	7
3.2.1. Technischer Aufbau.....	7
3.2.2. Verwendete Paradigmen	8
3.3. Statistische Datenanalyse	9
4. Ergebnisse	11
4.1. Studie 1: Dysfunktionale Belohnungsverarbeitung bei alkoholabhängigen Menschen	11
4.2. Studie 2: Neuronale Korrelate der Verhaltensanpassung nach Belohnung und Bestrafung bei gesunden Kontrollprobanden	11
4.3. Studie 3: Lernen und Umlernen während wechselnder Belohnungs-kontingenzen bei gesunden Kontrollen	12
4.4. Studie 4: Dysfunktionales Belohnungslernen bei alkoholabhängigen Patienten.....	13
4.5. Studie 5: Zusammenhang zwischen dysfunktionaler Belohnungsverarbeitung und Impulsivität bei Alkoholpatienten	13
5. Diskussion	14
6. Literaturverzeichnis	17
7. Anteilserklärung	23
8. Ausgewählte Publikationen	25
8.1. Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wüstenberg T, BERPohl F, Kahnt T, Beck A, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A (2007): Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. Neuroimage. 35(2):787-94.	25
8.2. Wrase J, Kahnt T, Schlagenhauf F, Beck A, Cohen MX, Knutson B, Heinz A (2007): Different neural systems adjust motor behavior in response to reward and punishment. Neuroimage. 36(4):1253-62.	26
8.3. Kahnt T, Park SQ, Cohen MX, Beck A, Heinz A, Wrase J (2009): Dorsal striatal-midbrain connectivity in humans predicts how reinforcements are used to guide decisions. J Cogn Neurosci. 21(7):1332-45.	27
8.4. Park SQ, Kahnt T, Beck A, Cohen MX, Dolan RJ, Wrase J, Heinz A (2010): Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. J Neuroscience. 30(22):7749-53.	28

8.5. Beck A, Schlagenhaut F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J (2009): Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation Correlates with Impulsivity in Alcoholics. Biol Psychiatry. 66(8):734-42.	29
8.6. Heinz A, Beck A, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J (2009): Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. Addict Biol. 14(1):108-18.....	30
Lebenslauf	31
Komplette Publikationsliste	32
Selbständigkeitserklärung	38
Danksagung	39

„Untersuchung motivationaler Einflüsse auf Lernen und Gedächtnis bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit - eine fMRT-Studie“

Anne Beck

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Zusammenfassung:

In den letzten Jahren konnten wichtige Fortschritte bei der Erforschung der neurobiologischen Grundlagen alkoholassoziierter Störungen verzeichnet werden. Die Entstehung sowie Aufrechterhaltung einer Alkoholabhängigkeit wurde nach Erkenntnissen aus Tierexperimenten mit dysfunktionaler Belohnungsverarbeitung sowie maladaptivem Lernen in Zusammenhang gebracht. Dabei steht eine erhöhte Bedeutungs- (Salienz-) zuschreibung auf alkoholbezogene Reize im Mittelpunkt vieler Erklärungsmodelle sowie ein komplexer Konditionierungsprozess, durch den alkoholbezogene Stimuli operante Alkoholsuche sowie tatsächlichen Konsum hervorrufen können.

Gegenstand der hier vorliegenden publikationsbasierten Promotion ist die Untersuchung der neurobiologischen Grundlagen solcher Veränderungen in der Belohnungsverarbeitung und dem belohnungsassozierten Lernen beim Menschen. Es wurden dabei alkoholabhängige Patienten sowie gesunde Kontrollprobanden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht. Zusätzlich lag ein Schwerpunkt auf der Untersuchung relevanter Persönlichkeitsvariablen, im Speziellen der Impulsivität. Es zeigte sich, dass alkoholabhängige Patienten eine Dysfunktion in der Belohnungsverarbeitung in Richtung einer überproportionalen Aufmerksamkeitshinwendung auf Alkoholreize, auf Kosten von nicht-alkoholbezogenen Verstärkern, aufwiesen, welche mit erhöhter Impulsivität im Sinne einer Überbewertung kurzfristiger versus langfristiger Belohnung korrelierte.

Abstract:

In the last decades, there has been considerable progress in investigating the underlying mechanisms of alcohol addiction. Animal experiments suggested that the development and maintenance of alcohol dependence is associated with dysfunctional reward processing and learning, particularly with increased salience attribution to alcohol-associated stimuli as well as Pavlovian-to-instrumental transfer, which establishes an effect of alcohol-associated cues on operant alcohol seeking and consumption.

The subject of this dissertation is the neurobiological genesis of such reward processing and learning anomalies in humans. Using functional magnetic resonance imaging, we examined alcohol-dependent patients and healthy controls and assessed the influence of personality factors such as impulsivity. We observed that alcohol-dependent patients display dysfunctional reward processing and an increased attention allocation for alcohol-related cues. Diminished processing of non alcohol-associated stimuli, which indicate upcoming reward, was correlated with increased impulsivity, thus identifying a neuronal correlate of temporal discounting of delayed rewards.

1. Einleitung

Alkoholabhängigkeit ist eine der folgenschwersten psychischen Erkrankungen bei Männern in westlichen Industrienationen und der bedeutendste Risikofaktor für viele chronische Erkrankungen (WHO, 2008). Insgesamt trinken in Deutschland ca. 90 % der erwachsenen Bundesbürger Alkohol, wobei etwa 1,3 Millionen als alkoholabhängig gelten (DHS, 2008). Studien zeigen, dass die Rückfallraten für alkoholabhängige Patienten auch nach Abklingen der körperlichen Entzugssymptome mit ca. 85% noch sehr hoch sind, sofern der Entgiftung *keine* therapeutische Intervention folgt (Boothby & Doering, 2005). Allerdings liegt auch bei qualifizierter Behandlung das Rückfallrisiko innerhalb der ersten 2 Jahre bei mehr als 50 % (Mann, 2002).

Zur Entstehung von Suchterkrankungen gibt es diverse Erklärungsansätze; eine zentrale Theorie fokussiert das Lernen konditionierten Verlangens. Hierbei wird angenommen, dass ein ursprünglich neutraler Reiz mit den Wirkungen des Alkohols (unkonditionierte Reaktion, UCR) assoziiert wird (Koob, 2003; Siegel, 1999). Dieser Reiz wird zu einem konditionierten Reiz (CS), und kann Verlangen (sog. "Craving") nach Alkoholkonsum als konditionierte Reaktion (CR) hervorrufen (Drummond, 2000; Verheul et al., 1999). In Studien beim Menschen wurden sogenannte Reizreaktionsparadigmen („cue-reactivity“), bei denen abhängige Patienten mit suchtrelevanten Stimuli konfrontiert werden, mit bildgebenden Verfahren kombiniert (Braus et al., 2001; Drummond, 2000; Grüsser et al., 2004): Die reizinduzierte funktionelle Hirnaktivierung kann durch Änderungen der Sauerstoffbindung im Blut („blood oxygen level dependent“; BOLD-Signal) gemessen werden. Kortexareale, die bei Suchtreizkonfrontation erhöhte Aktivierung aufwiesen, sind das anteriore Cingulum (ACC) inklusive des medialen präfrontalen Kortex (mPFC), welche mit Aufmerksamkeitsprozessen sowie motivationaler Bewertung assoziiert sind (Grüsser et al., 2004; Heinz et al., 2004; Myrick et al., 2004), der Orbitofrontalkortex (OFC), der an der Evaluation von Belohnungsreizen beteiligt ist (Myrick et al., 2004; Wrase et al., 2002), sowie das Striatum, welches sich in einen ventralen Teil aufgliedern lässt, der die motivationalen Aspekte von relevanten (salienten) Reizen erfasst (Braus et al., 2001; Wrase et al., 2002), und einen dorsalen Teil, welcher Reiz-Reaktions-Muster konsolidiert und damit an der Bildung von Gewohnheiten beteiligt ist (Everitt & Robbins, 2005; Modell & Mountz, 1995).

Auf Neurotransmitterebene spielt Dopamin bzw. eine dopaminerge Dysfunktion bei süchtigem Verhalten eine entscheidende Rolle, im Besonderen, weil alle bekannten Drogen eine Dopaminausschüttung im ventralen Striatum hervorrufen, einer Kernregion des Belohnungssystems (Wise, 1988). Diese Dopaminausschüttung führt dazu, dass das Verhalten, das zu der Ausschüttung führte, verstärkt wird, d.h. mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit erneut ausgeführt wird (Di Chiara, 1995; Robbins & Everitt, 1996). So konnten Tierexperimente zeigen, dass alkohol- und drogenassoziierte Reize die Ausschüttung von Dopamin und Endorphinen im medialen präfrontalen Kortex sowie im ventralen Striatum hervorrufen und Annäherungsverhalten an die Droge (Suchverhalten) auslösen (Dayas et al., 2007; Di Chiara, 2002). Allerdings wurde beobachtet, dass diese Dopaminausschüttung nicht zwangsläufig ein affektiv positives Gefühl auslöst, sondern einen sogenannten „Prädiktionsfehler“ enkodiert: Entsprechend dieser Hypothese wird immer dann Dopamin ausgeschüttet, wenn eine eintreffende Belohnung größer ausfällt als erwartet (Schultz et al., 1997). Gleichermaßen wird die Dopaminausschüttung gesenkt, wenn ein Ergebnis schlechter ist als erwartet (Schultz et al., 1997). Konditionierte Reize, die verlässlich eine Belohnung ankündigen, können dabei ebenso eine Dopaminausschüttung hervorrufen, wenn ihr Erscheinen unerwartet ist und somit die Erwartungen übertrifft. Im Gegensatz dazu löst eine Belohnung, die so eintrifft wie angekündigt, keine signifikante Dopaminausschüttung mehr aus, weil die Differenz zwischen Erwartung und tatsächlichem Ergebnis gleich Null ist (Schultz et al., 1997). Das dopaminerge System scheint also ein „Fehlererkennungs“-Signal (sog. Prädiktionsfehler) zu vermitteln, welches unerwartete, neuartige Reize, unerwartete Belohnungen sowie das überraschende Ausbleiben von Verstärkern vermerkt.

Knutson und Kollegen (2001) konnten in einer Studie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie zeigen, dass belohnungsanzeigende Stimuli eine phasische

Aktivierung des ventralen Striatums hervorrufen können. Da Änderungen in der phasischen Dopaminausschüttung mit fMRT nicht direkt gemessen werden können, wird angenommen, dass die Dopaminausschüttung eine Aktivierungsänderung neuronaler Areale induziert (Knutson & Gibbs, 2007; Zhang et al., 2001). Robinson und Berridge (1993) postulierten, dass Dopamin neben der Vermittlung eines Prädiktionsfehlers auch an der Zuschreibung von Bedeutsamkeit bzw. dem motivationalen Wert („incentive salience“) auf belohnungsanzeigende Reize beteiligt ist und somit eine Aufmerksamkeitszuwendung bzw. zielgerichtetes Verhalten begünstigt.

Bei entgifteten Alkoholpatienten konnten PET-Studien eine reduzierte Verfügbarkeit und Sensitivität der zentralen Dopamin-D2-Rezeptoren nachweisen, was mit einem erhöhten prospektiven Rückfallrisiko korrelierte (Heinz et al., 1996; Volkow et al., 1996). Weitere Studien zeigten in diesem Zusammenhang, dass das Alkoholverlangen mit einer erniedrigten Dopaminsynthese und einer reduzierten Dopamin-D2-Rezeptor Verfügbarkeit im ventralen Striatum verbunden war (Heinz et al., 2004; 2005). Diese dopaminerge Dysfunktion wird offenbar dadurch noch verstärkt, dass die alkoholbezogene Dopaminausschüttung in der Abstinenz plötzlich unterbrochen wird und die extrazelluläre Dopaminkonzentration rapide abnimmt (Rossetti et al., 1992). Insgesamt scheint also die dopaminerge Neurotransmission in der Abstinenz reduziert zu sein, was abhängige Menschen dazu motivieren könnte, Alkohol zu konsumieren, um das dysfunktionale Dopaminsystem „anzukurbeln“. Die Störungen in der phasischen dopaminergen Neurotransmission bei Alkoholpatienten (Heinz, 2002) könnten des Weiteren dazu führen, dass Patienten generell Probleme haben, neuen belohnungsanzeigenden Reizen ausreichende Wichtigkeit zuzuschreiben und entsprechend Aufmerksamkeit entgegenzubringen bzw. die Aufmerksamkeit von nicht mehr belohnenden Alkoholreizen abzuwenden im Sinne der fehlenden Enkodierung erwarteter, aber ausbleibender Belohnung (negativer Prädiktionsfehler) (Heinz et al., 2009).

Seitens möglicher psychologischer Einflussfaktoren für eine Suchterkrankung fanden klinische Studien erhöhte Impulsivität bei alkoholabhängigen Probanden (Dom et al., 2006, Rubio et al., 2008; Swann et al., 2004; Virkkunen et al., 1994). Ein wichtiger Aspekt, der mit Impulsivität verbunden ist, ist die reduzierte Fähigkeit zum Belohnungsaufschub (Bechera et al., 2002; Green & Myerson, 2004; Hariri et al., 2006; Moeller et al., 2001): Hier werden kleine, aber unmittelbar verfügbare Belohnungen, größeren, aber verzögerten Belohnungen vorgezogen. Diese dysfunktionalen Mechanismen des Belohnungsaufschubs wiederum könnten mit neuronalen Störungen in der Belohnungsverarbeitung, insbesondere in der zeitlich begrenzten Aufrechterhaltung von Belohnungserwartungen, zusammenhängen (Boettinger et al., 2007; Scheres et al., 2007; Ströhle et al., 2008).

2. Zielstellung

Die vorliegenden Arbeiten sollen einen Beitrag zum Verständnis der Belohnungsverarbeitung, des belohnungsbezogenen Lernens sowie deren Dysfunktion bei alkoholabhängigen Menschen leisten. Es soll eine Aussage darüber getroffen werden, ob Patienten mit Alkoholabhängigkeit bei Belohnungserwartung und belohnungsabhängigem Lernen in relevanten Hirnarealen andere Aktivierungsmuster aufzeigen als gesunde Kontrollpersonen und ob diese mit den psychologischen Zielvariablen wie der Impulsivität korrelieren. Als Methode wurde dabei die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) gewählt, die über den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung Rückschlüsse auf neuronale Aktivitäten zulässt.

Im Speziellen sollten dabei folgende Fragen untersucht werden:

- 1) Gibt es bei alkoholabhängigen Menschen eine Dysfunktion im Belohnungssystem während der Verarbeitung gewinn-anzeigender und alkohol-assoziierter Reize? (Studie 1)
- 2) Hat die Belohnungsverarbeitung einen Einfluss auf belohnungsassoziierte Lernprozesse bei gesunden Probanden? (Studie 2+3)

- 3) Sind Lernprozesse bei alkoholabhängigen Probanden durch eine dysfunktionale Belohnungsverarbeitung gestört? (Studie 4)
- 4) Gibt es einen Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsvariablen, im Speziellen der Impulsivität und Störungen der Belohnungsverarbeitung bei Alkoholabhängigen? (Studie 5)

3. Methodik

3.1. Studiendesign

Studie 1

In der ersten Studie wurden 16 männliche alkoholabhängige Patienten und 16 gesunde männliche altersgemachte Kontrollprobanden mittels fMRT während der Präsentation zweier verschiedener Paradigmen untersucht. Eines untersuchte die Verarbeitung suchtrelevanter Reize („Alkoholparadigma“) und das andere die Verarbeitung nicht-suchtbezogener, belohnungsanzeigender Stimuli („Monetary Incentive Delay“ Paradigma, MID, Knutson et al., 2001).

Studie 2

In die zweite Studie wurden 14 gesunde männliche und rechtshändige Probanden eingeschlossen. Mittels fMRT wurde die BOLD-Antwort der Teilnehmer gemessen, während sie dasselbe Belohnungsparadigma (MID) wie in der ersten Studie absolvierten. Hier sollte die Anpassung des Verhaltens abhängig vom gezeigten Feedback (Belohnung vs. Bestrafung) untersucht werden.

Studie 3

Es wurden 19 gesunde ProbandInnen (10 Frauen) in diese Studie eingeschlossen. Hier wurde die fMRT genutzt, um Lernprozesse im Sinne des Lernens sowie Umlernens bei wechselnden Stimulus-Belohnungskontingenzen anhand eines „Reversal Learning“ Paradigmas (modifiziert nach Cools et al., 2002) zu untersuchen.

Studie 4

In dieser Studie wurden 20 männliche alkoholabhängige Patienten und 16 altersgemachte gesunde männliche Probanden mit dem in Studie 3 verwendeten Lernparadigma untersucht.

Studie 5

In der letzten Studie wurden 19 alkoholabhängige männliche Probanden und 19 altersgemachte gesunde Männer mittels des oben erwähnten MID Paradigmas im Magnetresonanztomographen untersucht. Zusätzlich wurde der Persönlichkeitsfaktor Impulsivität erhoben und dessen Interaktion mit der Belohnungserwartung untersucht.

3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie

3.2.1. Technischer Aufbau

Die fMRT-Daten der Studien 1, 2 und 5 wurden an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom VISION®, Siemens AG, Erlangen) erhoben, der mit einer Standard-Kopfspule ausgerüstet war. Die Datenakquisition erfolgte mit einer Siemens Produktsequenz (Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI), Gradientenecho), deren Parameter an das jeweilige Paradigma angepasst waren. Die fMRT-Daten der Studie 3 und 4 wurden mittels einer GE Produktsequenz (EPI, Gradientenecho) in einem 3 Tesla MR Tomographen (GE, Signa, General Electric, Milwaukee, USA) mit einer 8-Kanal H¹-Kopfspule erhoben. Die visuellen Stimuli wurden in allen Studien auf einem PC gezeigt und über ein optisches System an einen Spiegel an der Kopfspule projiziert, sodass die

Probanden die Präsentation während des Scanvorgangs betrachten konnten. Um Kopfbewegungen zu minimieren, wurden Vakuum- bzw. Stützkissen eingesetzt.

3.2.2. Verwendete Paradigmen

Belohnungsparadigma (Monetary incentive delay (MID) task)

Die Teilnehmer der Studie 1, 2 und 5 führten im Scanner eine modifizierte Version des "monetary incentive delay (MID)" Paradigmas (Knutson et al., 2001) durch, ein Geldgewinnspiel, das aus zwei Durchgängen à 72 Runden besteht. Jede Runde beginnt mit einer Antizipationsphase, in der dem Probanden ein neuerlerntes Symbol präsentiert wird, das ihm einen Gewinn-, Verlust- oder neutralen Durchgang ankündigt. Zusätzlich variierten die Gewinn- bzw. Verlustbedingungen bezüglich des Betrags (siehe Abb. 1). Im Anschluss daran erscheint nach einem variablen Zeitintervall ein Zielreiz, auf den der Proband möglichst schnell mit einem Knopfdruck reagieren muss. Falls diese Reaktion innerhalb eines bestimmten Zeitfensters erfolgt, so gewinnt er entweder einen bestimmten Geldbetrag ("erfolgreicher Gewinn") oder sein Kontostand bleibt gleich ("erfolgreiche Verlustvermeidung"), je nach Art des vorangegangenen Antizipationssymbols. Erfolgt der Knopfdruck jedoch zu spät, so bleibt der Kontostand entweder gleich ("kein Gewinn") oder der Proband verliert einen bestimmten Betrag ("keine Verlustvermeidung"). In einer neutralen Runde bleibt der Kontostand unabhängig von der Reaktionszeit unverändert. Die Feedbackphase, in der dem Probanden der aktuelle Gewinn bzw. Verlust sowie der Gesamtkontostand angezeigt wird, schließt die Runde ab. Nach der Untersuchung wurde den Probanden das gewonnene Geld in bar ausgezahlt.

Abbildung 1: Monetary Incentive Delay Paradigma (mod. nach Knutson et al., 2001)

Diese Abbildung (Figure 1 in Wrase et al., 2007; Publikation 8.1) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Alkoholparadigma (cue reactivity)

Für das zweite verwendete Paradigma wurden affektiv negative, positive und neutrale Bilder aus dem International Affective Picture System (Center for the Study of Emotion and Attention [CSEA-NIMH], 1999) sowie standardisierte alkoholbezogene Reize (Wrase et al., 2002) verwendet. Jede Kategorie umfasste 18 Bilder, was zu einer Gesamtbilderzahl von 72 führte. Die Probanden wurden instruiert, die Stimuli zu betrachten und jede Bildpräsentation per Tastendruck zu bestätigen.

Lernparadigma (Reversal learning task)

Das probabilistische Reversal-Lernparadigma („Umlern“-Paradigma) ist eine belohnungs-basierte Entscheidungsaufgabe (modifiziert nach Cools et al., 2002), bei der die Probanden in insgesamt 200 Runden (100 pro Durchgang) zwischen zwei Stimuli per Tastendruck wählen müssen. Die Instruktion lautet, den „besseren“ der beiden Stimuli durch Versuch und Irrtum zu finden, wobei sofort nach der Wahl ein Feedback gegeben wird. Es erscheint dabei entweder als positives Feedback ein grünes lächelndes Gesicht (Smiley) oder als negatives Feedback ein rotes trauriges Gesicht (Frowney) (siehe Abb. 2). Insgesamt gibt es drei Bedingungen mit unterschiedlichen Gewinnwahrscheinlichkeiten für jeden Stimulus (80/20, 50/50, 20/80 für jeweils den Tastendruck rechts oder links), die für den Probanden unvorhersehbar wechselten. Sobald der Proband den hochbelohnten Stimulus in 10 Trials und mindestens 70% korrekter Entscheidungen gewählt hat (wenn die „bessere“ Seite zuverlässig erkannt wurde), ändert sich die Bedingung. Wenn die Bedingung nach 16 Trials noch nicht gelernt worden war, wechselte die Bedingung automatisch.

Abbildung 2: Probabilistic Reversal Learning Task (modifiziert nach Cools et al., 2002)

Diese Abbildung (Figure 1 in Park et al., 2010; Publikation 8.4) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

3.3. Statistische Datenanalyse

Allgemeines

Die fMRT-Daten wurden mittels des Analysesoftwarepakets SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) ausgewertet (SPM2 für die Studien 1 und 2 bzw. SPM5 für die Studien 3-5). Die Vorverarbeitung der Daten umfasste eine Korrektur für zeitliche Verzögerungen bei der Schichtaquisition (Slice Timing) sowie eine Bewegungskorrektur (Realignment), räumliche Normalisierung auf ein Standardhirn sowie räumliche Glättung. Im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) wurden die Daten voxelweise auf Probandenebene (first level) analysiert, um Änderungen des gemessenen Signals (BOLD-Antwort) zu erfassen. Erstellt wurden dabei sowohl Baseline-Kontrastbilder, als auch differenzielle Kontrastbilder, die zwei Bedingungen direkt miteinander vergleichen. In Abhängigkeit von der Fragestellung wurden diese Kontrastbilder dann auf Gruppenebene (second level) ausgewertet. Zur Korrektur für multiples Testen wurden die in SPM implementierten familywise-error-(FWE-) bzw. false-discovery-rate-(FDR-) Prozeduren angewandt. Die anatomische Lokalisation der Effekte erfolgte mittels des Atlas' nach Talairach und Tournoux (1988).

Studie 1

Um Aktivierungen während der Ankündigung von Gewinn und Verlust innerhalb des Belohnungsparadigmas zu untersuchen, wurden die Kontraste "Antizipation von Gewinn">"Antizipation der neutralen Bedingung" sowie "Antizipation von Verlust">"Antizipation der neutralen Bedingung" (siehe Knutson et al., 2001; Breiter et al., 2001) untersucht. Für das Alkoholparadigma wurde die BOLD-Antwort während der Darbietung alkoholbezogener vs. neutraler Bilder analysiert.

Auf Gruppenebene wurden Vergleiche der Aktivierungen mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben (Alkoholpatienten vs. gesunde Kontrollen) erhoben. Zusätzlich wurde eine Korrelation zwischen der Schwere des Alkoholverlangens (gemessen mit der Obsessive Compulsive Drinking Scale (Anton, 2000); bezogen auf die letzten 7 aktiven Trinktage) und der Hirnaktivierung während der Belohnungserwartung sowie der Verarbeitung der suchtrelevanten Stimuli mittels einfacher Regressionsanalyse erhoben.

Studie 2

Auch in dieser Studie wurden wie in Studie 1 beschriebene Antizipationskontraste angelegt und untersucht. Zusätzlich wurde hier die Feedbackphase in die Auswertung miteinbezogen: (1) Gewinnantizipation + gewonnen (GG), (2) Gewinnantizipation + nicht gewonnen (GN), (3) Verlustantizipation + verloren (LL) sowie (4) Verlustantizipation + Verlust vermieden (LN) und miteinander kontrastiert (GG>GN; GN>GG; LL>LN; LN>LL). Auf Verhaltensebene wurde die Fähigkeit jedes Probanden bestimmt, das jeweilige Feedback zu nutzen, um das Verhalten (die folgende Reaktionszeit) anzupassen. Mittels Regressionsanalyse wurden dann Korrelationen zwischen den Hirnaktivierungen während der verschiedenen Feedbacktypen und der entsprechenden Wahrscheinlichkeit der Performanzveränderung (schnellere bzw. langsamere Reaktion) analysiert. Diese Analyse dient dazu, Hirnregionen zu bestimmen, deren Aktivierungen während des Feedbacks die Verbesserung der Performanz vorhersagen.

Studie 3

Die behavioralen sowie neuronalen Daten wurden mittels eines sogenannten „Reinforcement Learning“ Modells (Sutton & Barto, 1998) analysiert. Dieses Modell beschreibt das Verhalten der Probanden indem ein Prädiktionsfehler (δ) genutzt wird, um sogenannte „action values“

(Q) für die verschiedenen Handlungsoptionen zu bestimmen und nach jedem Durchgang zu aktualisieren. Der Prädiktionsfehler ist dabei definiert als Differenz zwischen dem tatsächlichen Ergebnis einer Handlung (r) und dem erwarteten Ergebnis (das dem Wert der gewählten Handlung entspricht (Q *chosen*)) (z.B. Schultz et al., 1997 & Schultz, 2004):

$$\delta_t = r_t - Q(\text{chosen})_t$$

Ist die Differenz zwischen Erwartung und tatsächlichem Ergebnis groß, ist auch der Prädiktionsfehler groß. Der Wert der gewählten Handlung wird anschließend folgendermaßen aktualisiert:

$$Q_{t+1} = Q_t + \alpha(\text{outcome}) \times \delta_t$$

$\alpha(\text{outcome})$ ist dabei eine Lernrate, die angibt, wie stark der Prädiktionsfehler den neuen Handlungswert beeinflusst. Hohe Lernraten bilden dabei einen hohen Einfluss des Prädiktionsfehlers auf zukünftiges Verhalten ab. Es wurden hier zwei Lernraten für Verlust- und Gewinnfeedback getrennt ermittelt ($\alpha(\text{win})$; $\alpha(\text{loss})$). Die Handlung bestand dabei in einem rechten bzw. linken Tastendruck (für den rechten oder linken Stimulus), der entweder Gewinn oder Verlust (Wert) nach sich zieht. Nachdem eine Person z.B. nach einem Tastendruck positives Feedback erhält, generiert dieses Modell einen positiven Prädiktionsfehlers („besser als erwartet“), was den Wert dieser Handlung erhöht und im Modell dazu führt, dass die Wahrscheinlichkeit, diese Handlung auszuführen, sich erhöht (z.B. Auswahl der rechten Figur mittels Tastendruck). Im Kontrast dazu führt negatives Feedback („schlechter als erwartet“) zu einem negativen Prädiktionsfehler, also zu einem geringeren Wert der ausgeübten Handlung, weshalb diese Handlung im Modell mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit erneut ausgeübt wird. Nach jedem Durchgang wurde der Prädiktionsfehler als Differenz zwischen dem tatsächlichen Outcome und dem aktuellen Handlungswert des gewählten Stimulus berechnet. Die Lernraten wurden individuell so geschätzt, dass das beobachtete Verhalten des jeweiligen Probanden bestmöglich durch das Modell erklärt wurde.

Zusätzlich wurde die Lerngeschwindigkeit, definiert als durchschnittlich benötigte Anzahl von Durchgängen bis die Bedingung - z.B. Wahl des linken Stimulus, wenn dieser häufiger belohnt wird - korrekt d.h. in mind. 80% gewählt wurde, untersucht. Dann wurden $\alpha(\text{win})$ und $\alpha(\text{loss})$ mit dieser Lerngeschwindigkeit korreliert.

Auf neuronaler Ebene wurden im Allgemeinen Linearen Modell die Gewinn- sowie Verlustbedingungen mit dem anhand des „Reinforcement Modells“ ermittelten Prädiktionsfehler parametrisch moduliert und als Regressoren in der SPM Analyse benutzt, um die prädiktionsfehlerbezogene Hirnaktivierung zu ermitteln. Desweiteren wurde eine sogenannte „Psychophysiologische Interaktionsanalyse“ (PPI, Friston et al., 1997) durchgeführt, um die funktionelle Konnektivität zwischen dorsalem bzw. ventralen Striatum (DS/VS) und anderen Hirnregionen zu erheben. Hierzu wurden die Zeitreihen eines jeden Probanden aus den Clustern des DS bzw. VS als Ausgangsregionen („Seedregionen“) extrahiert, welche mit den Prädiktionsfehlern korreliert waren, und es wurde in einer separaten Analyse untersucht, inwiefern die Aktivierung im restlichen Hirn mit dieser striatären Aktivierung korrelierte.

Studie 4

Auf Verhaltensebene wurden wie in Studie 3 die Verhaltens- und neuronalen Daten mittels des oben beschriebenen „Reinforcement Learning“ Modells analysiert (Sutton & Barto, 1998). Ebenso wurde die Lerngeschwindigkeit erhoben. Wie in Studie 3 beschrieben, wurden die Gewinn- und Verlustbedingungen durch den anhand der geschätzten individuellen Lernraten ermittelten Prädiktionsfehler parametrisch moduliert und als Regressoren in ein Allgemeines Lineares Modell mit eingegeben, um Zusammenhänge mit den jeweiligen BOLD-Antworten zu untersuchen. Zwischengruppenvergleiche wurden auch hier mittels t-Tests berechnet (gesunde Kontrollen vs. Alkoholpatienten). Um die funktionelle Konnektivität vom ventralen Striatum zu untersuchen, wurde erneut eine „psychophysiologische Interaktionsanalyse“ (PPI) wie oben beschrieben berechnet (Friston

et al., 1997; Kahnt et al., 2009). Desweiteren wurde das Alkoholverlangen (erhoben mit dem Alcohol Urge Questionnaire; Bohn et al., 1995) mit dem Ausmaß dieser Konnektivität korreliert.

Studie 5

Hier wurden wie in Studie 1 und 2 differentielle Kontraste für die Antizipationsphase ("Antizipation von Gewinn">"Antizipation der neutralen Bedingung"; "Antizipation von Verlust">"Antizipation der neutralen Bedingung") angelegt. Zusätzlich wurden die Feedbackbedingungen modelliert und ebenso zu differentiellen Kontrasten zusammengefasst ("erfolgreiche>nicht erfolgreiche Gewinndurchgänge"; "erfolgreiche>nicht erfolgreiche Verlustvermeidung"). Auch hier wurden Gruppenvergleiche (Alkoholpatienten vs. gesunde Kontrollen) mittels t-Tests berechnet. Zusätzlich wurde mit einer Regressionsanalyse der Zusammenhang zwischen der Hirnaktivierung in den verschiedenen Antizipationsbedingungen und dem Persönlichkeitsmaß Impulsivität ermittelt (erhoben mit der Barratt Impulsiveness Scale, BIS 10, Patton et al., 1995).

4. Ergebnisse

4.1. Studie 1: Dysfunktionale Belohnungsverarbeitung bei alkoholabhängigen Menschen

Auf Verhaltensebene berichteten Alkoholpatienten signifikant stärkeres chronisches Alkoholverlangen als gesunde Kontrollen.

Belohnungsparadigma: Auf neuronaler Ebene zeigten die gesunden Kontrollen sowohl während der Antizipation von Gewinn als auch Verlust eine signifikant stärkere Aktivierung im ventralen Striatum als Alkoholpatienten. Zusätzlich korrelierte nur in der Gruppe der Patienten das berichtete Alkoholverlangen signifikant und negativ mit der Aktivierung im bilateralen ventralen Striatum (siehe Abb. 3). Je höher also das Verlangen ausgeprägt war, umso geringer war die Aktivierung des ventralen Striatum bei der Verarbeitung gewinnanzeigender Reize.

Abbildung 3: Negative Korrelation zwischen der Stärke des Alkoholverlangens gemessen mit der Obsessive Compulsive Drinking Scale und der Aktivierung im ventralen Striatum während der Verarbeitung gewinnanzeigender Reize (Wrase et al., 2007)

Diese Abbildung (Figure 3 in Wrase et al., 2007; Publikation 8.1) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Alkoholparadigma: Bilder von alkoholhaltigen Getränken riefen im Vergleich zu neutralen Bildern signifikante Aktivierungen im rechten ventralen Striatum in der Gruppe der Alkoholpatienten, nicht aber in der Kontrollgruppe hervor. Nur in der Patientengruppe korrelierte die Aktivierung im ventralen Striatum beidseits mit der Stärke des Alkoholverlangens signifikant und positiv während der Verarbeitung der alkoholbezogenen Bilder. Das heißt, je höher das Alkoholverlangen, desto stärker die Reaktion des hirneigenen Belohnungssystems auf suchtrelevante Reize. Dieser Zusammenhang fand sich nicht in der Kontrollgruppe.

4.2. Studie 2: Neuronale Korrelate der Verhaltensanpassung nach Belohnung und Bestrafung bei gesunden Kontrollprobanden

Für den Kontrast "Feedback gewonnen>nicht gewonnen" (GG>GN) zeigte sich eine signifikante Aktivierung im ventralen Striatum und im rechten medialen präfrontalen Kortex

(Brodmann Areal (BA) 32). Ähnlich wie in früheren Studien (Knutson et al., 2003; Knutson und Cooper, 2005) wurden für die anderen drei Kontraste ("Feedback nicht gewonnen>gewonnen" (GN>GG), "Feedback verloren>Verlust vermieden" (LL>LN) und "Feedback Verlust vermieden>verloren" (LN>LL)) keine signifikanten Aktivierungen gefunden.

Auf Verhaltensebene nahm die Reaktionszeit nach nicht erfolgreichen Trials ab, während sie nach belohnten Durchgängen zunahm. Im nächsten Schritt wurde untersucht, welche Hirnareale mit solchen motorischen Verhaltensanpassungen assoziiert sein könnten. Dazu wurde die Wahrscheinlichkeit einer erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit im nächsten Trial mit dem Ausmaß der BOLD-Antwort bei jedem Feedbacktyp korreliert. **1)** Erfolgreicher Gewinn „GG>GN“: Es zeigten sich Aktivierungen in der rechten Insula, im bilateralen dorsalen Putamen und im rechten Thalamus. **2)** Ausbleiben von Gewinn „GN>GG“: Hier zeigten sich Aktivierungen im lateralen orbitofrontalen Kortex (BA47), im linken ventralen Striatum sowie im Cuneus. **3)** Verlust „LL>LN“: Es zeigten sich Aktivierungen im anterioren Cingulum (BA32), in der rechten Insula (BA13), im OFC (BA11), im Thalamus sowie in weiteren Regionen. **4)** Vermeidung von Verlust „LN>LL“: Allein die Aktivierung im linken ventralen Striatum korrelierte mit der Wahrscheinlichkeit einer Verhaltensverbesserung im nächsten Trial (siehe Abb. 4).

Abbildung 4: Aktivierungen im ventralen Striatum während Gewinn- (a) und Verlustantizipation (b), Aktivierung im MPFC während Gewinnfeedback (GG>GN) (d, e). Signaländerungen in Prozent von der Baseline ausgehend im linken ventralen Striatum (c) und mPFC (f) gemittelt über alle Probanden und Durchgänge. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler; Sternchen markieren signifikante Unterschiede (* $p < 0.01$ und ** $p < 0.001$)

Diese Abbildung (Figure 3 in Wrase et al., 2007; Publikation 8.2) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

4.3. Studie 3: Lernen und Umlernen während wechselnder Belohnungskontingenzen bei gesunden Kontrollen

Auf der Verhaltensebene unterschieden sich Lernraten für Gewinn (0.70 ± 0.04) und für Verlust (0.49 ± 0.06) signifikant voneinander, wobei sich außerdem ein Zusammenhang der Lerngeschwindigkeit mit der Lernrate für Gewinn ($\alpha(win)$), nicht aber Verlust ($\alpha(win)$) zeigte. Dieses weist daraufhin, dass positive und negative Verstärkung unterschiedliche Auswirkungen auf das Verhalten haben.

Auf neuronaler Ebene zeigten sich unter der Bedingung Gewinn>Verlust signifikante Aktivierungen in der linken Amygdala, im medialen präfrontalen Kortex (mPFC, BA10), im posterioren Cingulum (BA30) sowie im inferioren parietalen Kortex (BA40). Verlust>Gewinn rief im Kontrast dazu Aktivierungen im anterioren Cingulum (ACC, BA32), in prämotorischen Arealen (BA6/8), im lateralen orbitofrontalen Kortex (BA47) sowie im insulären Kortex (BA13) hervor. Der Prädiktionsfehler korrelierte mit dem BOLD-Signal im bilateralen ventralen Striatum (VS), im bilateralen dorsalen Striatum (DS), im ACC (BA32), im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im OFC sowie in weiteren Arealen. Im ventralen und dorsalen Striatum waren sowohl positive als auch negative Prädiktionsfehler positiv mit dem BOLD-Signal korreliert: je höher der Prädiktionsfehler, um so höher die Aktivierung, je niedriger (negativ) der Prädiktionsfehler, umso niedriger (negativer) das BOLD-Signal.

Es zeigte sich eine signifikante Konnektivität in der Bedingung Gewinn>Verlust zwischen dem ventralen Striatum (VS) und dem ventral-anterioren (va) Teil des Mittelhirns sowie zwischen dem dorsalen Striatum (DS) und dem dorsal-posterioren (dp) Mittelhirn. Es wurde weiterhin angenommen, dass die Integrität der DS-dp-Mittelhirn Konnektivität eine spezifische Rolle im Verstärkungslernen spielt (siehe Haber, 2003; Williams & Eskandar, 2006). Tatsächlich zeigte sich, dass die Lernraten ($\alpha(win)$ und $\alpha(loss)$) positiv mit eben dieser Konnektivität korrelierten.

4.4. Studie 4: Dysfunktionales Belohnungslernen bei alkoholabhängigen Patienten

Auf Verhaltensebene zeigte eine Analyse der Lerngeschwindigkeit, dass die alkoholabhängigen Patienten signifikant mehr Durchgänge brauchten, um das Lernkriterium (70% korrekte Entscheidungen) zu erreichen.

Über alle Probanden korrelierte der generierte Prädiktionsfehler mit der BOLD-Antwort im beidseitigen ventralen Striatum, im Mittelhirn, im orbitofrontalen Kortex, im anterioren Cingulum (BA32) und dorsolateralen präfrontalen Kortex. Im direkten Gruppenvergleich zeigten sich keine Gruppenunterschiede, was daraufhin deutet, dass Patienten zu einem ähnlichen Grad Prädiktionsfehler im ventralen Striatum und anderen Hirnregionen enkodieren wie gesunde Kontrollen (vgl. Chiu et al., 2008). Die psychophysiologische Interaktionsanalyse (PPI) mit der striatären Aktivierung als „Seedregion“ ergab jedoch eine signifikante stärkere funktionelle Konnektivität in der Kontrollgruppe zwischen dem ventralen Striatum und dem bilateralen dorsolateralen präfrontalen Kortex unter der Bedingung Gewinn>Verlust (siehe Abb. 5). Diese Konnektivität war wiederum korreliert mit der Lerngeschwindigkeit: Je höher die funktionale Konnektivität, desto schneller lernten die Probanden. Zusätzlich korrelierte dieser Zusammenhang in der Patientengruppe negativ mit dem selbstberichteten Alkoholverlangen: je stärker die funktionale Konnektivität zwischen ventralem Striatum und DLPFC, desto geringer das Verlangen.

Abbildung 5: *Verringerte fronto-striatale Konnektivität bei Alkoholpatienten*

(A) Funktionelle Konnektivitätsanalyse mit dem ventralen Striatum als „Seedregion“ zeigte Gruppenunterschiede im dIPCF während Gewinn>Verlust. (B) Die funktionelle Konnektivität differenziert zwischen Verlust- und Gewinntrials bei gesunden Kontrollen. Diese feedbackbezogene Modulation fehlte bei der Patientengruppe.

(C) Korrelation zwischen Lerngeschwindigkeit und fronto-striatale Konnektivität: je geringer die feedback-bezogene Konnektivität, desto mehr Durchgänge wurden benötigt um das Lernkriterium zu erreichen. (D) Korrelation zwischen Alkoholverlangen und fronto-striatale Konnektivität: je höher das Alkoholverlangen, desto schwächer war diese Konnektivität ausgeprägt.

Diese Abbildung (Figure 2 in Park et al., 2008; Publikation 8.4) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht

4.5. Studie 5: Zusammenhang zwischen dysfunktionaler Belohnungsverarbeitung und Impulsivität bei Alkoholpatienten

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten Alkoholpatienten signifikant höhere Impulsivitätswerte. Während der Antizipationsphase zeigten die gesunden Kontrollen eine stärkere Aktivierung des ventralen Striatums als die Gruppe der Patienten. Darüberhinaus zeigte sich in der Gruppe der Patienten wie auch der Kontrollpersonen während der Gewinnantizipation eine signifikante negative Korrelation zwischen der Impulsivität und der Hirnaktivität im rechten ventralen Striatum und linken anterioren Cingulum (siehe Abb. 6). Dieser Zusammenhang war in der Gruppe der Patienten allerdings signifikant stärker.

Abbildung 6: (A) Ergebnisse der gruppen-spezifischen Korrelationsanalyse für Kontrollen (rot und Patienten (blau) mit den entsprechenden 95%igen Konfidenzintervallen

(B) Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Impulsivität und der Aktivierung im ventralen Striatum während der Antizipation von Gewinn

Diese Abbildung (Figure 4 in Beck et al., 2009; Publikation 8.5) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht

Dagegen gab es weder signifikante Gruppenunterschiede noch Effekte innerhalb der Gruppen während des Feedbacks von Gewinn. Ebenso zeigte sich keine Korrelation

zwischen der Impulsivität und der BOLD-Antwort während des Gewinn- sowie Verlustfeedbacks in beiden Gruppen.

5. Diskussion

“Hijacking” des Belohnungssystems?

Die Daten der ersten Studie zeigen, dass alkoholabhängige Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verminderte Reaktivität des ventralen Striatums, einer Kernregion des sogenannten Belohnungssystems, auf nicht-alkoholbezogene belohnungsanzeigende Reize aufwiesen, während eben diese Region verstärkt auf alkoholassoziierte Reize reagierte. Zusätzlich korrelierte diese Dysfunktion mit dem Alkoholverlangen: je höher das Alkoholverlangen, desto höher die Aktivierung auf alkoholbezogenen Reize und desto geringer die Reaktion bei der Verarbeitung belohnungsanzeigender nicht-alkoholassoziierte Reize (d.h. monetärer Belohnungsreize). Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass Alkohol und andere Drogen zu einer Art „Neuordnung“ der Prioritäten des Belohnungssystems führen können, so dass es zu stark auf Suchtreize reagiert, während es nur vermindert durch konventionelle Verstärker (inkl. primärer Verstärker wie Sex oder Nahrung) aktiviert wird (Garavan et al., 2000; Volkow et al., 2004). Störungen in der phasischen dopaminergen Neurotransmission bei Alkoholpatienten (Heinz, 2002) könnten daran beteiligt sein, dass neuen belohnungsanzeigenden Reizen keine ausreichende Wichtigkeit (Salienz) zugeschrieben und entsprechende Aufmerksamkeit entgegengebracht wird (Heinz et al., 2009). Allerdings können mittels fMRT die monoaminergen Korrelate der beschriebenen Störungen nicht direkt untersucht werden, weshalb zukünftige multimodale Studien nötig sind, um den genauen Zusammenhang zwischen funktioneller Hirnaktivität und Neurotransmission zu analysieren. Die genannten Erkenntnisse könnten erklären, warum sich Suchtpatienten oft nur schwerlich dazu motivieren lassen, neue belohnende Situation aufzusuchen oder sich neuartige, sucht-unabhängige Aktivitäten zu suchen: Ihre neuronale Reaktion auf belohnungsanzeigende Reize ist reduziert, während sie auf Suchtreize verstärkt reagieren. So kann es besonders schwer fallen, die Aufmerksamkeit von Alkoholreizen abzuwenden, welche die Verfügbarkeit von Alkohol mit seinen pharmakologischen sowie psychologischen Wirkungen signalisieren.

Belohnungsverarbeitung und Verhaltensanpassung

In der zweiten Studie wurde untersucht, welchen Einfluss die neuronale Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung auf basale Lernprozesse - hier auf einfache motorische Verhaltensanpassung - hat. In der Tat konnte hier gezeigt werden, dass gesunde Probanden Rückmeldungen nutzen, um ihr Verhalten anzupassen: Bei nicht erfolgreicher Performanz stieg die Wahrscheinlichkeit einer Verhaltensanpassung (schnellere Reaktionen auf einen Zielreiz hin) signifikant an. Diese Anpassung spiegelte sich auch auf neuronaler Ebene wider: Aktivierung im dorsalen Striatum korrelierte mit einer Verhaltensanpassung nach Belohnungsdurchgängen, während das anteriore Cingulum sowie der orbitofrontale Kortex mit Verhaltensänderungen nach Bestrafung korrelierten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Verhaltensanpassung nicht durch einen einheitlichen neuronalen Mechanismus gesteuert wird, sondern je nach der Erwartung von Belohnung bzw. Bestrafung durch verschiedene Hirnregionen getrennt adaptiert wird. Zu prüfen ist es, ob bei alkoholabhängigen Patienten Beeinträchtigungen frontaler Kortexareale wie des anterioren Cingulums und orbitofrontalen Kortex die Fähigkeit mindern, das Verhalten nach einer negativen Konsequenz anzupassen (Anderson et al., 2006; Bechara et al., 1994; 2001; Frank et al., 2005). Desweiteren unterstützt die gefundene Aktivierung des ventralen Striatums beim Ausbleiben erwarteter Belohnung bzw. Bestrafung die Hypothese des Prädiktionsfehlers, die annimmt, dass die Differenz zwischen erwartetem und tatsächlichem Eintreffen einer Belohnung eine phasische Dopaminausschüttung auslöst (Schultz et al., 1997). Aktivierungen des dorsalen Striatums hingegen sagten Performanzveränderungen bei erwarteten und tatsächlich erhaltenen Belohnungen voraus. Dieses Ergebnis passt zu Studien, die zeigen konnten, dass das dorsale Striatum beim sogenannten „Habit Learning“ bzw. Lernen durch Belohnung (positive

Verstärkung) involviert ist (Delgado et al., 2005; Everitt & Wolf, 2002; Haruno et al., 2004; O'Doherty et al., 2004).

Belohnungsverarbeitung und Lernen?

In der dritten Studie wurde das sogenannte „Reversal Lernen“, also Lernen und Umlernen während wechselnder Belohnungskontingenzen, untersucht, das über eine einfache motorische Anpassung hinaus komplexere belohnungsassoziierte Entscheidungsprozesse umfasst. Es zeigte sich hier, dass die Aktivierung im ventralen und dorsalen Striatum mit dem durch das Lernmodell ermittelten Prädiktionsfehler korrelierte. Die Aktivierung des Striatums passt in eine Reihe von Studien, die eine prädiktionsfehlerbezogene Aktivierung des VS in klassischen und operanten Konditionierungsexperimenten nachwies (Cohen, 2007; Kim et al., 2006; McClure et al., 2003; O'Doherty et al., 2004; Pagnoni et al., 2002; Pessiglione et al., 2006). Das dorsale Striatum wurde in diesem Zusammenhang nur in Studien gefunden, in denen der Erhalt einer Belohnung von operanten Reaktionen abhing (Haruno et al., 2004; Haruno & Kawato, 2006; O'Doherty et al., 2004; Schonberg et al., 2007; Tricomi et al., 2004). Schonberg (2007) zeigte, dass prädiktionsfehlerbezogene Aktivierung des DS zwischen erfolgreichen und nicht erfolgreichen „Lernern“ unterschied. Das unterstützt sogenannte „Actor-Critic“ Modelle, bei denen das ventrale Striatum als „Critic“ an der Belohnungsvorhersage beteiligt ist, während das dorsale Striatum als „Actor“ diese Information nutzt, um entsprechend die Handlung, die den meisten Gewinn bringt, zu initiieren (Atallah et al., 2007; Ito et al., 2002; O'Doherty et al., 2004; Williams & Eskandar, 2006). Zusätzlich zeigten sich spezifische Konnektivitäten zu Arealen des Mittelhirns: Das dorsale Striatum war mit dem dorsal-posterioren Teil assoziiert. Diese Verbindung war mit der Lernrate (α) korreliert, was daraufhin weist, dass die DS-d/p Mittelhirn-Konnektivität eine wichtige Rolle in den neuronalen Mechanismen des verstärkungsassoziierten Lernens spielt. Diese Studie ist die erste Humanstudie, die die Annahme aus Tierstudien unterstützt, dass Inputs aus der Substantia nigra (SN) instrumentales Lernen sowie Handlungsauswahl durch das dorsale Striatum beeinflussen (Belin & Everitt, 2008; Faure et al., 2005; Williams & Eskandar, 2006).

Dysfunktionen im Belohnungslernen alkoholabhängiger Patienten

In der vierten Studie wurde untersucht, ob sich belohnungsassoziierte Lernprozesse zwischen gesunden Kontrollen und alkoholabhängigen Patienten unterscheiden. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass eine gestörte Entscheidungsfindung in Lernprozessen bei abhängigen Patienten mit einer verminderten funktionellen Konnektivität zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem ventralen Striatum zusammenhing. Die „Berechnung“ des sogenannten Prädiktionsfehlers war dagegen nicht verändert. Der dorsolaterale präfrontale Kortex wurde in aktuellen Studien mit der Integration motivationaler Information sowie kognitiver Information assoziiert (Sakagami & Watanabe, 2007), Funktionen, die unter anderem auf Interaktionen mit dem Striatum und anderen subkortikalen Regionen beruhen (Cools et al., 2007; Delgado et al., 2008). Diese Ergebnisse lassen sich so interpretieren, dass bei Alkoholabhängigkeit die neuronalen Korrelate exekutiver Funktionen im präfrontalen Kortex aktiviert sind und solche strategischen Entscheidungen beeinträchtigen könnten. Desweiteren korrelierte die funktionelle Konnektivität in der Patientengruppe negativ mit dem selbstberichteten Alkoholverlangen: je stärker die funktionale Konnektivität zwischen ventralem Striatum und DLPFC, desto geringer das Verlangen. Eine Studie von Makris et al. (2008) konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass Volumenabweichungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex von Probanden mit Polytoxikomanie mit eingeschränkten Handlungsrepertoires zusammenhingen. Eine andere Studie zeigte, dass eine vorübergehende Störung derselben Region mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) dazu führte, dass die Probanden unfähig waren, ein Angebot abzulehnen, auch wenn sie wussten, dass es unfair und unvorteilhaft für sie war (Knoch et al., 2006). Zusätzlich führte in anderen Studien mit TMS eine Stimulation des dlPFC zu einer Abnahme von riskantem Verhalten (Fecteau et al., 2007) sowie des Verlangens nach Alkohol (Boggio et al., 2008) bzw. Kokain (Camprodon et al., 2007).

Zusammenfassend legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass die gestörte funktionelle Kopplung zwischen Striatum und präfrontalem Kortex nicht nur zu Defiziten im belohnungsgeleiteten Entscheiden beiträgt, sondern auch zur Unfähigkeit, das Alkoholverlangen zu kontrollieren.

Einfluss von Persönlichkeitsfaktoren auf die Belohnungsverarbeitung

Abschließend wurde in der fünften Studie untersucht, welchen Einfluss Persönlichkeitsfaktoren wie die Impulsivität auf die Belohnungsverarbeitung bei alkoholabhängigen Patienten haben, da bekannt ist, dass Impulsivität u.a. gekennzeichnet ist durch sogenanntes „Delay Discounting“, also durch die Unfähigkeit zum Belohnungsaufschub. Es zeigte sich wie erwartet eine erhöhte Impulsivität sowie - wie in den zuvor berichteten Studienergebnissen - eine signifikant reduzierte Aktivierung des Belohnungssystems während der Verarbeitung gewinn- und verlustanzeigender Reize in der Patientengruppe. Zusätzlich konnte eine negative Korrelation zwischen der neuronalen Verarbeitung von belohnungsanzeigenden Reizen und der gemessenen Impulsivität im ventralen Striatum und anterioren Cingulum beobachtet werden. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass eine verminderte Aktivierung des ventralen Striatum während der Belohnungsantizipation mit erhöhter Impulsivität assoziiert ist. Die Beobachtungen der vorliegenden Studie sind darüber hinaus konsistent mit Studien von Scheres et al. (2007) sowie Ströhle et al. (2008), welche in diesem Zusammenhang ebenfalls eine negative Korrelation zwischen neuronaler Aktivität während der Antizipation von Belohnung und dem Ausmaß der Impulsivität beobachteten, allerdings bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom. Impulsive Menschen scheinen also Schwierigkeiten zu haben, die Belohnungserwartung aufrechtzuerhalten, auch wenn sie auf den eigentlichen Erhalt der Belohnung ansprechen, was zu erhöhtem „delay discounting“ beitragen könnte (Hariri et al., 2006). Zusätzlich kann eine reduzierte neuronale Reaktivität gegenüber belohnungsanzeigenden Reize erhöhtes „reward seeking“ als Kompensation auslösen (Reuter et al., 2005; Robbins & Everitt, 1999), was süchtiges Verhalten begünstigen könnte. Tatsächlich zeigte Belin et al. (2008) in einer Studie an Ratten, dass hohe Impulsivität erhöhten Drogenkonsum angesichts aversiver Ereignisse vorhersagte.

Zusammenfassend konnte hier gezeigt werden, dass eine reduzierte Aktivierung des ventralen Striatums während der Verarbeitung belohnungsassoziierter Reize ein neurobiologisches Korrelat impulsiver Verhaltensweisen bei Alkoholabhängigkeit ist. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob diese Dysfunktion Ursache oder Folge des exzessiven Alkoholkonsums ist und ob sie durch entsprechende Therapie positiv beeinflusst werden kann. Im letzteren Fall könnten impulsivitätsbezogene psychotherapeutische Maßnahmen (wie z.B. Achtsamkeitsübungen) von Bedeutung sein.

Schlussfolgerung

Die vorliegenden Arbeiten zeigen eine Dysfunktion in der Belohnungserwartung und -verarbeitung bei alkoholabhängigen Menschen, welche auch Lernprozesse maßgeblich beeinflusst. Gestörte Belohnungsverarbeitung bzw. gestörtes belohnungsassoziertes Lernen können erklären, dass Betroffene aufgrund biologisch erklärbarer aber subjektiv schwer zu kontrollierender Mechanismen oft gegen ihren erklärten Willen rückfällig werden (Heinz & Batra, 2003). So kann Abhängigkeit durchaus als Erkrankung des Organs Gehirn verstanden werden und nicht als „Willensschwäche“ oder gar rationale Fehlentscheidung genusssüchtiger Menschen.

6. Literaturverzeichnis

- Anderson SW, Barrash J, Bechara A, Tranel D (2006): Impairments of emotion and real-world complex behavior following childhood- or adult-onset damage to ventromedial prefrontal cortex. *J Int Neuropsychol Soc* 12:224-235.
- Anton RF (2000): Obsessive–compulsive aspects of craving: development of the Obsessive Compulsive Drinking Scale. *Addiction* 95:S211-S217.
- Atallah HE, Lopez-Paniagua D, Rudy JW, O'Reilly RC (2007): Separate neural substrates for skill learning and performance in the ventral and dorsal striatum. *Nat Neurosci* 10:126-131.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994): Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7-15.
- Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, Nathan PE (2001): Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 39:376-389.
- Bechara A, Dolan S, Hindes A (2002): Decision-making and addiction (part II): Myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 40:1690-1705.
- Belin D, Everitt BJ (2008): Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron* 57:432-441.
- Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ (2008): High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science* 320:1352-1355.
- Boettiger CA, Mitchell JM, Tavares VC, Robertson M, Joslyn G, D'Esposito M, Fields HL (2007): Immediate reward bias in humans: Fronto-parietal networks and a role for the catechol-O-methyltransferase 158(Val/Val) genotype. *J Neurosci* 27:14383-14391.
- Bohn MJ, Krahn DD, Staehler BA (1995): Development and initial validation of a measure of drinking urges in abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 19:600-606.
- Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, Basaglia A, Fregni F (2008): Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend* 92:55-60.
- Boothby LA, Doering PL (2005): Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clin Ther* 27:695-714.
- Braus DF, Wrase J, Grüsser S, Hermann D, Ruf M, Flor H, Mann K, Heinz A (2001): Alcohol-associated stimuli activate the ventral striatum in abstinent alcoholics. *J Neural Transm* 108:887-894.
- Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P (2001): Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 30:619-639.
- Camprodon JA, Martinez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih MC, Pascual-Leone A (2007): One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend* 86:91-94.

Center for the Study of Emotion and Attention [CSEA-NIMH] (1999): The International Affective Picture System (Photographic Slides). Centers for Research in Psychophysiology, University of Florida, Gainesville, FL.

Chiu PH, Lohrenz TM, Montague PR (2008): Smokers' brains compute, but ignore, a fictive error signal in a sequential investment task. *Nat Neurosci* 11:514-520.

Cohen MX (2007): Individual differences and the neural representations of reward expectation and reward prediction error. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2:20-30.

Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW (2002): Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 22:4563-4567.

Cools R, Sheridan M, Jacobs E, D'esposito M (2007): Impulsive personality predicts dopamine-dependent changes in frontostriatal activity during component processes of working memory. *J Neurosci* 27:5506-5514.

Dayas CV, Liu X, Simms JA, Weiss F (2007): Distinct patterns of neural activation associated with ethanol seeking: effects of naltrexone. *Biol Psychiatry* 61(8):979-989.

Delgado MR, Miller MM, Inati S, Phelps EA (2005): An fMRI study of reward-related probability learning. *Neuroimage* 24:862-873.

Delgado MR, Gillis MM, Phelps EA (2008): Regulating the expectation of reward via cognitive strategies. *Nat Neurosci* 11:880-881.

DHS Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (2008): Jahrbuch Sucht 2008. Gestacht: Neuland.

Di Chiara G (1995): The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 38(2):95-137.

Di Chiara G (2002): Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* 137(1-2):75-114.

Dom G, D'Haene P, Hulstijn W, Sabbe B (2006): Impulsivity in abstinent early- and late-onset alcoholics: Differences in self-report measures and a discounting task. *Addiction* 101:50-59.

Drummond DC (2000): What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction* 95:129-144.

Everitt BJ, Robbins TW (2005): Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 8(11):1481-9.

Everitt BJ, Wolf ME (2002): Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci* 22:3312-3320.

Faure A, Haberland U, Conde F, El Massioui N (2005): Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *J Neurosci* 25:2771-2780.

Fecteau S, Pascual-Leone A, Zald DH, Liguori P, Theoret H, Boggio PS, Fregni F (2007): Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making. *J Neurosci* 27:6212-6218.

Frank MJ, Wroch BS, Curran T (2005): Error-related negativity predicts reinforcement learning and conflict biases. *Neuron* 47:495-501.

Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ (1997): Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 6:218-229.

Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho J, Sperry L, Ross T, Salmeron B, Risinger R, Kelley D, Stein E (2000): Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 157:1789-1798.

Green L, Myerson J (2004): A discounting framework for choice with delayed and probabilistic rewards. *Psychol Bull* 130:769-792.

Grüsser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A (2004): Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)* 175:296-302.

Haber SN (2003): The primate basal ganglia: Parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 26:317-330.

Hariri AR, Brown SM, Williamson DE, Flory JD, de Wit H, Manuck SB (2006): Preference for immediate over delayed rewards is associated with magnitude of ventral striatal activity. *J Neurosci* 26:13213-13217.

Haruno M, Kuroda T, Doya K, Toyama K, Kimura M, Samejima K, Imamizu H, Kawato M (2004): A neural correlate of rewardbased behavioral learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task. *J Neurosci* 24:1660-1665.

Haruno M, Kawato M (2006): Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus–action–reward association learning. *J Neurophysiol* 95: 948-959.

Heinz A, Dufeu P, Kuhn S, Dettling M, Gräf K, Kürten I, Rommelspacher H, Schmidt LG (1996): Psychopathological and behavioral correlates of dopaminergic sensitivity in alcohol dependent patients. *Arch Gen Psychiatry* 53:1123-1128.

Heinz A (2002): Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia-psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry* 17(1):9-16.

Heinz A, Batra A: (2003): *Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit*. Kohlhammer, Stuttgart.

Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Braus DF, Buchholz HG, Gründer G, Schreckenberger M, Smolka MN, Rösch F, Mann K, Bartenstein P (2004): Correlation between dopamine D-2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry* 161:1783-1789.

Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz HG, Gründer G, Kumakura Y, Cumming P, Schreckenberger M, Smolka MN, Rösch F, Mann K, Bartenstein P (2005): Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D-2/3 receptor availability: a combined [18F]DOPA and [18F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 162:1515-1520.

- Ito R, Dalley J, Robbins T, Everitt B (2002): Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *J Neurosci* 22:6247-6253.
- Kim H, Shimojo S, O'Doherty JP (2006): Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain. *PLoS Biology* 4:e233.
- Knoch D, Pascual-Leone A, Meyer K, Treyer V, Fehr E (2006): Diminishing reciprocal fairness by disrupting the right prefrontal cortex. *Science* 314:829-832.
- Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001): Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 21:RC159.
- Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D (2003): A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *NeuroImage* 18:263-272.
- Knutson B, Cooper JC (2005): Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr Opin Neurol* 18:411-417.
- Knutson B, Gibbs SE (2007): Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)* 191(3):813-822.
- Koob GF (2003): Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res* 27(2):232-243.
- Makris N, Gasic GP, Kennedy DN, Hodge SM, Kaiser JR, Lee MJ, Kim BW, Blood AJ, Evins AE, Seidman LJ, Iosifescu DV, Lee S, Baxter C, Perlis RH, Smoller JW, Fava M, Breiter HC (2008): Cortical thickness abnormalities in cocaine addiction—a reflection of both drug use and a pre-existing disposition to drug abuse? *Neuron* 60:174-188.
- Mann K (2002): *Neue Therapieansätze bei Alkoholproblemen*. Pabst Science Publishers.
- McClure SM, Berns GS, Montague PR (2003): Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38:339-346.
- Modell JG, Mountz JM (1995): Focal cerebral blood flow change during craving for alcohol measured by SPECT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7:15-22.
- Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC (2001): Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 158:1783-1793.
- Myrick H, Anton RF, Li XB, Henderson S, Drobos D, Voronin K, George MS (2004): Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 29:393-402.
- O'Doherty JP, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ (2004): Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304:452-454.
- Pagnoni G, Zink CF, Montague PR, Berns GS (2002): Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nat Neurosci* 5:97-98.
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995): Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 51:768-774.

- Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD (2006): Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 442:1042-1045.
- 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* 8:147-148.
- Robbins TW, Everitt BJ (1996): Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 6(2):228-236.
- Robbins TW, Everitt BJ (1999): Drug addiction: Bad habits add up. *Nature* 398:567-570.
- Robinson TE, Berridge KC (1993): The neural basis of drug craving – an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18:247-291.
- Rossetti ZL, Melis F, Carboni S, Gessa GL (1992): Dramatic depletion of mesolimbic extracellular dopamine after withdrawal from morphine, alcohol or cocaine - a common neurochemical substrate for drug-dependence. *Ann N Y Acad Sci* 654:513-516.
- Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Avila C, Ferre F, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T (2008): The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: A 4-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res* 32:1681-1687.
- Sakagami M, Watanabe M (2007): Integration of cognitive and motivational information in the primate lateral prefrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1104:89-107.
- Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX (2007): Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 61:720-724.
- Schonberg T, Daw ND, Joel D, O'Doherty JP (2007): Reinforcement learning signals in the human striatum distinguish learners from nonlearners during reward-based decision making. *J Neurosci* 27:12860-12867.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997): A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275:1593-1599.
- Schultz W (2004): Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Curr Opin Neurobiol* 14:139-147.
- Siegel S (1999): Drug anticipation and drug addiction. The 1998 H. David Archibald Lecture. *Addiction* 94(8):1113-1124.
- Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhauf F, Huss M, Hein J, Nedderhüt A, Neumann B, Gregor A, Juckel G, Knutson B, Lehmkuhl U, Bauer M, Heinz A (2008): Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage* 39:966-972.
- Sutton R, Barto A (1998): Reinforcement Learning: An Introduction. Cambridge, MA: MIT Press.
- Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG (2004): Impulsivity: A link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord* 6:204-212.
- Talairach J, Tournoux P (1988): Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: an approach to medical cerebral imaging. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag.

Taylor SF, Phan KL, Decker LR, Liberzon I (2003): Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *Neuroimage* 18:650-659.

Tricomi EM, Delgado MR, Fiez JA (2004): Modulation of caudate activity by action contingency. *Neuron* 41:281-292.

World Health Organization (2008): *World Health Statistics*. World Health Organization, Geneva.

Verheul R, van den Brink W, Geerlings P (1999): A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 34(2):197-222.

Virkkunen M, Kallio E, Rawlings R, Tokola R, Poland RE, Guidotti A, Nemeroff C, Bissette G, Kalogeris K, Karonen SL, et al. (1994): Personality profiles and state aggressiveness in Finnish alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy-volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 51:28-33.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N, Shea C, Piscani K (1996) Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 20:1594-1598.

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM (2004): Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol. Psychiatry* 9:557-569.

Williams ZM, Eskandar EN (2006): Selective enhancement of associative learning by microstimulation of the anterior caudate. *Nat Neurosci* 9:562-568.

Wise RA (1988): The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *J Abnorm Psychol* 97(2):118-32.

Wrase J, Gruesser SM, Klein S, Diener C, Hermann D, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A (2002): Development of alcohol-associated cues and cue-induced brain activation in alcoholics. *Eur Psychiatry* 17:287-291.

Zhang Z, Andersen A, Grondin R, Barber T, Avison R, Gerhardt G, Gash D (2001): Pharmacological MRI mapping of age-associated changes in basal ganglia circuitry of awake rhesus monkeys. *Neuroimage* 14(5):1159-1167.

Eigene zitierte Publikationen:

Heinz A, Beck A, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J (2009): Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol* 14(1):108-18.

Kahnt T, Park SQ, Cohen MX, Beck A, Heinz A, Wrase J (2009): Dorsal striatal-midbrain connectivity in humans predicts how reinforcements are used to guide decisions. *J Cogn Neurosci* 21:1332-1345.

Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wustenberg T, Bermanpohl F, Kahnt T, Beck A, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A (2007): Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage* 35:787-794.

7. Anteilserklärung

Anne Beck hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

8.1 Wrase J, Schlagenhaut F, Kienast T, Wüstenberg T, Bermpohl F, Kahnt T, **Beck A**, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage*. 35(2):787-94 (2007).

30%:

- Rekrutierung von alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollpersonen
- klinische Untersuchungen von alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollpersonen
- Begleitung und Betreuung der Probanden bei den fMRT-Messungen
- Dateneingabe mit SPSS
- Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts

8.2 Wrase J, Kahnt T, Schlagenhaut F, **Beck A**, Cohen MX, Knutson B, Heinz A. Different neural systems adjust motor behavior in response to reward and punishment. *Neuroimage*. 36(4):1253-62 (2007).

20%:

- Rekrutierung von alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollpersonen
- klinische Untersuchungen von alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollpersonen
- Begleitung und Betreuung der Probanden bei den fMRT-Messungen
- Dateneingabe mit SPSS
- Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts

8.3 Kahnt T, Park SQ, Cohen MX, **Beck A**, Heinz A, Wrase J. Dorsal striatal-midbrain connectivity in humans predicts how reinforcements are used to guide decisions. *J Cogn Neurosci*. 21(7):1332-45 (2009).

30%:

- Rekrutierung der gesunden Kontrollpersonen
- klinische Untersuchungen der gesunden Kontrollpersonen
- Begleitung und Betreuung der Probanden bei den fMRT-Messungen
- Durchführung der fMRT-Messungen
- Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts

8.4 Park SQ, Kahnt T, **Beck A**, Cohen MX, Dolan RJ, Wrase J, Heinz A. Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. *J Neuroscience*, 30(22):7749-53 (2010).

45%:

- Rekrutierung von alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollpersonen
- klinische Untersuchungen von alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollpersonen

- Begleitung und Betreuung der Probanden bei den fMRT-Messungen
- Durchführung der fMRT-Messungen
- Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts

8.5 Beck A, Schlagenhaut F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J. Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation Correlates with Impulsivity in Alcoholics. *Biol Psychiatry* 66(8):734-42 (2009).

75%:

- Rekrutierung von alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollpersonen
- klinische Untersuchungen von alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollpersonen
- Begleitung und Betreuung der Probanden bei den fMRT-Messungen
- Auswertung der Daten mit SPSS
- Statistische Auswertung der fMRT-Daten mit SPM5
- Schreiben des Manuskripts und substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form
- Submission des Manuskripts

8.6 Heinz A, Beck A, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol.* 14(1):108-18 (2009).

45%:

- Substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation inklusive der Abbildungen in der vorliegenden Form (Review)
- Submission des Manuskripts

Anne Beck

Prof. Dr. Andreas Heinz

8. Ausgewählte Publikationen

8.1. Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wüstenberg T, Bormpohl F, Kahnt T, Beck A, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A (2007): Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage*. 35(2):787-94.

Abstract

Objective

Alcohol dependence may be associated with dysfunction of mesolimbic circuitry, such that anticipation of nonalcoholic reward fails to activate the ventral striatum, while alcohol-associated cues continue to activate this region. This may lead alcoholics to crave the pharmacological effects of alcohol to a greater extent than other conventional rewards. The present study investigated neural mechanisms underlying these phenomena.

Methods

16 detoxified male alcoholics and 16 age-matched healthy volunteers participated in two fMRI paradigms. In the first paradigm, alcohol-associated and affectively neutral pictures were presented, whereas in the second paradigm, a monetary incentive delay task (MID) was performed, in which brain activation during anticipation of monetary gain and loss was examined. For both paradigms, we assessed the association of alcohol craving with neural activation to incentive cues.

Results

Detoxified alcoholics showed reduced activation of the ventral striatum during anticipation of monetary gain relative to healthy controls, despite similar performance. However, alcoholics showed increased ventral striatal activation in response to alcohol-associated cues. Reduced activation in the ventral striatum during expectation of monetary reward, and increased activation during presentation of alcohol cues were correlated with alcohol craving in alcoholics, but not healthy controls.

Conclusions

These results suggest that mesolimbic activation in alcoholics is biased towards processing of alcohol cues. This might explain why alcoholics find it particularly difficult to focus on conventional reward cues and engage in alternative rewarding activities.

8.2. Wrase J, Kahnt T, Schlagenhauf F, Beck A, Cohen MX, Knutson B, Heinz A (2007): Different neural systems adjust motor behavior in response to reward and punishment. *Neuroimage*. 36(4):1253-62.

Abstract

Individuals use the outcomes of their actions to adjust future behavior. However, it remains unclear whether the same neural circuits are used to adjust behavior due to rewarding and punishing outcomes. Here we used functional magnetic resonance imaging (fMRI) and a reward-providing reaction time task to investigate the adaptation of a simple motor response following four different outcomes (delivery versus omission and monetary gain versus loss). We found that activation in the thalamus and insula predicted adjustments of motor responses due to outcomes that were cued and delivered, whereas activation in the ventral striatum predicted such adjustments when outcomes were cued but omitted. Further, activation of OFC predicted improvement after all punishing outcomes, independent of whether they were omitted rewards or delivered punishments. Finally, we found that activity in anterior cingulate predicted adjustment after delivered punishments and activity in dorsal striatum predicted adaptation after delivered rewards. Our results provide evidence that different but somewhat overlapping circuits mediate the same behavioral adaptation when it is driven by different incentive outcomes.

8.3. Kahnt T, Park SQ, Cohen MX, Beck A, Heinz A, Wrase J (2009): Dorsal striatal-midbrain connectivity in humans predicts how reinforcements are used to guide decisions. *J Cogn Neurosci.* 21(7):1332-45.

Abstract

It has been suggested that the target areas of dopaminergic midbrain neurons, the dorsal (DS) and ventral striatum (VS), are differently involved in reinforcement learning especially as actor and critic. Whereas the critic learns to predict rewards, the actor maintains action values to guide future decisions. The different midbrain connections to the DS and the VS seem to play a critical role in this functional distinction. Here, subjects performed a dynamic, reward-based decision-making task during fMRI acquisition. A computational model of reinforcement learning was used to estimate the different effects of positive and negative reinforcements on future decisions for each subject individually. We found that activity in both the DS and the VS correlated with reward prediction errors. Using functional connectivity, we show that the DS and the VS are differentially connected to different midbrain regions (possibly corresponding to the substantia nigra [SN] and the ventral tegmental area [VTA], respectively). However, only functional connectivity between the DS and the putative SN predicted the impact of different reinforcement types on future behavior. These results suggest that connections between the putative SN and the DS are critical for modulating action values in the DS according to both positive and negative reinforcements to guide future decision making.

8.4. Park SQ, Kahnt T, Beck A, Cohen MX, Dolan RJ, Wrase J, Heinz A (2010): Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. *J Neuroscience*. 30(22):7749-53.

Abstract

Patients suffering from addiction persist in consuming substances of abuse, despite negative consequences or absence of positive consequences. One potential explanation is that these patients are impaired at flexibly adapting their behavior to changes in reward contingencies. A key aspect of adaptive decision-making involves updating the value of behavioral options. This is thought to be mediated via a teaching signal expressed as a reward prediction error (PE) in the striatum. However, to exert control over adaptive behavior, value signals need to be broadcast to higher executive regions, such as prefrontal cortex. Here we used functional MRI and a reinforcement learning task to investigate the neural mechanisms underlying maladaptive behavior in human male alcohol-dependent patients. We show that in alcohol-dependent patients the expression of striatal PEs is intact. However, abnormal functional connectivity between striatum and dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) predicted impairments in learning and the magnitude of alcohol craving. These results are in line with reports of dlPFC structural abnormalities in substance dependence and highlight the importance of frontostriatal connectivity in addiction, and its pivotal role in adaptive updating of action values and behavioral regulation. Furthermore, they extend the scope of neurobiological deficits underlying addiction beyond the focus on the striatum.

8.5. Beck A, Schlagenhaut F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J (2009): Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation Correlates with Impulsivity in Alcoholics. *Biol Psychiatry*. 66(8):734-42.

Abstract

Background:

Alcohol dependence is often associated with impulsivity, which may be correlated with dysfunction of the brain reward system. We explored whether functional brain activation during anticipation of incentive stimuli is associated with impulsiveness in detoxified alcoholics and healthy control subjects.

Methods:

Nineteen detoxified male alcoholics and 19 age-matched healthy men participated in a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study using a monetary incentive delay (MID) task, in which visual cues predicted that a rapid response to a subsequent target stimulus would either result in monetary gain, avoidance of monetary loss, or no consequence. Impulsivity was assessed with the Barratt Impulsiveness Scale-Version 10 (BIS-10).

Results:

Detoxified alcoholics showed reduced activation of the ventral striatum during anticipation of monetary gain relative to healthy control subjects. Low activation of the ventral striatum and anterior cingulate during gain anticipation was correlated with high impulsivity only in alcoholics, not in control subjects.

Conclusions:

This study suggests that reduced ventral striatal recruitment during anticipation of conventional rewards in alcoholics may be related to their increased impulsivity and indicate possibilities for enhanced treatment approaches in alcohol dependence.

8.6. Heinz A, Beck A, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J (2009): Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol.* 14(1):108-18.

Abstract

With no further intervention, relapse rates in detoxified alcoholics are high and usually exceed 80% of all detoxified patients. It has been suggested that stress and exposure to priming doses of alcohol and to alcohol-associated stimuli (cues) contribute to the relapse risk after detoxification. This article focuses on neuronal correlates of cue responses in detoxified alcoholics. Current brain imaging studies indicate that dysfunction of dopaminergic, glutamatergic and opioidergic neurotransmission in the brain reward system (ventral striatum including the nucleus accumbens) can be associated with alcohol craving and functional brain activation in neuronal systems that process attentional relevant stimuli, reward expectancy and experience. Increased functional brain activation elicited by such alcohol-associated cues predicted an increased relapse risk, whereas high brain activity elicited by affectively positive stimuli may represent a protective factor and was correlated with a decreased prospective relapse risk. These findings are discussed with respect to psychotherapeutic and pharmacological treatment options.

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Artikel in peer-reviewten Journalen

Park SQ, Kahnt T, **Beck A**, Cohen MX, Dolan RJ, Wrase J and Heinz A:

Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence.

J Neuroscience. 30(22):7749-53 (2010). **IMPACT FACTOR: 7.178**

Schlagenhauf F, Dinges M, **Beck A**, Wüstenberg T, Friedel E, Dembler T, Sarkar R, Wrase J, Gallinat J, Juckel G, Heinz A:

Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: Effects on working memory dependent functional activation.

Schizophr Res. 118(1-3):189-200 (2010). **IMPACT FACTOR: 4.458**

Beck A, Schlagenhaut F, Wüstenberg , Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J:

Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics.

Biol Psychiatry. 66(8):734-42 (2009). **IMPACT FACTOR: 8.926**

Heinz A, **Beck A**, Wrase J, Mohr J, Obermayer K, Gallinat J, Puls I:

Neurotransmitter systems in alcohol dependence.

Pharmacopsychiatry. 42 Suppl 1:S95-S101 (2009). **IMPACT FACTOR: 2.317**

Heinz A, Grace AA, **Beck A**:

The intricacies of dopamine neuron modulation.

Biol Psychiatry. 65(2):101-2 (2009). **IMPACT FACTOR: 8.926**

Heinz A, **Beck A**, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J:

Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability.

Addict Biol. 14(1):108-18 (2009). **IMPACT FACTOR: 4.728**

Kahnt T, Park SQ, Cohen MX, **Beck A**, Heinz A, Wrase J:

Dorsal striatal-midbrain connectivity in humans predicts how reinforcements are used to guide decisions.

J Cogn Neurosci. 21(7):1332-45 (2009). **IMPACT FACTOR: 5.382**

Schmack K, Schlagenhaut F, Sterzer P, Wrase J, **Beck A**, Dembler T, Kalus P, Puls I, Sander T, Heinz A, Gallinat J:

Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation.

Neuroimage. 42(4):1631-8 (2008). **IMPACT FACTOR: 5.694**

Wrase J, Reimold M, **Beck A**, Heinz A:

[Multimodal imaging with PET, fMRI and genetic research]

Fortschr Neurol Psychiatr. 76(5):278-85 (2008). **IMPACT FACTOR: 0.793**

Heinz A, **Beck A**:

[Addiction as loss of self-control? Current concepts on the development and treatment of addictive behaviors.]

Fortschr Neurol Psychiatr. 75:1-4 (2007). **IMPACT FACTOR: 0.583**

Heinz A, Smolka MN, Braus DF, Wrase J, **Beck A**, Flor H, Mann K, Schumann G, Büchel C, Hariri AR, Weinberger DR:

Serotonin Transporter Genotype (5-HTTLPR): Effects of neutral and undefined conditions on amygdala activation.

Biol Psychiatry. 61:1011-1014 (2007). **IMPACT FACTOR: 8.456**

Heinz A, Wrase J, Kahnt T, **Beck A**, Bromand Z, Grüsser SM, Kienast T, Smolka M, Flor H, Mann K:

Brain activation elicited by affectively positive stimuli is associated with a lower risk of relapse in detoxified alcoholics.

Alcohol Clin Exp Res. 31:1138-47 (2007). **IMPACT FACTOR: 3.175**

Wrase J, Schlagenhaut F, Kienast T, Wüstenberg T, Bermpohl F, Kahnt T, **Beck A**, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A:

Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics.

Neuroimage. 35(2):787-94 (2007). **IMPACT FACTOR: 5.457**

Wrase J, Kahnt T, Schlagenhaut F, **Beck A**, Cohen MX, Knutson B, Heinz A:

Different neural systems adjust motor behavior in response to reward and punishment.

Neuroimage. 36:1253-1262 (2007). **IMPACT FACTOR: 5.457**

Monographien, Buchkapitel und Artikel in Journalen ohne Review-Board

Beck A & Heinz A:

Lerntheoretische Erklärungsansätze zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Suchtverhalten.

Public Health Forum 67(18): 6-8 (2010).

Heinz A, **Beck A**, Mir J, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J:

Alcohol Craving and Relapse Prediction: Imaging Studies. In: Cynthia M. Kuhn, George F.

Koob (Eds.) Advances in the Neuroscience of Addiction. CRC Press: 127-162 (2010).

Beck A & Heinz A:

Biologie der Alkoholabhängigkeit.

Spektrum Psychiatrie 04/2009: S.10-13 (2009).

Heinz A, **Beck A**, Heimann H:

Was wirkt wirklich? – Interventionsziele und Strategien bei Suchterkrankungen am Beispiel der Alkoholabhängigkeit. In: Aktion Psychisch Kranke, Schmidt-Zadel R, Pörksen N, Heinz A (Hrsg.) Die Zukunft der Suchthilfe in Deutschland – von der Person zur integrierten Hilfe im regionalen Verbund. Psychiatrie Verlag, Bonn: 22-31 (2009).

Heinz A & **Beck A:**

Komatrinken und die Disposition zur Alkoholabhängigkeit. In: Aktion Psychisch Kranke, Schmidt-Zadel R, Pörksen N, Heinz A (Hrsg.) Die Zukunft der Suchthilfe in Deutschland – von der Person zur integrierten Hilfe im regionalen Verbund. Psychiatrie Verlag, Bonn: 113-115 (2009).

Wrase J, **Beck A & Heinz A:**

Das Suchtgedächtnis sichtbar machen – wie bildgebende Verfahren der Suchtforschung dienen können. In: Fachverband Sucht e.V. (Hrsg.): Wirksame Therapie – Wissenschaftlich fundierte Suchtbehandlung. Band 30. Neuland Verlag, Geesthacht: 123-135 (2007).

Heinz A & **Beck A:**

Sucht als Störung zur Selbstkontrolle. In: Fuchs T, Vogeley W & Heinze M (Hrsg.) Subjektivität und Gehirn. Pabst Science Publishers/ Parados Verlag: 181-191 (2007).

Abstracts:

Heinz A, **Beck A**, Hein J:

Therapie psychiatrischer Erkrankungen suchtkranker Menschen, Psychopharmakologie. Suchtmed. 12 (3): P135 (2010).

Pankow A, Friedel E, **Beck A**, Rapp M, Heinz A, Schlagenhaut F:
Altered emotion processing in schizophrenia patients – a functional imaging study.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 260 (Suppl 1): P69 (2010).

Schlagenhaut F, Rapp MA, Hyus Q, Deserno L, **Beck A**, Kalbitzer J, Kumakura Y, Buchholz HG, Plotkin M, Heinz A:
Effects of dopaminergic mechanisms of age-related changes in functional activation during reversal learning.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 260 (Suppl 1): P52 (2010).

Rapp MA, Schlagenhaut F, Mell T, **Beck A**, Heinz A:
Differences in reward processing across the lifespan.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 260 (Suppl 1): O11 (2010).

Beck A, Wrase J, Schlagenhaut F, Wüstenberg T, Vollstädt-Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A:
Cue-induced brain activation mediates subsequent relapse in abstinent alcoholics.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 260 (Suppl 1): O10 (2010).

Heinz A, Gallinat J, Charlet K, **Beck A**, Rapp M, Schlagenhaut F:
Reward processing in schizophrenia.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 260 (Suppl 1): 157 (2010).

Heinz A, **Beck A**, Friedel E, Wrase J, Hein J, Kienast T:
Correlations between dopamine receptor sensitivity in the striatum and central processing related to drug craving.
Behavioral Pharmacology. 20 (special issue 1):S12 (2009).

Beck A, Heinz A, Wüstenberg T, Schlagenhaut F, Kahnt T, Wrase J:
Alcoholism mediates association between ventral striatal reward processing and impulsivity.
Eur arch psychiatry clin neurosci. 258(4): P-09-095 (2007).

Heinz A, Schlagenhaut F, Gallinat J, Kahnt T, **Beck A**, Wrase J:
Physiologie und Pathophysiologie des Belohnungssystems.
Nervenarzt. 78 (Suppl 2): S026, 02 (2007).

Heinz A, Schlagenhaut F, Gallinat J, Kahnt T, **Beck A**, Wrase J:
Dopaminerge Modulation affektiver Verarbeitung bei gesunden und alkoholabhängigen Patienten: eine kombinierte PET – fMRI Studie.
Nervenarzt. 78 (Suppl 2): S012, 01 (2007).

Beck A, Wrase J, Kahnt T, Heinz A:
Alcoholism mediates association between striatal reward anticipation and impulsiveness.
Nervenarzt. 78 (Suppl 2): P021, 09 (2007).

Wrase J, Kahnt T, **Beck A**, Schlagenhaut F, Heinz A:
Different neural systems adjust motor behavior in response to reward and punishment.
Nervenarzt. 78 (Suppl 2): FV007, 05 (2007).

Kahnt T, **Beck A**, Park S-Y, Kienast T, Heinz A, Wrase J:
Decision-Making deficits in addiction.
Alcohol and Alcoholism. 42 (suppl 1): i27, S27-4 (2007).

Beck A, Kahnt T, Park S-Y, Neumann B, Gallinat J, Kienast T, Wrase J, Heinz A:
Alcoholism mediates association between striatal reward anticipation and impulsiveness.
Alcohol and Alcoholism. 42 (suppl 1): i45, OC10-3 (2007).

Wrase J, Schlagenhaut F, Kienast T, Wüstenberg T, Bermpohl F, Kahnt T, **Beck A**, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A:
Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics.
Alcohol and Alcoholism. 42 (suppl 1): i44, OC10-2 (2007).

Park S-Y, Kahnt T, **Beck A**, Kienast T, Heinz A, Wrase J:
Processing of emotional stimuli in addiction.
Alcohol and Alcoholism. 42 (suppl 1): i38, OC1-2 (2007).

Präsentationen:

- Juli 2010: **Beck A**, Schlagenhaut F, Wüstenberg T, Kienast T, Knutson B, Wrase J, Heinz A:
“Ventral striatal activation during reward anticipation and impulsivity in alcohol-dependent patients”
Eingeladener Vortrag im Rahmen des 1. Internationalen Kongress für Borderline Persönlichkeitsstörungen 2010, Berlin.
- Juni 2010: **Beck A**, Schlagenhaut F, Park SY, Heinz A:
“Imaging of neurobiological correlates of learning dysfunction in alcoholism”
Eingeladener Vortrag im Rahmen des 33rd Annual Meeting of Research Society on Alcoholism (RSOA) 2010, San Antonio, Texas.
- Juni 2010: **Beck A**, Wrase J, Schlagenhaut F, Wüstenberg T, Vollstädt-Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A:
“Cue-induced brain activation mediates subsequent relapse in abstinent alcoholics”
Posterpräsentation im Rahmen des 16th Annual Meeting of OHBM 2010, Barcelona.
- Juni 2010: **Beck A**:
“Case Study: Genetic Control of Aversive Processing in the Amygdala”
Eingeladener Vortrag im “Introduction to Imaging Genetics” Workshop während des 16th Annual Meeting of OHBM 2010, Barcelona.
- Dezember 2009: **Beck A**, Schlagenhaut F, Deserno L, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Wrase J, Heinz A:
„Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics”
Posterpräsentation im Rahmen der Berlin Brain Days 2009, Berlin.
- November 2009: **Beck A**, Deserno L, Schlagenhaut F, Kröger M, Friedel E, Park SQ, Kahnt T, Heinz A, Wrase J:
„Defizite im Reversal Learning bei alkoholabhängigen Patienten – eine fMRT Studie“
Posterpräsentation im Rahmen des jährlichen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2008, Berlin.
- November 2009: **Beck A** & Wrase J:
„Sucht und Neurowissenschaft“
Eingeladener Vortrag und Podiumsdiskussion im Rahmen der M(eth)odenschau der Suchtforschung: Kontroversielle Blicke auf Wahrheiten, Moden und Eintagsfliegen, 2009, Ludwig Boltzmann Institut für Suchtforschung, Wien.
- Oktober 2009: **Beck A**, Schlagenhaut F, Kienast T, Hein J, Wrase J, Heinz A:
„Die Neurobiologie der Sucht - Schlussfolgerungen für die Behandlung von Suchtmittelabhängigen“
Eingeladener Kurzvortrag im Rahmen der jährlichen Suchttherapietage Berlin-Brandenburg 2009, Berlin.

- August 2009: **Beck A**, Deserno L, Schlagenhaut F, Kröger M, Neumann B, Lorenz R, Friedel E, Pehrs C, Park SQ, Kahnt T, Heinz A, Wrase J:
„Reversal learning in alcohol-dependent patients – a fMRI study”
 Eingeladener Kurzvortrag im Rahmen der 8th Emotional Neuroscience Conference 2009 an der Klinik für Psychiatrie der Charité, Berlin.
- Juni 2009: **Beck A**, Schlagenhaut F, Deserno L, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Wrase J, Heinz A:
„Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics”
 Posterpräsentation im Rahmen des 15th Annual Meeting of OHBM 2009, San Francisco.
- November 2008: **Beck A**, Kahnt T, Wrase J, Heinz A:
„Aktivität im ventralen Striatum während der Erwartung von Belohnung korreliert mit Impulsivität bei Alkoholpatienten“
 Kurzvortrag im Rahmen des jährlichen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2008, Berlin.
- Oktober 2008: **Beck A**, Heinz A, Wüstenberg T, Schlagenhaut F, Kahnt T, Wrase J:
„Alcoholism mediates association between ventral striatal reward processing and impulsivity”
 Posterpräsentation im Rahmen des 7. Drei-Länder-Symposium für Biologische Psychiatrie (DGBP) 2008, Göttingen.
- September 2008: **Beck A**, Wrase J, Sterzer P, Schlagenhaut F, Heinz A:
„COMT: Effects on reward and affect processing”
 Kurzvortrag im Rahmen des SRNT Meeting 2008, Rom.
- August 2008: **Beck A**, Schlagenhaut F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J:
„Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics”
 Kurzvortrag im Rahmen der 7th Emotional Neuroscience Conference 2008 an der Klinik für Psychiatrie der Charité, Berlin.
- Juni 2008: Schmack K, Schlagenhaut F, Sterzer P, Wrase J, **Beck A**, Dembler T, Kalus P, Puls I, Sander T, Gallinat J, Heinz A:
“Catechol-o-methyltransferase val158met genotype influences neural incentive processing”
 Posterpräsentation im Rahmen des 14th Annual Meeting of OHBM 2008, Melbourne
- November 2007: **Beck A**, Kahnt T, Wrase J, Heinz A:
„Alkoholabhängigkeit vermittelt den Zusammenhang zwischen striataler Belohnungsverarbeitung und Impulsivität“
 Posterpräsentation im Rahmen des jährlichen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2007, Berlin.
- September 2007: **Beck A**, Kahnt T, Park SY, Neumann B, Gallinat J, Kienast T, Wrase J, Heinz A:
“Alcoholism mediates association between striatal reward processing and impulsiveness”
 Kurzvortrag im Rahmen des Meeting der European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA) 2007, Berlin.
- Juni 2007: **Beck A**, Kahnt T, Wrase J, Heinz A:
“Alcoholism mediates association between striatal reward processing and impulsiveness”
 Posterpräsentation im Rahmen des 13th Annual Meeting of OHBM 2007, Chicago.
- Juli 2006: **Beck A**, Wrase J, Schlagenhaut F, Kienast T, Wüstenberg T, Bempohl F, Kahnt T, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A:
„Dysfunction of reward expectation in detoxified alcoholics”
 Posterpräsentation im Rahmen des 5th Forum of European Neuroscience (FENS) 2006, Wien.
- Juni 2006: Heinz A, Smolka MN, Braus DF, Wrase J, **Beck A**, Flor H, Mann K, Schumann G, Büchel C, Hariri AR, Weinberger DR:

“Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR): Effects of neutral and undefined conditions on amygdala activation”

Posterpräsentation im Rahmen des 12th Annual Meeting of OHBM 2006, Florenz.

Juni 2006:

Wrase J, Schlagenhaut F, Kienast T, Wüstenberg T, **Beck A**, Kahnt T, Knutson B, Heinz A:

„Dysfunction of reward expectation in detoxified alcoholics”

Posterpräsentation im Rahmen des Berlin Neuroscience Forum 2006, Liebenwalde.

Selbständigkeitserklärung

„Ich, Anne Beck, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung motivationaler Einflüsse auf Lernen und Gedächtnis bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit - eine fMRT-Studie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 16.08.2010

Anne Beck

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle ganz herzlich meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Heinz für seine zuverlässige, kompetente, motivierende und freundliche Betreuung und Förderung danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem Dr. Jana Wrase, ohne deren intensive, geduldige, engagierte und großartige Unterstützung diese Arbeit nicht zu Stande gekommen wäre.

Dr. Florian Schlagenhaut danke ich ganz herzlich für seine wertvollen und ermutigenden Anregungen zur Analyse, Interpretation und Veröffentlichung der Daten.

Den Mitgliedern der „AG Bildgebung“ gilt mein Dank für ihr beständiges Engagement und die Möglichkeit zur Mitarbeit in einem sehr kollegialen und freundschaftlichen Klima.

Meinem Freund Konrad und meinen guten Freunden David und Britta danke ich von ganzem Herzen für ihren Optimismus, ihre Unterstützung und die Kraft, die sie mir jeden Tag aufs Neue gespendet haben.

Meinem Vater und Gaby verdanke ich dabei besonders viel. Nicht nur die bedingungslose materielle Zuwendung, sondern so viel Liebe und emotionale Unterstützung, die mir meinen Lebensweg und meine bisherige Ausbildung überhaupt erst möglich machten.