

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Psychischen Gesundheit
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Reif

**Untersuchung des dopaminergen Belohnungssystems im
funktionellen Magnetresonanztomographen anhand eines
pharmakologischen Provokationstests**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Magdalena Maria Nägele

aus Herbolzheim

Frankfurt am Main, 2020

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Referent: Prof. Dr. Andreas Reif

Korreferentin: Prof. Dr. Elke Hattingen

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.2020

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Theoretische Grundlagen.....	1
1.1 Dopamin und das Belohnungssystem	1
1.2 Funktionelle Pharmako- Magnetresonanztomographie	9
1.3 Monetary Incentive Delay Task	12
1.4 Wissenschaftliche Fragestellung.....	13
2 Material und Methoden.....	14
2.1 Probanden.....	14
2.2 fMRT-Paradigma	15
2.3 Studienmedikation.....	16
2.4 Datenerhebung	18
2.5 Analyse der Verhaltensdaten	19
2.6 Analyse der Bewegungsdaten.....	19
2.7 Analyse der fMRT-Daten.....	20
2.7.1 Einzelfallanalyse	21
2.7.2 Gruppenanalyse.....	22
3 Ergebnisse	24
3.1 Verhaltensdaten	24
3.2 Bewegungsdaten	24
3.3 fMRT-Daten.....	26
3.3.1 Haupteffekte.....	26
3.3.2 Pharmaka versus Placebo	30
4 Diskussion.....	33

4.1	Verhaltensdaten	33
4.2	Haupteffekte	34
4.2.1	Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung ..	35
4.2.2	Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung	36
4.3	Pharmaka versus Placebo	37
4.4	Einschränkungen der Studie	46
4.5	Fazit	47
5	Zusammenfassung.....	48
5.1	Deutsche Zusammenfassung.....	48
5.2	Englische Zusammenfassung	50
6	Literaturverzeichnis	52
7	Schriftliche Erklärung	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beteiligte Strukturen des Belohnungssystems	3
Abbildung 2: Hämodynamische Antwortfunktion	10
Abbildung 3: Monetary Incentive Delay-Task	16
Abbildung 4: Ablauf der Messungen.....	18
Abbildung 5: Einzelfallanalyse.....	22
Abbildung 6: Haupteffekt 1, Antizipation Gewinn > Feedback Gewinn.....	26
Abbildung 7: Haupteffekt 2, Antizipation Gewinn > Antizipation Kontrolle	28
Abbildung 8: Placebo > Amisulprid, Antizipation Gewinn > Feedback Gewinn	31
Abbildung 9: An der Belohnungsverarbeitung beteiligte Hirnregionen	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Haupteffekt 1, Antizipation Gewinn > Feedback Gewinn.....	27
Tabelle 2: Haupteffekt 2, Antizipation Gewinn > Antizipation Kontrolle	29
Tabelle 3: Placebo > Amisulprid, Antizipation Gewinn > Feedback Gewinn	31

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenylylcyclase
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
ALM	Allgemeines lineares Modell
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CoCA	Comorbid Conditions in ADHD
EPI	Echo Planar Imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Familywise Error
HRF	Haemodynamic Response Function (dt. hämodynamische Antwort-Funktion)
L	Links
M	Mittelwert
MIDT	Monetary Incentive Delay Task
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
R	Rechts

SD	Standard Deviation (dt. Standardabweichung)
SN	Substantia Nigra
SPM 12	Statistical Parametric Mapping 12
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TE	Echozeit
TR	Relaxationszeit
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Kortex
VTA	Area tegmentalis ventralis
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Theoretische Grundlagen

1.1 Dopamin und das Belohnungssystem

Dopamin ist ein Botenstoff, der zu den Katecholaminen zählt.¹ Dopamin wird in zwei Schritten aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert: Die Tyrosin-Hydroxylase wandelt Tyrosin zu L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) um, welches im nächsten Schritt durch Decarboxylierung durch die Aromatische-L-Amino-Decarboxylase zu Dopamin wird.¹ Dopamin entfaltet seine Wirkung an membrangebundenen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die sich aufgrund ihrer Eigenschaften in zwei Subgruppen unterteilen lassen. Die D1-ähnlichen- und die D2-ähnlichen-Rezeptoren. Es sind fünf Dopamin-Rezeptoren bekannt (D1, D2, D3, D4, D5)¹. Zur Klasse der D1-ähnlichen-Rezeptoren gehören die Dopamin-Rezeptoren D1 und D5. Hierbei erfolgt die Signaltransduktion über ein stimulierendes G-Protein, welches das Enzym Adenylylcyclase (AC) aktiviert. Dieses Enzym erhöht den intrazellulären Spiegel des Signalmoleküls zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP), welches wiederum die Proteinkinase-A (PKA) aktiviert. Die PKA phosphoryliert dann Proteine, reguliert den Zellstoffwechsel, und aktiviert Ionenkanäle wodurch eine Signalantwort der Zelle auf Dopamin entsteht^{1,2}. Die D2-, D3- und D4-Rezeptoren zählen zur Subgruppe der D2-ähnlichen-Rezeptoren, deren Signalweg über ein inhibitorisches G-Protein führt. Dieses G-Protein hemmt die AC, weshalb ein Anstieg des cAMPs ausbleibt und folglich die Signaltransduktion in der Zelle gehemmt wird.¹ Die im Folgenden beschriebene lokale Expression der Dopaminrezeptoren beschränkt sich auf die Neuroanatomie des Gehirns. Der Dopamin D1-Rezeptor wird vor allem in den Zellen des dorsalen und ventralen Striatums, im Tuberculum olfactorium, im cerebralen Kortex und in der Amygdala exprimiert. Die genannten Regionen umfassen sowohl den Nucleus Caudatus und Putamen, die zusammen das dorsale Striatum bilden, als auch den Nucleus Accumbens, der einen Anteil des ventralen Striatums darstellt.^{1,3} Der Dopamin-D2-Rezeptor findet sich in erster Linie im dorsalen Striatum, dem Tuberculum olfactorium, dem Nucleus Accumbens, der Substantia Nigra pars compacta und in der Area tegmentalis ventralis (VTA).^{1,3} Der D3-Rezeptor wird in wenigen Regionen wie zum Beispiel den Calleja-Inseln des ventralen Striatums, dem Hypothalamus und in verschiedenen Regionen des Thalamus und Cerebellums exprimiert.^{1,3} Der

Dopamin-D4-Rezeptor kommt vor allem im frontalen Kortex, der Amygdala, dem Bulbus olfactorius, Hippocampus und dem Mesencephalon vor.^{1,3}

Die Ansammlungen dopaminerger Zellgruppen sind in erster Linie im Mesencephalon, Diencephalon und im Bulbus olfactorius gelegen.⁴ Die Mehrzahl dopaminerger Neurone befindet sich im ventralen Anteil des Mesencephalons in der Substantia nigra (SN), in der Area tegmentalis ventralis (VTA) und im retrorubralen Feld.⁵ Die dopaminergen Kerngebiete des menschlichen Mesencephalons sind sehr klein und schließen nur circa 400 000 (SN) beziehungsweise 5 000 Neurone (VTA) ein.⁴ Abgesehen von der Größe der Kerngebiete gibt es jedoch umfangreiche Projektionen dieser Axone, worüber wichtige motorische, kognitive und emotionale Gehirnfunktionen gesteuert werden. Die Axone der VTA und SN projizieren zu diversen Hirnregionen, woraus sich im Wesentlichen drei Systeme ergeben. Das nigrostriatale, das mesolimbische und das mesokortikale System. Die letzten beiden werden aufgrund von Überschneidungen auch als mesokortikolimbisches System zusammengefasst.⁴ Die mesokortikolimbischen Fasern haben ihren Ursprung in der VTA und ziehen hin zu Hirnregionen, die relevant für Emotionsprozesse, wie die Belohnungsverarbeitung sind. Die wichtigsten Zielregionen des mesokortikolimbischen Systems sind das ventrale Striatum inklusive des Nucleus accumbens, das Putamen, der Nucleus caudatus und der präfrontale Kortex.⁴ Efferente Fasern ziehen von der VTA aus zu Regionen des Frontalhirns, bilden so das mesokortikale System und spielen eine Rolle bei Gedächtnis- und Lernfunktionen.¹ Das nigrostriatale System projiziert von der SN zum Kerngebiet des dorsalen Striatums und ist in der Kontrolle und Planung von Bewegungsabläufen von Bedeutung. Daher führt die Degeneration dopaminerger Neurone der SN zum Krankheitsbild des Morbus Parkinson mit den typischen Symptomen (siehe nächster Absatz).¹

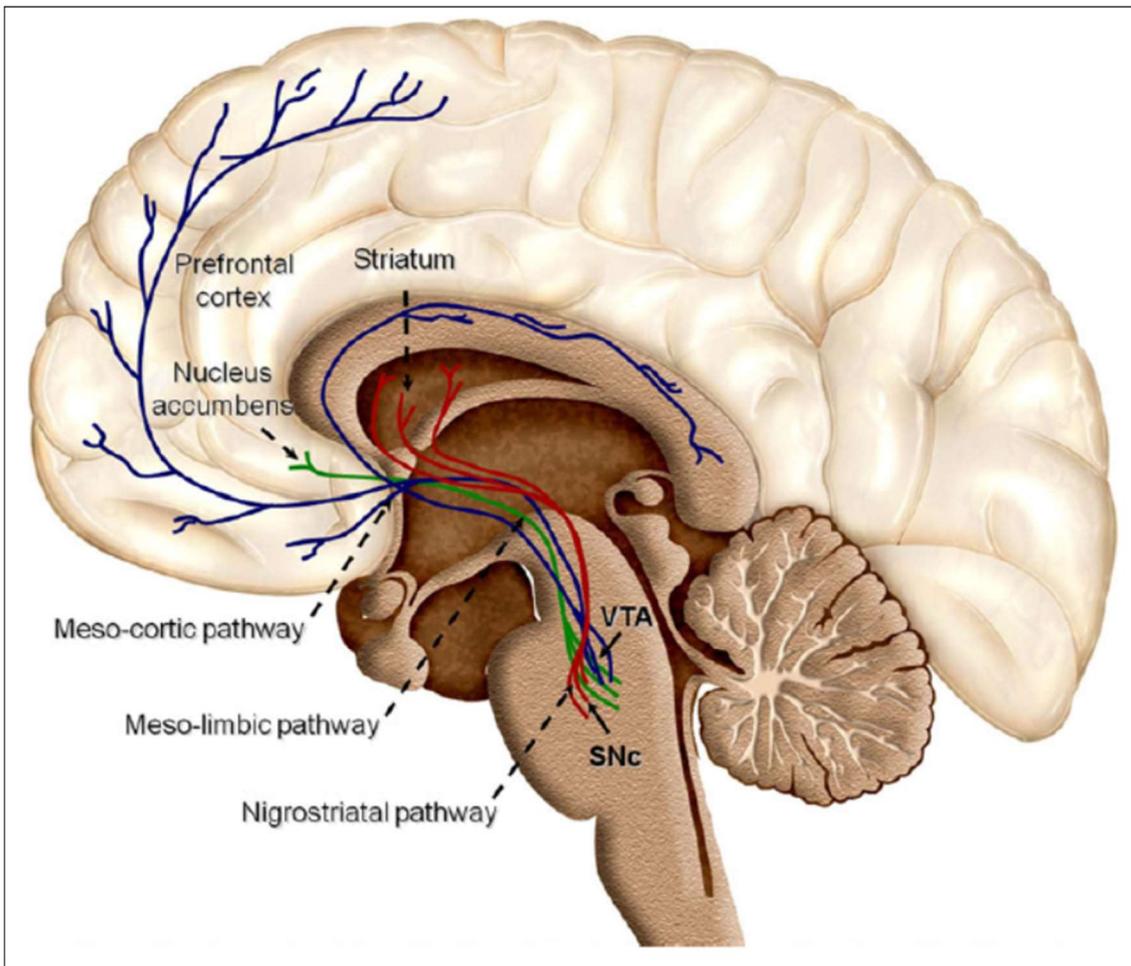


Abbildung 1: Beteiligte Strukturen des Belohnungssystems: Dopaminerge Neurone sind im Mittelhirn in der Substantia Nigra (SN) und der Area tegmentalis ventralis (VTA) lokalisiert. Deren Axone projizieren zum Striatum (inklusive Caudatus, Putamen, ventrales Striatum), präfrontalen Kortex und Nucleus Accumbens (Anteil des ventralen Striatums). Rot: nigrostriataler Weg, grün: mesolimbischer Weg, blau: mesokortikaler Weg.⁴

Wie vorgängig bereits genannt, sind die meisten dopaminergen Neurone im Mittelhirn lokalisiert und modulieren die Funktion der Basalganglien, welche eine wichtige Rolle bei motorischem, kognitivem und emotionalem Verhalten spielen. Erkrankungen der Basalganglien weisen daher unterschiedliche und gemeinsame Symptome auf, je nachdem, welche Anteile der Basalganglien durch die Erkrankung betroffen sind.⁶ Die Bedeutung von Dopamin bei der Ausführung von Bewegungen, lässt sich typischerweise an Morbus Parkinson erkrankten Patienten darstellen. Die pathognomonischen Symptome Rigor, Tremor und Akinesie weisen auf eine gestörte Funktion der Motorik hin. Diese

entsteht beim M. Parkinson durch Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra.⁶

Dopamin ist auch beim belohnungsabhängigen Lernen von Bedeutung. Lernen bedeutet, dass sich die Art der Reaktion auf einen bestimmten Stimulus verändert.⁴ Eine Art, die Verhaltensänderung durch belohnungsabhängiges Lernen zu erklären, ist die positive Verstärkung. Tritt bei einer Person durch eine gewisse Reaktion auf einen Stimulus eine Konsequenz ein, die folgend das Auftreten des Verhaltens wahrscheinlicher macht, spricht man von positiver Verstärkung. Erhält man also eine Belohnung für ein spezifisches Verhalten, so ist die Motivation nach der Theorie des Reinforcement Learning⁷ (deutsch: verstärkendes Lernen) demnach groß dieses Verhalten zu wiederholen, um die Belohnung, die man bereits kennt, erneut zu erfahren. Bei der beschriebenen Lernform handelt es sich um operante Konditionierung, deren Theorie auf Thorndike und Skinner zurückgeht.⁸ Das Konzept der operanten Konditionierung beinhaltet einen Stimulus mit folgendem Verhalten und daraus resultierender positiver oder negativer Konsequenz. Durch eine negative Konsequenz sinkt die Auftretenswahrscheinlichkeit, durch eine positive Konsequenz steigt die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Verhaltens.⁸

Wie steht nun aber der Neurotransmitter Dopamin mit Lernen in Verbindung? Zahlreiche Untersuchungen durch Schultz und Kollegen⁹⁻¹¹ demonstrierten eine Beziehung zwischen dopaminerger Neurotransmission im Mittelhirn (VTA und SN) und belohnungsabhängigem Lernen. Während Experimenten zu belohnungsabhängigem Lernen, wurde die Aktivität dopaminerger Neurone im Mittelhirn von Affen durch Einzelableitungen gemessen. Dabei zeigte sich, dass die Affen besonders bei unerwarteter Belohnung (im Experiment in Form von Fruchtsaft) eine starke Feuerrate der dopaminergen Neurone aufzeigten. Nachdem die Affen durch Konditionierung erlernten, dass nach einem gewissen Stimulus die Belohnung erfolgen würde, feuerten die dopaminergen Neurone bereits in Gegenwart des frühesten Stimulus und nicht erst bei Erhalt der Belohnung. Diese Beobachtung lässt sich auch als zeitlicher Transfer der Dopamin-Freisetzung beschreiben.

Wie in den Versuchen mit Affen von Schultz und Kollegen⁹⁻¹¹ dargestellt, werden durch erfolgte oder ausgebliebene Belohnungen Lernprozesse angestoßen. Auch Menschen versuchen ihr zukünftiges Verhalten anzupassen, indem sie Verhaltensweisen meiden, die zur Bestrafung beziehungsweise ausgebliebener Belohnung geführt haben und Verhaltensweisen wiederholen, die eine Belohnung nach sich zogen. Dem Zugrunde liegen, wie in einem Übersichtsartikel von Schultz¹² beschrieben, sogenannte positive und negative Vorhersagefehler, die auf neuronaler Ebene durch dopaminerge Neurone repräsentiert werden. Ob wir lernen Verhaltensweisen in der Zukunft zu ändern, ist abhängig vom Verhältnis der Belohnungserwartung zur tatsächlichen Belohnung. Fällt die Belohnung größer aus als erwartet, so liegt ein positiver Vorhersagefehler vor. Ist die erfolgte Belohnung jedoch geringer als die vorherige Erwartung, liegt im Vergleich dazu ein negativer Vorhersagefehler vor. In beiden Fällen lernen wir daraus. Entspricht die Belohnungserwartung allerdings exakt der eingetretenen Belohnung, so gibt es keinen Vorhersagefehler. Deshalb werden wir unser Verhalten beibehalten und nicht lernen. Auf neuronaler Ebene reagieren die dopaminergen Neurone bei negativem Vorhersagefehler mit einer phasischen Aktivitätsminderung, bei einem positiven Vorhersagefehler mit einer phasischen Aktivitätssteigerung. Das dopaminerge Vorhersagefehler-Signal beeinflusst wiederum die Plastizität des Gehirns und führt auf dieser Ebene zu Lernprozessen. Werden aufgrund bestimmter Stimuli Belohnungen erwartet (Vergleich Affen-Experiment), so verschiebt sich die Antwort der dopaminergen Neurone auf den Zeitpunkt des frühesten belohnungsvoraussagenden Stimulus (Dopamin-Transfer, siehe unten).¹²

Belohnungen rufen individuell Gefühle der Freude und des Vergnügens hervor und dienen als Ziele, wodurch sie Verhaltensweisen und deren Häufigkeit beeinflussen.¹³ Belohnungen haben verschiedene Komponenten, die Berridge und Kollegen¹⁴ in ihrem Review in wollen, mögen und lernen unterteilen. Dabei spielt auf neurobiologischer Ebene nicht nur der Neurotransmitter Dopamin eine Rolle. Der Affekt des Mögens konnte bei Ratten durch die Injektion von Opioiden im ventralen Pallidum und in einem Anteil des Nucleus Accumbens gesteigert werden. Mögen stellt also das Gefühl einer erreichten oder voraussichtlichen Belohnung dar und wird vor allem durch Opiode, aber auch Endocannabinoide

und GABAerge Transmitter erzeugt. Dem gegenüber steht das Wollen, also der Anreiz eine Belohnung zu erhalten, die wiederum mit Mögen verbunden wird. Wollen wird primär durch subkortikale mesolimbische dopaminerge Projektionen vermittelt. Die Dopaminfreisetzung steigert die Motivation, das Verhalten so anzupassen, dass die gewollte Belohnung eintritt.¹⁴

Wie hängen die dopaminerge Neurotransmission und die Verarbeitung von Belohnung nun zusammen? Die Beziehung zwischen Dopamin-Freisetzung im mesolimbischen Belohnungssystem und der Aktivität belohnungsabhängiger Hirnregionen gesunder Probanden konnten Schott und Kollegen¹⁵ in einem sogenannten Monetary Incentive Delay Task (MID-Task) zeigen. Sie kamen in einer kombinierten Untersuchung anhand der Raclopride-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und des funktionellen MRT zum Ergebnis, dass die Dopamin-Freisetzung in direkter Beziehung zur Hirnaktivität während dopaminergem Belohnungsverarbeitung steht. Sie korrelierten die im PET gemessene dopaminerge Neurotransmission des Nucleus Accumbens, einer zentralen Region des Belohnungszentrums, mit der BOLD-Antwort dopaminergem Kerngebiete des Mittelhirns (SN, VTA) während Belohnungsantizipation in einem MID-Task. Demnach stehen die Dopamin-Freisetzung und die dopaminerge belohnungsabhängige Hirnaktivität in Verbindung.¹⁵

Diese Ergebnisse lassen nun vermuten, dass eine veränderte dopaminerge Neurotransmission mit ebenso veränderter Verarbeitung von Belohnung einhergeht. Dubol und Kollegen¹⁶ führten eine entsprechende Studie mit psychiatrischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden durch. Die getesteten Patienten waren an Schizophrenie, Depression oder Kokain-Abhängigkeit erkrankt. Sie untersuchten während eines MID-Tasks die Belohnungsantizipation mittels fMRT und deren Zusammenhang mit einer gleichzeitigen PET-Untersuchung zur Darstellung der Dopamin-Transporter-Verfügbarkeit. Die im PET gemessene Dopamin-Transporter-Verfügbarkeit im Mittelhirn korrelierte dabei sowohl in der Patienten-, als auch in der Kontrollgruppe positiv mit der im fMRT detektierten Aktivität im Nucleus Accumbens. Daher wird vermutet, dass der bei diversen psychiatrischen

Erkrankungen beobachteten und veränderten Belohnungsverarbeitung, eine dopaminerge Dysfunktion zugrunde liegt.¹⁶

Eine kürzlich publizierte fMRT-Studie von Schwarz und Kollegen¹⁷ untersuchte die diagnosenübergreifende veränderte Belohnungsverarbeitung in einem MID-Task. Die Ergebnisse veranschaulichten eine verminderte Aktivität des ventralen Striatums bei Schizophrenie, Bipolarer Störung und Autismus-Spektrum-Störung. Zusätzlich standen diagnoseunabhängige psychologische Eigenschaften wie Kognition, Affekt und soziale Funktion in Verbindung mit veränderter Aktivität des ventralen Striatums.¹⁷

Eine veränderte dopaminerge Neurotransmission und Belohnungsverarbeitung spielt eine Rolle in der Ätiopathogenese verschiedener psychiatrischer Erkrankungen. Als Beispiel sei hier die Schizophrenie aufgeführt. Die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie geht davon aus, dass die Positiv-Symptomatik durch gesteigerte dopaminerge D2-Rezeptor-Neurotransmission in subkortikalen und limbischen Gehirnregionen entsteht, während die Negativsymptomatik durch verminderte dopaminerge D1-Rezeptor-Neurotransmission im präfrontalen Kortex zu Stande kommt.¹⁸ An Schizophrenie erkrankte Patienten zeigten im Übersichtsartikel von Ziauddeen und Murray¹⁹ verändertes Lernen und veränderte Belohnungsantizipation. Diese Beeinträchtigung steht in Verbindung mit veränderten mesokortikolimbischen und mesostriatalen Netzwerken.¹⁹ Nicht nur bei der Schizophrenie, auch bei der Major Depression und der bipolaren Störung, spielt die gestörte Belohnungsverarbeitung in der Pathophysiologie eine zentrale Rolle.²⁰

Die Dysregulation der dopaminergen Neurotransmission steht ebenfalls im Mittelpunkt des Pathomechanismus der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS)²¹, einer weit verbreiteten psychiatrischen Erkrankung, die typische Verhaltensmerkmale aufweist: Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und gesteigerte Impulsivität.²² Die weltweite Prävalenz von ADHS beträgt 5,3 %.²³ ADHS manifestiert sich oft bereits im Kindesalter und kann im Erwachsenenalter persistieren.²⁴⁻²⁷ Die Prävalenz sinkt mit dem Alter in der Durchschnittsbevölkerung und beträgt unter Erwachsenen weltweit 2,5%.²⁴ Möglicherweise wird die Prävalenz für ADHS im Erwachsenenalter jedoch

unterschätzt. Dazu tragen vermutlich ungenaue Diagnosekriterien anhand von Selbstberichten der Patienten über aufgetretene Symptome in der Kindheit bei. Obwohl nicht alle erwachsenen ADHS-Patienten die Diagnosekriterien im Erwachsenenalter weiterhin komplett erfüllen, bestehen Symptome oder Beeinträchtigungen durch die Erkrankung fort.²⁸ Im Vordergrund stehen, verglichen mit den Leitsymptomen der ADHS in der Kindheit, vor allem die Begleiterkrankungen. Erwachsene ADHS-Patienten leiden zu circa 85% an mindestens einer Komorbidität, meist zählen dazu affektive Störungen (60%), Angststörungen (30%), Substanzgebrauch-Störungen (45%) und Persönlichkeitsstörungen (35%).²⁹ Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit Adipositas zu entwickeln in der Gruppe von ADHS im Vergleich zur Normalbevölkerung stark erhöht, dies zeigte eine 70% höhere Prävalenz im Erwachsenenalter und eine 40% höhere Prävalenz in der Kindheit im Vergleich zu Kontrollen ohne ADHS.³⁰ Um die Erkrankung mit ihren Komorbiditäten besser zu verstehen, ist es unvermeidbar, den Pathomechanismus der Dysregulation dopaminerge Neurotransmission, mit der daraus folgenden veränderten Belohnungsverarbeitung, genauer zu untersuchen.

In der Übersichtsarbeit von Luman und Kollegen³¹ werden Theorien zur veränderten „Reinforcement Sensitivity“, also der Empfindlichkeit gegenüber Verstärkern bei ADHS diskutiert: Ein Ansatz zur Erklärung der veränderten Belohnungsverarbeitung bei ADHS bietet die Dopamin-Transfer-Defizit-Theorie, beschrieben in einer Übersichtsarbeit von Tripp und Wickens.³² Diese Theorie basiert auf verändertem Reinforcement Learning (deutsch verstärkendes Lernen). Haben gesunde Kinder durch operante Konditionierung erlernt, dass nach einem Stimulus eine definierte Belohnung erfolgt, so verschiebt sich die Feuerrate dopaminerge Neurone bereits auf die Belohnungsantizipation, also auf den Moment, in dem die Belohnung durch den konditionierten Stimulus erwartet wird. Es findet somit ein zeitlicher Transfer der Feuerrate der dopaminergen Neurone vom Zeitpunkt der Belohnung, hin zur Belohnungsantizipation statt. Bei Kindern mit ADHS kam es nicht zum zeitlichen Transfer der dopaminergen Feuerrate und somit auch nicht zu einer antizipatorischen Dopamin-Freisetzung. Die Neurone wurden deshalb erst bei Eintritt der Belohnung aktiv.³² Dies könnte ein Ansatz zur Erklärung

verhaltenstypischer Veränderungen bei ADHS bieten. Durch den ausbleibenden Dopamin-Transfer wird vermutet, dass ADHS-Patienten zu Verhaltensweisen tendieren, die in sofortiger positiver Verstärkung resultieren.³² Passend dazu zeigte sich, dass es bei ADHS-Patienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, während Belohnungsantizipation zu einem verminderten Ansprechen des ventralen Striatums kommt.^{33–35}

1.2 Funktionelle Pharmako- Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren hoher örtlicher Auflösung, das auf Veränderungen der magnetischen Eigenschaften des Blutes in stoffwechselaktiven Gehirnarealen basiert. Gebunden an das eisenhaltige Hämoglobin, werden Sauerstoffmoleküle im Blut transportiert. Die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins werden durch die gebundenen Sauerstoffmoleküle, also den Oxygenierungsgrad des Blutes, bestimmt. Oxygeniertes Hämoglobin weist dabei ähnliche Eigenschaften wie das umliegende Gewebe auf. Desoxyhämoglobin, Hämoglobin ohne gebundenen Sauerstoff, zeigt im Vergleich dazu paramagnetische Eigenschaften, wodurch die Querrelaxationszeit $T2^*$ verkürzt wird und das MR-Signal abnimmt. Obwohl gesteigerte neuronale Aktivität primär zu einem Sauerstoffverbrauch mit erhöhtem Desoxyhämoglobin führt, kommt es nicht zu einer Verminderung des MR-Signals, sondern im Gegenteil zu einer Erhöhung. Die Querrelaxationszeit $T2^*$ steigt an. Dies wird mit der reflektorisch gesteigerten Durchblutung und dem damit einhergehenden Anstieg an Oxyhämoglobin erklärt.³⁶ Dieser Effekt wurde erstmals 1990 durch Ogawa und Kollegen als sogenannter BOLD-Effekt (blood level oxygen dependency) beschrieben.³⁷ Der Nachteil der fMRT ist die relativ eingeschränkte zeitliche Auflösung, die durch die Verzögerung ab Beginn der neuronalen Aktivität, bis zur Überkompensation des Sauerstoffgehaltes, zu Stande kommt. Die Verzögerung beträgt circa vier Sekunden. Deshalb beträgt das gewählte Zeitfenster der Echo Planar Imaging-Aufnahmen (EPI-Aufnahmen) von Antizipation und Feedback im durchgeführten Task mindestens vier Sekunden oder länger. Nach einem schnellen Abfall der Aktivierung folgt eine Phase der Deaktivierung, bis sich das Gleichgewicht von Desoxy- zu Oxyhämoglobin wiederhergestellt hat. Diese beschriebene Funktion wird auch als hämodynamische Antwortfunktion (HRF) bezeichnet.³⁶

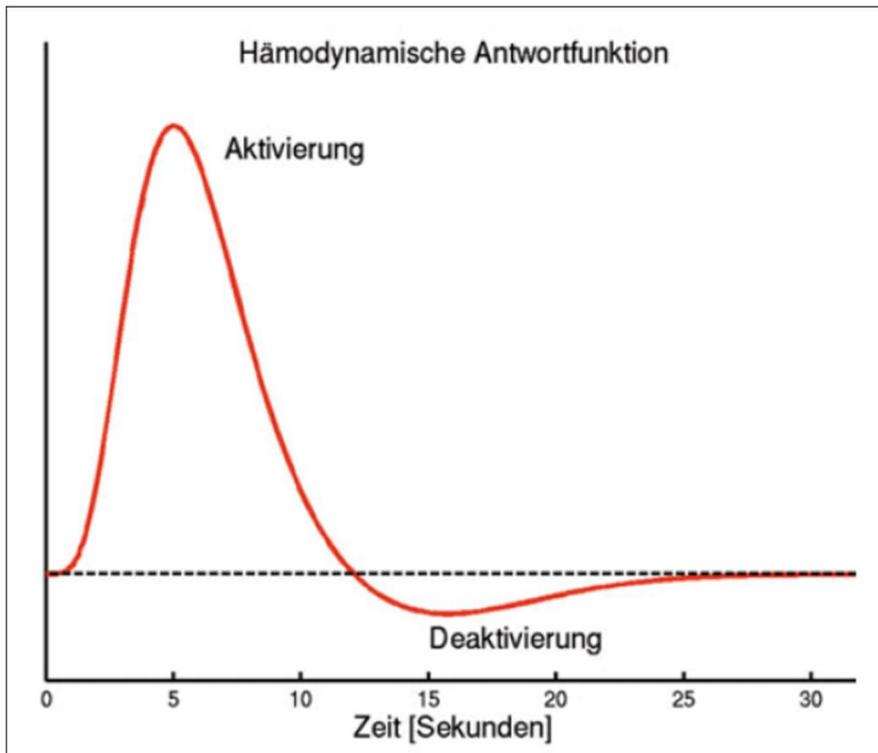


Abbildung 2: Hämodynamische Antwortfunktion ³⁶

Zusätzlich zum funktionellen MRT wurde ein pharmakologischer Provokationstest integriert. Pharmaka dienen hierbei als Werkzeuge, um die dopaminerge Neurotransmission gezielt und reversibel zu modulieren. Die Untersuchung der Hirnaktivität belohnungsabhängiger Strukturen durch funktionelles MRT fungiert in der vorliegenden Studie als Korrelat einer höheren kognitiven Funktion, der Belohnungsverarbeitung. Ziel ist es, die neuronalen Effekte der Pharmaka in Abhängigkeit von einem Stimulations-Paradigma zu betrachten.³⁸ In der durchgeführten Arbeit geschieht dies anhand des Monetary Incentive Delay Tasks (siehe Kapitel 1.3), der die Belohnungsverarbeitung untersucht. A priori wurden dazu belohnungsabhängige Hirnregionen in Anlehnung an Knutson und Kollegen definiert, die im Zusammenhang mit dem verwendeten Task von besonderem Interesse sind: ventrales Striatum, Caudatus, Putamen, medialer präfrontaler Kortex und anteriore Insula.³⁹ Die belohnungsabhängige striatale Dopamin-Freisetzung hängt mit der mesolimbischen Aktivität im fMRT zusammen¹⁵ und kann durch die Gabe von Levodopa⁴⁰ oder Dopamin-Agonisten⁴¹ moduliert werden.⁴²

L-3,4-dihydroxyphenylalanine auch Levodopa genannt, ist eine Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin. Nach Passage der Blut-Hirnschranke wird Levodopa durch Decarboxylierung zu Dopamin umgewandelt, woraus ein erhöhter Dopamin-Spiegel im Gehirn resultiert. Nach peroraler Administration und anschließender Aufnahme im Dünndarm, erreicht die Levodopa-Konzentration im Blutplasma nach 0,5h- 1h ihr Maximum.⁴³

Ebenso kann durch die Gabe eines Dopaminantagonisten eine Modulation des Belohnungssystem erzielt werden.⁴⁴ Amisulprid, das zur Klasse der atypischen Antipsychotika gehörende Medikament, bindet selektiv an dopaminerge D2- und D3-Rezeptoren im limbischen System und blockiert diese.⁴⁵⁻⁴⁷ In geringer Dosis wirkt Amisulprid hauptsächlich durch die Hemmung präsynaptischer D2- und D3-Autorezeptoren, wodurch es zu einer Dopamin-Ausschüttung kommt. Wohingegen bei höheren Amisulprid-Dosen vor allem die postsynaptischen D2- und D3-Rezeptoren blockiert werden und es folgend zur Hemmung der Dopamin-Ausschüttung kommt.⁴⁸ Die dosisabhängige Wirkung auf dopaminerge D2- und D3-Rezeptoren zeigt sich am Beispiel der Schizophrenie sowohl in der Besserung von Negativ-Symptomatik bei geringer Dosierung (50-300 mg/Tag), als auch in der Besserung von Positiv-Symptomatik bei hoher Dosierung (400-800 mg/Tag).⁴⁷ Die Pharmakodynamik Amisulprids wurde in einem Übersichtsartikel von Rosenzweig und Kollegen⁴⁷ zusammengestellt. Bei einer Gruppe von freiwilligen gesunden Studienteilnehmern zeigten sich zwei Absorptionsmaxima, eine Stunde und vier Stunden nach oraler Aufnahme.⁴⁷ Die Bioverfügbarkeit betrug circa 50%, das Verteilungsvolumen 5,8 L/kg⁴⁷. Die Plasmaeiweißbindung Amisulprids war schwach (17%), Amisulprid wird renal eliminiert.⁴⁷ Zusammenfassend kann die pharmakologische fMRT-Untersuchung als Methode neuronale Effekte der Pharmaka darstellen und erzeugt stetige und reproduzierbare Ergebnisse.⁴⁹ Es kann jedoch sowohl eine verminderte als auch eine erhöhte zentrale Dopaminkonzentration zu Einschränkungen kognitiver Funktionen führen, da nach dem Modell der umgekehrten U-Kurve, das den Dosis-Wirkungs-Zusammenhang beschreibt, eine optimale Dopamin-Konzentration für die Ausführung kognitiver Funktionen besteht.⁵⁰

1.3 Monetary Incentive Delay Task

In der vorliegenden fMRT-Studie wurde anhand des BOLD-Effekts (siehe Kapitel 1.2) die Aktivität bestimmter Hirnregionen des Belohnungssystems, wie beispielsweise ventrales Striatum, Caudatus, Putamen, medialer präfrontaler Kortex und anteriore Insula während der Belohnungsantizipation, sowie der Belohnungs-Rückmeldung untersucht und geprüft, inwiefern sich die BOLD-Antwort unter Gabe von Levodopa und Amisulprid im Vergleich zu Placebo modulieren lässt. Dazu wurde der weit verbreitete Monetary Incentive Delay (MID) Task³⁹, angelehnt an den MID-Task von Plichta et al 2013⁵¹ und Boecker et al 2014⁵² angewendet. Es wurde bereits gezeigt, dass dieses Paradigma zu einer zuverlässigen BOLD-Antwort im ventralen Striatum führt und eine hohe Retest-Reliabilität aufweist.^{53,54} Der MID-Task besteht aus drei Komponenten: Antizipation, Reaktion und Feedback. Diese lassen sich auf die drei Komponenten Stimulus, Verhalten und Konsequenz des operanten Konditionierens übertragen. Nach der Theorie der operanten Konditionierung steigt oder sinkt die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Verhaltens abhängig von der positiven oder negativen Konsequenz. In Abhängigkeit vom Feedback im MID-Task (Konsequenz) steigt oder sinkt daher die Auftretenswahrscheinlichkeit der Reaktion (Verhalten) und beeinflusst dadurch den Lernprozess des Teilnehmers. In der Antizipations-Zeitspanne des Tasks wird ein abstraktes Symbol gezeigt, mit dem die Möglichkeit einhergeht, Geld zu gewinnen. Nach einer definierten Zeit erscheint dann ein kurzes Blitzlicht. Um positives Feedback zu erhalten, muss der Proband schnell mit einem Knopfdruck auf das Blitzlicht reagieren.⁵⁴ Nach der Reaktion des Probanden, erhält dieser eine Rückmeldung ob Geld gewonnen wurde. Das gewonnene Geld wird dem Probanden typischerweise nach der Messung ausgezahlt.⁵⁴ Der MID-Task ermöglicht die Untersuchung zweier wichtiger Aspekte der Belohnungsverarbeitung. Erstens die Belohnungsantizipation, also die Erwartung Geld zu gewinnen und zweitens die Verarbeitung der Rückmeldung über den Gewinn, während der Präsentation des Feedbacks.⁵⁴

1.4 Wissenschaftliche Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer pharmakologischen Provokation, in Form von Suppression durch Amisulprid und Stimulation anhand Levodopa das dopaminerge Belohnungszentrum zu modulieren, sodass sich die Aktivität belohnungsabhängiger Gehirnregionen in der Belohnungsantizipation und im Feedback, im Vergleich zu Placebo, unterscheidet.

Die Hypothesen wurden wie folgt definiert:

- Die Aktivität belohnungsabhängiger Strukturen (wie ventrales Striatum, Caudatus, Putamen, medialer präfrontaler Kortex, anteriore Insula) lässt sich in einem Monetary Incentive Delay Task im Haupteffekt pharmakologisch neutral reproduzieren.
- Das Aktivitätsniveau des Belohnungssystems in einem Monetary Incentive Delay Task, mit Stimulation (Levodopa) und Suppression (Amisulprid) dessen, unterscheidet sich signifikant von der Aktivität des Haupteffekts. Unter Amisulprid wird eine Dämpfung belohnungsabhängiger Strukturen, unter Levodopa eine Aktivitätssteigerung erwartet.
- Die gemessenen Reaktionszeiten des Haupteffekts in einem Monetary Incentive Delay Task unterscheiden sich signifikant von den Reaktionszeiten unter pharmakologischer Provokation.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Die Studie umfasst 45 psychisch und physisch gesunde Probanden (N=45). Darunter 22 männliche und 23 weibliche Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 22,81 Jahren (Standardabweichung SD = 2,71 Jahre), einem durchschnittlichen Körpergewicht von 72,86 kg (SD = 12,91kg), einer Durchschnittsgröße von 1,75 m (SD = 0,11m) und einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 23,59 kg/m² (SD = 3,08 kg/m²). Die Rekrutierung erfolgte über Informations-Flyer an der J.W. Goethe Universität Frankfurt am Main und soziale Netzwerke.

Eingeschlossen wurden Probanden zwischen 18 und 50 Jahren, die keine vorbekannte Unverträglichkeit gegenüber den Studienmedikamenten aufwiesen. Zum Ausschluss führten psychische Erkrankungen, schwerwiegende akute oder chronische körperliche Erkrankungen, Schwangerschaft, sowie Ausschlusskriterien der kernspintomographischen Untersuchung (wie zum Beispiel Herzschrittmacher, Metallsplitter im Körper, Prothesen aus Metall, Liquor-Shunts). Der Einschluss der Probanden wurde nach ausführlicher Aufklärung und unauffälliger Anamneseerhebung durch einen Studienarzt vollzogen.

Das Projekt wurde nach den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki⁵⁵ und nach den europäischen Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis durchgeführt und durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der J.W. Goethe Universität Frankfurt am Main genehmigt. Die Geschäftsnummer ist mit 256/16 im Ethikvotum angegeben. Die Studie ist im deutschen Register klinischer Studien seit dem 11.11.2016 unter der ID: DRKS00011209 zu finden.⁵⁶ Die Probanden wurden vor Einholung der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme ausführlich aufgeklärt, mit der Möglichkeit zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszusteigen. Zum persönlichen Datenschutz erfolgte mit dem Studieneinschluss die Pseudonymisierung der persönlichen Daten und folgenden Messdaten. Dies wurde konsequent in allen Schritten der Datenerhebung, -Verarbeitung und -Analyse fortgeführt. Jeder Proband absolvierte mit einem zeitlichen Abstand von vier bis sieben Tagen

einen pharmakologischen Provokationstest mit Levodopa, Amisulprid und Placebo in randomisierter Reihenfolge. Der Zeitabstand zwischen den Messungen kommt durch die Halbwertszeiten der Substanzen zu Stande (siehe 2.3 Studienmedikation). Für die Teilnahme an drei Messterminen erhielten die Probanden jeweils zehn Euro pro Stunde, bei einer ungefähren Meszdauer von drei Stunden pro Termin. Zusätzlich wurde der Geldgewinn des Monetary Incentive Delay Tasks aller drei Messzeitpunkte an die Probanden ausgezahlt. Nach der Messung im Kernspintomographen wurde den Studienteilnehmern empfohlen, sich für circa eine weitere Stunde im Brain Imaging Center aufzuhalten, um das mögliche Auftreten von Medikamenten-Nebenwirkungen zu beobachten.

2.2 fMRT-Paradigma

Das verwendete fMRT-Paradigma zur Untersuchung des Belohnungszentrums nennt sich Monetary Incentive Delay Task (MIDT). Es wurde eine modifizierte Version dieser Untersuchung verwendet, die bekannterweise zu einer deutlichen Aktivierung im ventralen Striatum führt.⁵⁴ Den Probanden wurden über eine Leinwand im MRT in unvorhersehbarer Reihenfolge 30 freundliche und 30 neutrale Smileys gezeigt, auf die sie nach Aufblinken eines Blitzlichtes, schnellstmöglich mit einem Knopfdruck reagieren mussten. Nach Präsentation des freundlichen Smileys erwartete die Probanden bei schneller Reaktion eine monetäre Rückmeldung in Höhe von 50 Cent. Um die Aktivität des Belohnungszentrums zusätzlich zu steigern, wurden die Probanden zwischendurch unerwartet durch einen Booster-Gewinn belohnt.^{51,57} Die Höhe dieses Boosters betrug zwei Euro. Bei zu langsamer Reaktionszeit gewann der Proband kein Geld (Gewinn: 0 Euro). Der freundliche Smiley repräsentiert die Gewinnbedingung (a). In einer Kontrollbedingung (b) wurde den Probanden der neutrale Smiley gezeigt (siehe Abbildung 3). Die Probanden erwarteten hierbei keinen Geldgewinn, jedoch eine positive verbale Rückmeldung bei schneller Reaktion („schnell reagiert“) und eine negative verbale Rückmeldung bei langsamer Reaktion („leider zu langsam reagiert“). Das erspielte Geld, als auch der aktuelle Kontostand, wurde den Probanden nach jedem Durchgang auf der Leinwand angezeigt (zum Beispiel: „Sie gewinnen 50 Cent, der Kontostand beträgt 10 Euro“). Der gewonnene Geldbetrag wurde den Studienteilnehmern im

Anschluss an die jeweilige Messung ausgezahlt. Es wurde ein Monetary Incentive Delay (MID) Task Paradigma³⁹ (siehe Kapitel 1.3), angelehnt an den MID von Plichta und Kollegen⁵¹ und Boecker und Kollegen⁵² mit insgesamt 60 Versuchen in einem ereignisbezogenen fMRT-Design verwendet. Mit dem Monetary Incentive Delay Paradigma wurde im funktionellen MRT die Gehirnaktivität bei Belohnungsantizipation und während des Feedbacks, sowohl unter der Kontroll- als auch unter der Gewinn-Bedingung, in Kombination mit einem pharmakologischen Provokationstest zu drei Messzeitpunkten untersucht.

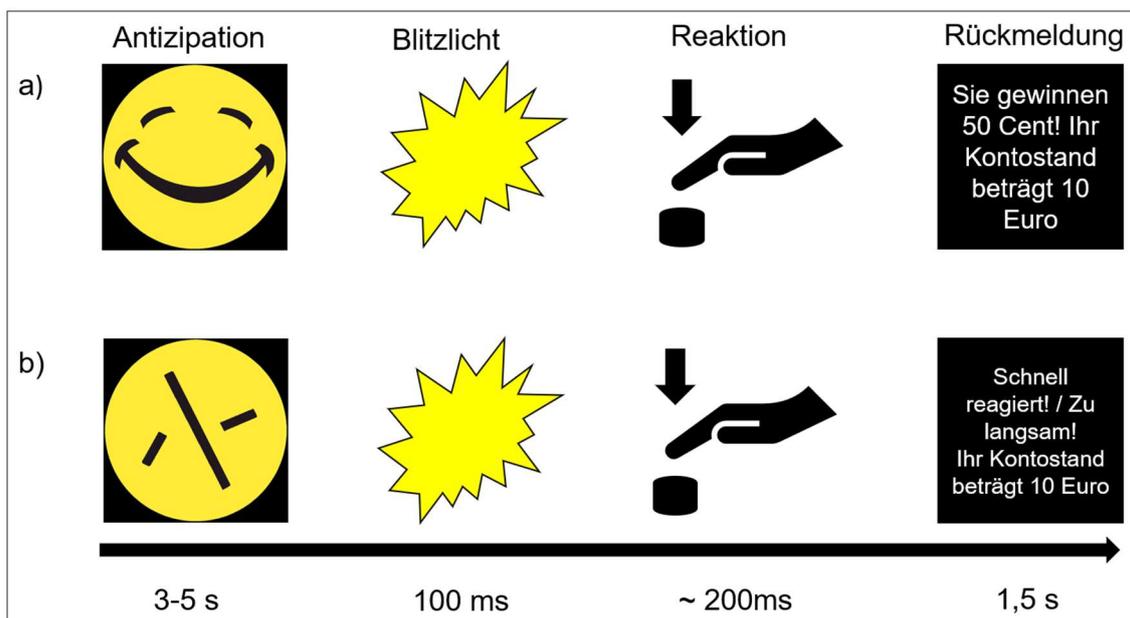


Abbildung 3: Monetary Incentive Delay Task: ereignisbezogene, funktionelle Magnetresonanztomographie (engl.: event-related design). 60 Durchgänge, davon 30 Gewinnbedingungen und 30 Kontrollbedingungen. In der Antizipationsphase wird ein freundlicher (a) oder ein neutraler (b) Smiley gezeigt. Nach einem Blitzlicht muss schnellstmöglich mit einem Knopfdruck reagiert werden. Dann erfolgt die Rückmeldung. a) Gewinnbedingung: Rückmeldung durch Geldgewinn, 0,5 Euro, 2 Euro Booster b) Kontrollbedingung: verbale Rückmeldung über die Reaktion

2.3 Studienmedikation

Die Studienmedikation wurde den Probanden nach einem kontrolliert randomisierten doppelblinden Design durch eine Studienassistentin zugeteilt. Pro Messung erhielten die Probanden in Tablettenform entweder 200 mg Amisulprid, 100mg/25 mg L-DOPA/Carbidopa oder ein Placebo-Präparat. Nach

einer Wartezeit von einer Stunde wurde die kernspintomographische Untersuchung durchgeführt. Diese Wartezeit zwischen Einnahme der Medikation und Beginn der Untersuchung, ist abhängig von der Zeit bis zur maximalen Wirkkonzentration beziehungsweise bis zum maximalen Plasmaspiegel. Die Zeit bis zur maximalen Wirkkonzentration beträgt unter Levodopa eine halbe Stunde bis eine Stunde⁴³. Die maximale Wirkkonzentration Amisulprids besteht eine Stunde und vier Stunden nach Einnahme⁴⁷. Eine verabreichte Gelatine kapsel enthielt 200 mg Amisulprid.

Die L-DOPA-Gelatine kapsel enthielt 100 mg L-DOPA und 25 mg Carbidopa. Nach peroraler Administration und anschließender Aufnahme im Dünndarm, erreicht die Konzentration im Blutplasma nach 0,5h- 1h ihr Maximum.⁴³ Die Plasmahalbwertszeit von Levodopa beträgt circa 1,5 Stunden.⁴³ Um die lokale Levodopa-Konzentration im Gehirn zu steigern, erfolgte die Einnahme in Kombination mit Carbidopa, einem Decarboxylase-Hemmstoff, der in der Peripherie die Decarboxylierung, also die Reaktion von Levodopa zu Dopamin verhindert. Carbidopa kann die Blut-Hirnschranke nicht überwinden und wirkt somit nur ZNS-fern, wodurch die unerwünschten extrazerebralen Nebenwirkungen des Dopamins, bei gleichzeitiger Erhöhung des Wirkspiegels im zentralen Nervensystem, sinken.⁴³ Durch den zeitnahen Verzehr eiweißhaltiger Nahrung in Kombination mit Levodopa, kann es zu verminderten Plasmakonzentrationen des Medikaments kommen, da im Eiweiß enthaltene Aminosäuren den gleichen Transporter in der Darmwand und Bluthirnschranke verwenden.⁴³ Die Studienteilnehmer wurden darauf hingewiesen, keine ungewöhnlich reichhaltigen Mahlzeiten einzunehmen. Dies wurde vor der Untersuchung abgefragt.

Die Placebo-Tablette enthielt Lactosepulver in einer Gelatine kapsel, sodass rein optisch und auch haptisch kein Unterschied zwischen Amisulprid-, Levodopa- und Placebo-Kapsel festzustellen war. Dadurch wurde die doppelte Verblindung sichergestellt. Die Verblindung wurde erst nach der Analyse der fMRT-Daten aller Probanden aufgehoben.

Der zeitliche Abstand zwischen den jeweiligen Messungen orientierte sich an den Plasmahalbwertszeiten der Pharmaka (Levodopa⁵⁸ $t_{1/2} = 1-1,5$ h, Amisulprid⁴³

$t_{1/2} = 17 \text{ h}$), um zu vermeiden, dass diese sich gegenseitig beeinflussen. Da allgemein nach fünf Halbwertszeiten davon ausgegangen werden kann, dass ein Medikament vollständig eliminiert worden ist⁵⁹, betrug der Mindestabstand zwischen zwei Messungen vier Tage.

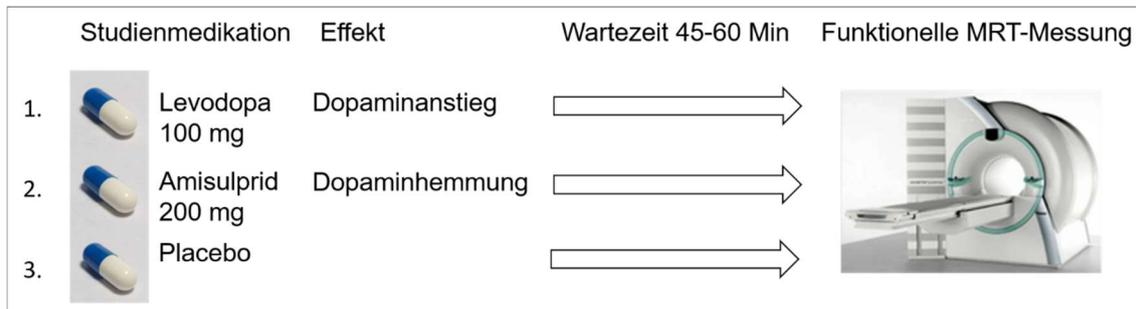


Abbildung 4: Ablauf der Messungen: Durch die Randomisierung kann die Abfolge der Studienmedikation im Vergleich zur beispielhaften Darstellung in dieser Abbildung variieren. Der Zeitabstand zwischen den drei Messungen betrug circa vier bis sieben Tage. Messungen erfolgten im 3 Tesla MR-Scanner Siemens TRIO.

2.4 Datenerhebung

Die funktionellen MRT-Daten wurden mit einem SIEMENS MAGNETOM Trio syngo MR A35 im Brain Imaging Center der Goethe Universität Frankfurt am Main erhoben. Kurz vor dem MRT-Scan erhielten die Probanden eine Einweisung in den Ablauf der Messung anhand einer PowerPoint-Präsentation. Um die Belohnungserwartung zu steigern, wurde vorher darüber informiert, dass im MID-Task gewonnenes Geld, direkt im Anschluss an die Messung bar ausgezahlt werden wird. Die funktionellen Scans wurden mit einem 3-Tesla-Scanner und einer 8-Kanal-Kopfspule aufgenommen. Zuerst wurde die anatomische Sequenz (MPRAGE-Sequenz, engl. magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) und zuletzt die funktionellen Bilddaten des MID-Tasks mit einer Gradient Echo EPI-Sequenz (Echo-Planar-Imaging-Aufnahmen) aufgezeichnet. Der MID-Task bestand aus 60 Versuchen in einem ereignisbezogenen Design, darunter 30 Gewinnbedingungen-Versuche und 30 Kontrollbedingungen-Versuche. Der anatomische T1-Scan wurde mit einer Schichtdicke von 1mm, einer Repititionszeit $TR = 1900 \text{ ms}$, einer Echozeit $TE = 3,04 \text{ ms}$ und einer Voxelgröße von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ aufgenommen. Die Echo-

Planar-Imaging-Aufnahmen (EPI-Aufnahmen) während des MID-Tasks erfolgten schichtweise mit einer Schichtdicke von 2,5 mm, einer Repititionszeit $TR= 2500$ ms und einer Echozeit $TE = 30$ ms. Die Größe eines Voxels betrug $3 \times 3 \times 2,5$ mm³. Während der Scans wurden die Probanden über einen Atemgurt und einen Sauerstoffsättigungsclip überwacht. Die zeitgleich erhobenen Verhaltensdaten wurden in Form von Reaktionszeiten (entsprechend der gemessenen Zeit ab Blitzlicht bis Knopfdruck) aufgezeichnet.

2.5 Analyse der Verhaltensdaten

Die Auswertung der Verhaltensdaten erfolgte mit SPSS⁶⁰ (Version 22), einer Statistik- und Analyse-Software. Hierbei konzentrierten sich die Untersuchungen auf die Reaktionszeiten. Diese wurden nach Testung auf Normalverteilung in einem verbundenen Zweistichproben-t-Test (Paardifferenzentest) bzw. einem nicht-parametrischen Test für verbundene Stichproben sowohl während der Kontroll- und Gewinnbedingung analysiert. Es wurde der Vergleich Levodopa versus Placebo und Amisulprid versus Placebo angestellt.

2.6 Analyse der Bewegungsdaten

Um einerseits den Einfluss der pharmakologischen Provokation auf die Bewegung der Probanden während der Messung zu untersuchen, und andererseits zu prüfen, ob Probanden aufgrund zu starker Bewegung im Scanner nachträglich ausgeschlossen werden müssten, erfolgte eine Bewegungsanalyse. Für jeden Probanden wurde die durchschnittliche Lageänderung im Scanner während der drei Messungen mit Levodopa, Amisulprid und Placebo anhand eines MATLAB-Skripts und SPM12⁶¹ berechnet und anschließend mit SPSS⁶⁰ (Version 22), einer Statistik- und Analyse-Software analysiert. Das genannte MATLAB-Skript berechnet die Änderung der Kopfposition im Scanner anhand einer sogenannten Framewise-Displacement-Berechnung⁶² mit folgender Formel: $FD_i = |\Delta d_{ix}| + |\Delta d_{iy}| + |\Delta d_{iz}| + |\Delta \alpha_i| + |\Delta \beta_i| + |\Delta \gamma_i|$ wobei $|\Delta d_{ix}| = d_{(i-1)x} - d_{ix}$. Diese Berechnung basiert auf den Realignment-Berechnungen der vorherigen Präprozessierung. Rotationsverschiebungen wurden dabei von der Einheit Grad in Millimeter überführt, indem die Verschiebung auf einer Kugeloberfläche mit einem Radius von 50 mm berechnet wurde. Dieser Radius entspricht circa dem mittleren Abstand der Großhirnrinde zum Mittelpunkt des Kopfes. Im Anschluss

wurden die so erzeugten mittleren Lageänderungen anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung getestet und mit einem verbundenen Zweistichproben-t-Test überprüft, ob sich die mittlere Differenz der Bewegungswerte unterscheidet.

2.7 Analyse der fMRT-Daten

Die funktionellen MRT-Daten wurden mit SPM12⁶¹, Statistical Parametric Mapping, unter Anwendung des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) analysiert. Vor der statistischen Analyse wurden die Daten durch entsprechende Präprozessierung vorbereitet. Während der Messung im Kernspintomographen wurde der Kopf der Probanden in einer 8-Kanal-Kopfspule mit Schaumstoffkissen fixiert und den Probanden aufgetragen, sich währenddessen nicht zu bewegen. Um beispielsweise während des Knopfdrucks entstandene Kopfbewegungen zu korrigieren, wurde der Vorverarbeitungsschritt der Bewegungskorrektur, auch Realignment genannt, angewandt. Hierbei wurde jedes Einzelbild in den drei möglichen Raum-Achsen x,y,z rotiert und verschoben und dadurch auf das erste Bild der Scan-Abfolge (EPI-Zeit-Serie) reorientiert. Die einzelnen Schichten der 3D-EPI-Aufnahmen wurden in aufsteigender Reihenfolge und zeitlich nacheinander innerhalb einer Relaxationszeit aufgenommen. Um in dem ereignisbezogenen Paradigma dieser Studie eine hohe zeitliche Auflösung in der Datenanalyse zu gewährleisten, wurde eine sogenannte Slice Time Correction durchgeführt. Das bedeutet, dass die Aktivierung der Voxel gescannter Schichten zu einem Referenz-Zeitpunkt interpoliert wird, wodurch die zeitlichen Unterschiede in den Schicht-Aufnahmezeiten korrigiert werden. Beim Koregistrieren wurden die EPI-Aufnahmen des MID-Tasks eines Probanden mit dessen T1-gewichteter anatomischer Aufnahme räumlich aufeinander abgestimmt. Da das anatomische Bild im Vergleich zur EPI-Aufnahme höher aufgelöst ist, wurde durch die Koregistrierung eine genauere anatomische Zuordnung aktivierter Gehirnareale ermöglicht.

In der Anatomie gibt es individuelle Unterschiede in Größe, Form und Lage von Strukturen, wie zum Beispiel dem Belohnungszentrum, dessen Aktivierung in dieser Studie beobachtet wurde. Um die Probanden trotz anatomischer Variabilität voxelweise in einer Gruppenanalyse vergleichen zu können, wurden

die Aufnahmen der einzelnen Probanden durch Normalisierung auf ein sogenanntes Standardgehirn (MNI-Standardgehirn) angepasst. Ausgangspunkt für das MNI-Standardgehirn waren sehr viele Aufnahmen gesunder Gehirne, die in ein genormtes Standardgehirn, basierend auf dem stereotaktischen Hirnatlas von Talairach und Tournoux⁶³, überführt wurden. Nach der Normalisierung befinden sich die beobachteten Strukturen aller Probanden auf den gleichen Koordinaten. Anschließend werden die EPI-Aufnahmen des MID-Tasks beim sogenannten Smoothing geglättet. Bei diesem Vorgang werden die hämodynamischen Antworten in den einzelnen Voxel mit dessen benachbarten Voxel verglichen und angepasst. Ziel ist es hierbei, zufällig entstandene Effekte oder Störsignale in den einzelnen Voxel zu minimieren und dadurch die Sensitivität zu steigern.⁶⁴

2.7.1 Einzelfallanalyse

In der Einzelfallanalyse werden zuerst die Messdaten der einzelnen Probanden ausgewertet. Mit einem allgemeinen linearen Modell (ALM) wurde für jedes Voxel anhand linearer Regression berechnet, ob eine hämodynamische Aktivierung vorliegt oder nicht. Die hämodynamische Antwortfunktion (HRF) der einzelnen Voxel jedes Probanden wurden mit sieben speziellen Regressoren modelliert (siehe Abbildung 5): a) Gewinn-Bedingung, Belohnungsantizipation, b) Kontroll-Bedingung, Kontrollantizipation, c) Target/Ziel, d) Feedback Gewinnbedingung, mit Geldgewinn, e) Feedback Gewinnbedingung, ohne Geldgewinn, f) Feedback Kontrollbedingung, schnelle Reaktion, g) Feedback Kontrollbedingung, zu langsame Reaktion. Die ebenso auf Ebene der Einzelfallanalyse definierten Kontraste (1) *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung* und (2) *Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung* ermöglichen die Untersuchung spezifischer BOLD-Antworten der Belohnungsantizipation und -Rückmeldung. Die zwei genannten gerechneten Kontraste wurden anschließend der Gruppenstatistik auf Second-level Ebene zugeführt.

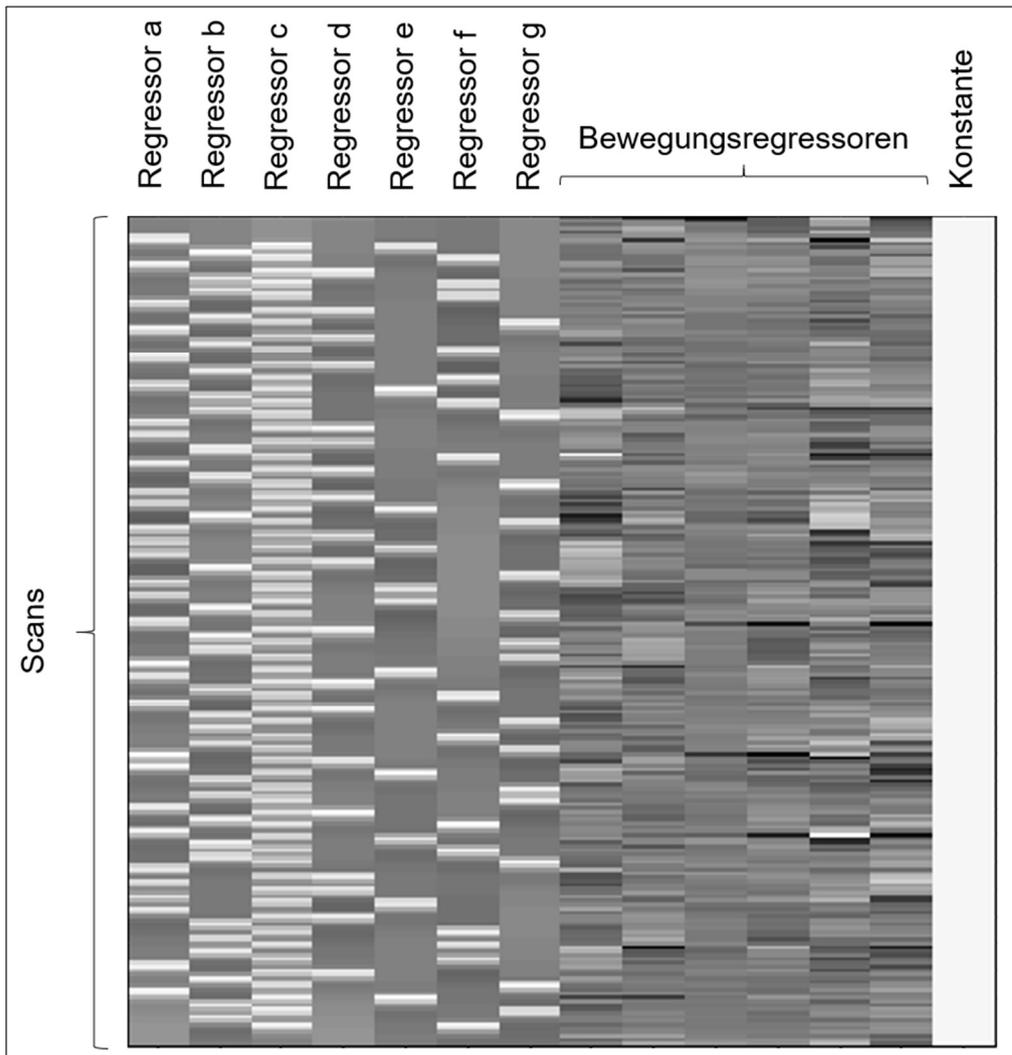


Abbildung 5: Einzelfallanalyse: beispielhafte Darstellung einer Designmatrix eines Probanden auf Ebene der Einzelfallanalyse. Die Designmatrix ist eine grafische Darstellung der Variablen des allgemeinen linearen Modells und beinhaltet 216 Scans. Variablen: Regressor a) Gewinn-Bedingung, Belohnungsantizipation, b) Kontroll-Bedingung, Kontrollantizipation, c) Target/Ziel, d) Feedback Gewinnbedingung, mit Geldgewinn, e) Feedback Gewinnbedingung, ohne Geldgewinn, f) Feedback Kontrollbedingung, schnelle Reaktion, g) Feedback Kontrollbedingung, zu langsame Reaktion. Bewegungsregressoren und die Konstante aus dem allgemeinen linearen Modell.

2.7.2 Gruppenanalyse

In einem zweiten Schritt werden Gruppen definiert, analysiert und miteinander verglichen. Um zu zeigen, dass bereits ohne pharmakologische Provokation während des MID-Tasks, entsprechend dem Placebo-Versuch, hämodynamische Aktivierung in definierten Hirnregionen, wie beispielsweise dem Belohnungszentrum stattfindet, wurde ein Einstichproben-t-Test für die

Placebo-Messungen aller Probanden berechnet. Das Ergebnis dieses t-Tests stellt den Haupteffekt dar. Ein verbundener Zweistichproben-t-Test (Paardifferenzentest) wurde für das Paar Amisulprid – Placebo, sowie für das Paar Levodopa – Placebo und das Paar Levodopa – Amisulprid durchgeführt, um eine Modulation der Belohnungsantizipation aufgrund des durchgeführten pharmakologischen Provokationstests zu untersuchen. Der Schwellenwert für Signifikanz wurde für eine explorative Analyse als $p < 0,001$ und für eine strengere Kontrolle als $p_{FWE} < 0,05$ definiert. Um das Suchgebiet des kompletten Gehirns auf signifikante Voxel definierter Regionen von Interesse zu begrenzen, wurde eine sogenannte Small Volume Correction anhand von Masken für nachfolgend genannte Hirnregionen durchgeführt. A priori definierte sogenannte Regions of Interest sind das ventrale Striatum, Putamen, medialer präfrontaler Kortex und die anteriore Insula.

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

Gewinnbedingung: Initial wurde ein Test auf Normalverteilung anhand des Kolmogorow-Smirnow-Tests durchgeführt, welcher normalverteilte Reaktionszeiten der Gewinnbedingung für Placebo, Amisulprid und Levodopa zeigte ($p > 0,05$). Der Paardifferenzentest für verbundene Stichproben erbrachte keine signifikanten Unterschiede der Reaktionszeiten unter Levodopa ($M = 176,209$ ms, $SD = 14,932$ ms), Placebo ($M = 175,794$ ms, $SD = 17,081$ ms) und Amisulprid ($M = 179,232$ ms, $SD = 20,362$ ms). Es stellte sich heraus, dass sowohl die Gabe von Levodopa im Vergleich zu Placebo ($t = 0,181$, $p = 0,857$, $df = 44$), als auch die Gabe von Amisulprid im Vergleich zu Placebo ($t = 1,444$, $p = 0,156$, $df = 44$) keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Reaktionszeit in der Gewinnbedingung des MID-Tasks hat.

Kontrollbedingung: Die Reaktionszeiten unter Amisulprid und Levodopa liegen hier gemäß des Kolmogorow-Smirnow-Tests nicht normalverteilt vor ($p < 0,05$). Die Analyse der Reaktionszeiten erfolgte deshalb mit einem nicht-parametrischen Test für verbundene Stichproben, dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest. Die Reaktionszeiten unter Levodopa ($M = 190,431$ ms, $SD = 19,753$ ms) und Placebo ($M = 189,606$ ms, $SD = 21,338$ ms) ($p = 0,631$, $z = -0,480$, $N = 45$), sowie unter Amisulprid ($M = 192,730$ ms, $SD = 25,064$ ms) und Placebo ($p = 0,340$, $z = -0,954$, $N = 45$) unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, da $p > 0,05$.

3.2 Bewegungsdaten

Bei einem zuvor definierten Grenzwert der mittleren Bewegungsänderung < 3 mm während der fMRT-Datenaufnahme, musste kein Studienteilnehmer nachträglich von der Datenanalyse ausgeschlossen werden. Das Ergebnis des Kolmogorow-Smirnow-Tests ergab weder unter Placebo noch unter Amisulprid oder Levodopa eine Normalverteilung der Bewegungsdaten ($p < 0,05$), weshalb die Analyse mit einem nicht-parametrischen Test für verbundene Stichproben, gemäß dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtests, erfolgte. Die mittleren Bewegungsänderungen unter Levodopa ($M = 0,219$ mm, $SD = 0,114$ mm) im

Vergleich zu Placebo (M = 0,204 mm, SD = 0,096 mm) unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,525$, $z = -0,635$, $N = 45$). Auch der Vergleich der mittleren Bewegungsänderungen unter Amisulprid (M = 0,223 mm, SD = 0,116 mm) und unter Placebo ergeben keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,251$, $z = -1,147$, $N = 45$), da $p > 0,05$.

3.3 fMRT-Daten

3.3.1 Haupteffekte

Die dargestellten Haupteffekte (siehe Abbildung 6 und Abbildung 7) zeigen die Ergebnisse der Auswertung auf Gruppenebene unter Placebo, anhand eines Einstichproben-t-Tests, der mit MATLAB und SPM 12 gerechnet wurde. Dargestellt wird die Aktivierung des kompletten Gehirns, wobei der Schwellenwert für signifikante Voxel als $p < 0,001$ definiert wurde.

Der Haupteffekt 1 zeigt die BOLD-Antwort des Kontrasts *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung* (siehe Abbildung 6). In diesem Kontrast sind folgende Hirnregionen signifikant aktiviert (siehe Tabelle 1): Putamen, anteriore Insula, Thalamus, Hirnstamm und Cerebellum. Die genannten subkortikalen Regionen sind optisch auf den Hirnschnittbildern (siehe Abbildung 6) gut zu erkennen.

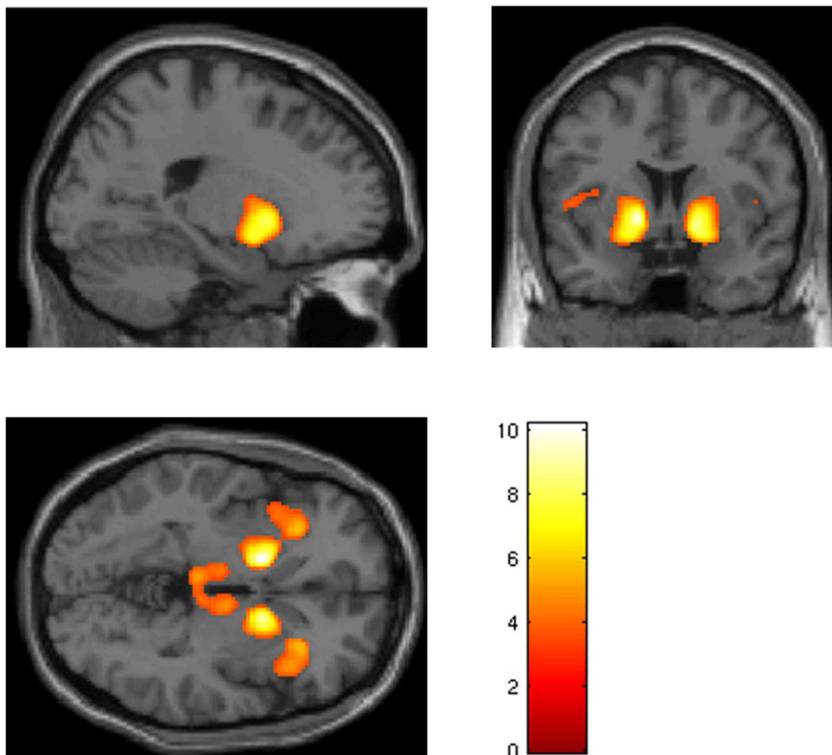


Abbildung 6: Haupteffekt 1, Antizipation Gewinn > Feedback Gewinn: sagittale, koronare und transversale Schnittebene

Tabelle 1: Haupteffekt 1, Antizipation Gewinn > Feedback Gewinn : MNI entspricht den x-y-z Koordinaten [mm] im Standardgehirn. K = Clustergröße; Statistische Werte wurden auf Ebene der Spitzenwerte (engl. peak-level) angegeben; T= statistische Signifikanz; p unkorrigiert. Für bilaterale Cluster beziehen sich die MNI-Koordinaten auf den höchsten T-Wert.

Region	MNI	K	T	p
Subkortikale Regionen		4083	10,20	<0,001
Putamen L	-16 6 -2	395	10,20	<0,001
Putamen R		287		<0,001
Anteriore Insula L		597		<0,001
Anteriore Insula R	34 24 8	431	8,69	<0,001
Thalamus L		153		<0,001
Thalamus R	10 12 0	153	5,01	<0,001
Hirnstamm	0 -36 -34	86	6,07	<0,001
Cerebellum L	-38 -46 -32	10	3,81	<0,001
Cerebellum R	34 -46 -30	2	3,55	<0,001

Der Haupteffekt 2 (siehe Abbildung 7) zeigt die BOLD-Antwort während Antizipation in der Gewinnbedingung versus Antizipation in der Kontrollbedingung. Es lassen sich in diesem Kontrast (*Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung*) folgende signifikant aktivierte Gehirnregionen darstellen (siehe Tabelle 2): Putamen, anteriore Insula, Cerebellum, Mittelhirn, Thalamus, Gyrus frontalis, Gyrus cinguli. Um konsistente Rahmenbedingungen und eine Vergleichbarkeit der beiden Haupteffekte zu gewährleisten, wurde bei der Analyse dieses Kontrasts die gleiche Schwelle ($p < 0,001$) angewendet.

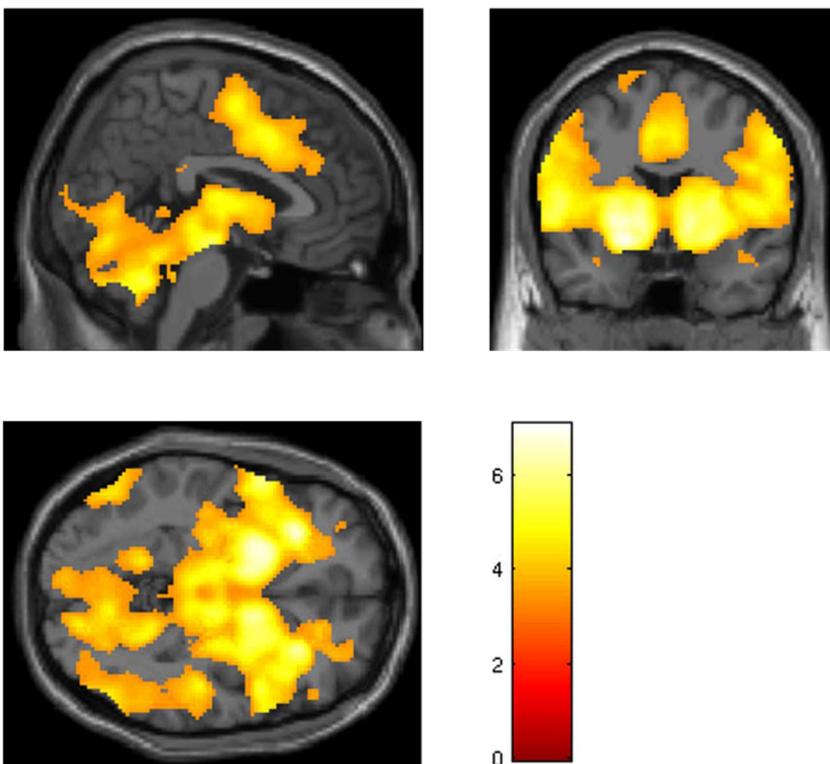


Abbildung 7: Haupteffekt 2, Antizipation Gewinn > Antizipation Kontrolle: von links nach rechts sagittale, koronare und transversale Schnittebene.

Tabelle 2: Haupteffekt 2, Antizipation Gewinn > Antizipation Kontrolle: MNI entspricht den x-y-z Koordinaten [mm] im Standardgehirn. K = Clustergröße; Statistische Werte wurden auf Ebene der Spitzenwerte (engl. peak-level) angegeben; T= statistische Signifikanz; p unkorrigiert. Für bilaterale Cluster beziehen sich die MNI-Koordinaten auf den höchsten T-Wert.

Region	MNI	K	T	p
Cerebrum				
Putamen L	-22 8 -8	1685	6,94	<0,001
Putamen R		1685		<0,001
Anteriore Insula L	-32 24 2	1284	6,93	<0,001
Anteriore Insula R		1011		<0,001
Cerebellum L		4082		<0,001
Cerebellum R	36 -56 -20	4727	6,87	<0,001
Mittelhirn L	-6 -18 -12	1861	6,52	<0,001
Mittelhirn R		1861		<0,001
Thalamus L	-12 -16 8	1625	6,51	<0,001
Thalamus R		1625		<0,001
Gyrus frontalis L	36 48 24	1063	5,10	<0,001
Gyrus frontalis R		1063		<0,001
Gyrus cinguli L	-6 22 24	1836	4,27	<0,001
Gyrus cinguli R		1836		<0,001

3.3.2 Pharmaka versus Placebo

Der Schwellenwert für signifikante Cluster wurde bei der Auswertung des Kontrastes 1 *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung* als $p < 0,001$ definiert. In einem durchgeführten Paardifferenzentest für verbundene Stichproben, wurde im Kontrast *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung* die Aktivität unter Placebo versus Amisulprid, sowie Placebo versus Levodopa und Amisulprid versus Levodopa verglichen. Für Placebo versus Levodopa und Amisulprid versus Levodopa konnte kein signifikanter Unterschied dargestellt werden. Allein der Vergleich Placebo versus Amisulprid (Placebo > Amisulprid) ergab einen signifikanten Unterschied. Mit der Anwendung der „Small Volume Correction“ und einer Putamen Maske beidseits, ergab sich ein signifikantes Cluster in der Hirnregion des rechten Putamens, welches der MNI-Koordinate 20/6/-4 entspricht (siehe Tabelle 3).

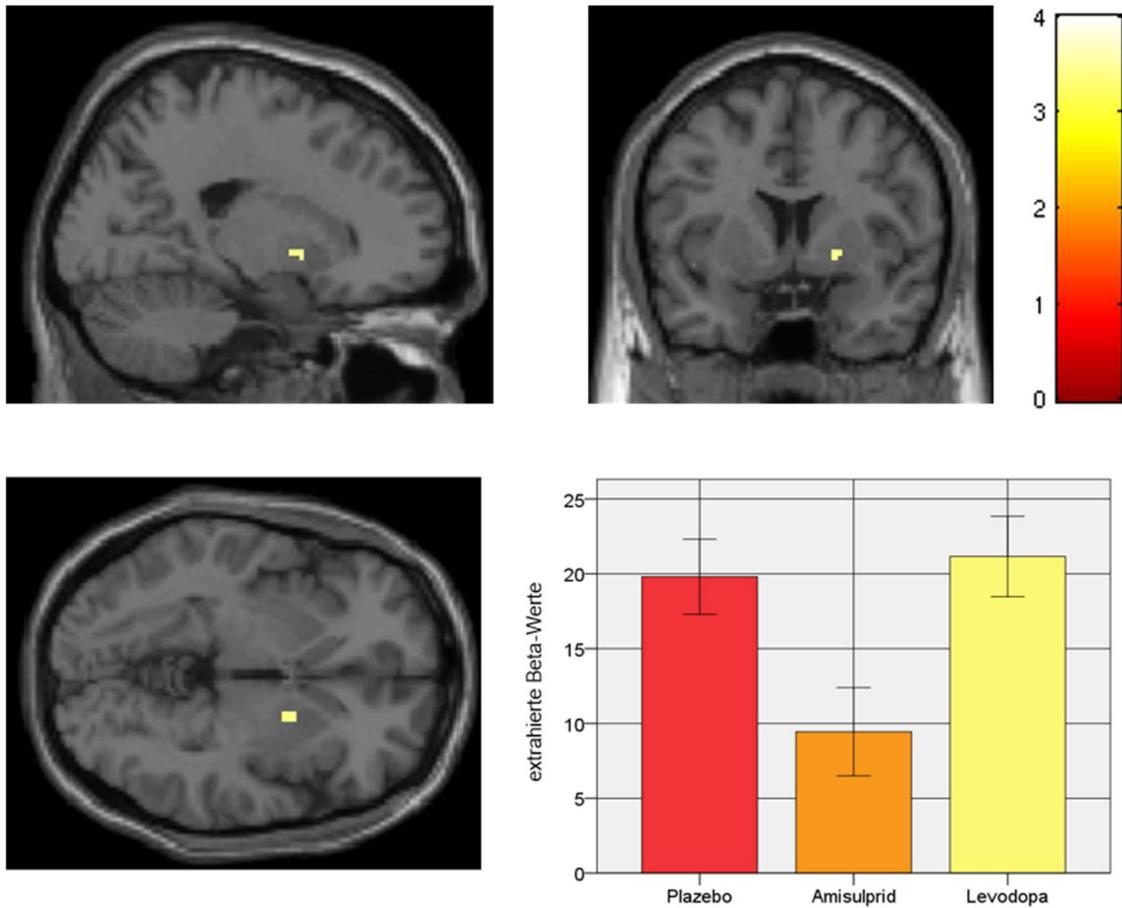


Abbildung 8: Placebo > Amisulprid, Antizipation Gewinn > Feedback Gewinn: sagittale, koronare und transversale Schnittebene. Das Balkendiagramm evaluiert die BOLD-Antworten unter Placebo, Amisulprid und Levodopa im zuvor beschriebenen signifikanten Cluster des Putamens rechts (siehe Tabelle 3). Die X-Achse stellt die drei Messungen unter der jeweiligen pharmakologischen Provokation dar, während die Y-Achse die extrahierten Beta-Werte als erste Eigenvariante mit dem einfachen Standardfehler abbildet. Die Höhe der Balken verdeutlicht die Aktivität des signifikanten Clusters im rechten Putamen und zeigt eine verminderte Aktivität des rechten Putamens unter Amisulprid im Vergleich zu Placebo an.

Tabelle 3: Placebo > Amisulprid, Antizipation Gewinn > Feedback Gewinn: MNI entspricht den x-y-z Koordinaten [mm] im Standardgehirn. K = Clustergröße; Statistische Werte wurden auf Ebene der Spitzenwerte (engl. peak-level) angegeben; T= statistische Signifikanz; Z= statistische Signifikanz; p unkorrigiert

Region	MNI	K	T	Z	p
Putamen R	20 6 -4	2	3,39	3,18	0,001

Bei Auswertung des Kontrastes 2 *Antizipation Gewinnbedingung* > *Antizipation Kontrollbedingung* wurde der Schwellenwert für signifikante Cluster ebenso als $p < 0,001$ definiert. Bei Anwendung korrigierter FDR-, FWE-Werte und des genannten Schwellenwertes, ergab der Paardifferenzentest für verbundene Stichproben keine signifikanten Cluster für die Vergleiche Placebo versus Medikamente. Es zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen Levodopa und Placebo noch zwischen Amisulprid und Placebo.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht, inwiefern das dopaminerge Belohnungssystem durch einen pharmakologischen Provokationstests mit Levodopa und Amisulprid im Vergleich zu Placebo zu modulieren ist. Dazu wurde die hämodynamische Antwortfunktion während eines MID-Tasks auf Gruppenebene in zwei Kontrasten untersucht: *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung* und *Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung*. Es wird erwartet, dass sich die Aktivität belohnungsabhängiger a priori definierter Strukturen (wie ventrales Striatum, Putamen, Caudatus, anteriore Insula, medialer präfrontaler Kortex) während eines Monetary Incentive Delay Tasks im Haupteffekt reproduzieren lässt. Außerdem wird postuliert, dass sich das Aktivitätsniveau des Belohnungssystems unter Pharmaka-Administration im Vergleich zu Placebo unterscheidet, sodass unter Amisulprid eine Dämpfung, und unter Levodopa eine Aktivitätssteigerung des Belohnungssystems darstellbar wird.

4.1 Verhaltensdaten

Auf Ebene der Verhaltensdaten ließ sich kein signifikanter Unterschied der Reaktionszeiten zwischen den Pharmaka versus Placebo in Gewinn- und Kontrollbedingung darstellen. Motivationsprozesse, die im MID-Task nötig sind, um die Aufgabe erfolgreich zu lösen⁶⁵, stehen in Verbindung mit der Aktivität des mesolimbischen dopaminergen Netzwerkes.⁶⁶ Daher wurde in der vorliegenden Studie postuliert, dass Levodopa-Administration zur Verbesserung der dopaminergen Neurotransmission führt und nachfolgend zur Steigerung der Motivationsprozesse beiträgt, woraus eine schnellere Reaktionszeit resultieren sollte. Unter Amisulprid-Gabe wurde eine gegenteilige Konstellation erwartet.

Im dargestellten Haupteffekt des Kontrasts *Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung* (siehe Abbildung 7), sowie in einer fMRT-Studie von Stark und Kollegen⁶⁷ zur Belohnungsantizipation in einem MID-Task, zeigte sich bei Antizipation eines Geldgewinns eine höhere Aktivität im mesolimbischen Belohnungssystem als bei Antizipation einer verbalen Belohnung. Gleichzeitig waren die Reaktionszeiten bei Erwartung einer verbalen Belohnung signifikant länger als bei Erwartung eines Geldgewinns. Aus den Ergebnissen von Stark und

Kollegen abgeleitet, liegt die Vermutung nahe, dass eine verstärkte Aktivität im mesolimbischen Dopaminsystem mit einer kürzeren Reaktionszeit zusammenhängen kann. Es zeigte sich jedoch im durchgeführten Versuch wider Erwarten kein Unterschied zwischen den Reaktionszeiten der Pharmaka versus Placebo. Ein möglicher Grund hierfür könnte die Konstruktion des verwendeten Paradigmas sein, wodurch das Belohnungssystem unter Placebo (siehe Kapitel 3.3.1 Ergebnisse Haupteffekte) bereits stark aktiviert wird, sodass die Administration von Medikamenten im Vergleich dazu möglicherweise keinen signifikanten Effekt auf die Reaktionszeiten zeigen konnte.

4.2 Haupteffekte

Dass der Versuchsaufbau funktioniert und zuvor erwartete neuronale Aktivitäten während Belohnung im MID-Task gemessen werden, demonstriert die Darstellung der Haupteffekte der beiden Kontraste: *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung* und *Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung*. In einer Metaanalyse funktioneller Neuroimaging-Studien von Liu und Kollegen⁶⁸ stellten sich einige neuronale Strukturen heraus, die an der Belohnungsverarbeitung beteiligt sind (siehe Abbildung 9). Dazu gehörten unter anderem: Putamen, Thalamus, anteriore Insula, Nucleus Accumbens.⁶⁸

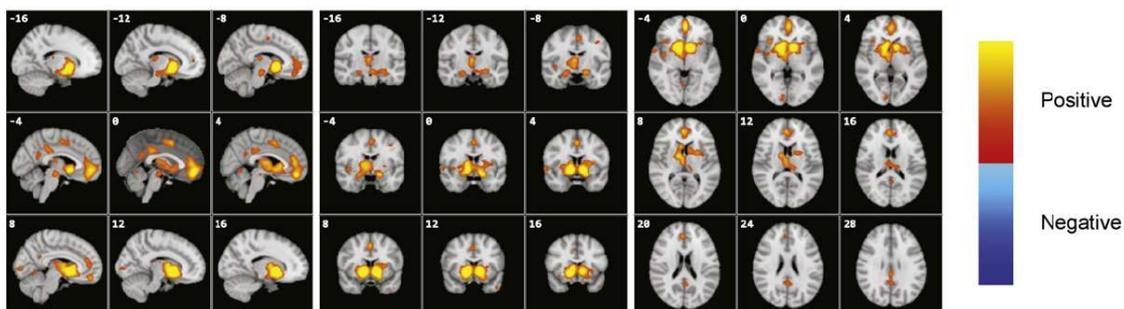


Abbildung 9: An der Belohnungsverarbeitung beteiligte Hirnregionen: Nach einer von Liu und Kollegen durchgeführten Metaanalyse aktive Hirnregionen bei der Belohnungsverarbeitung: Nucleus Accumbens, anteriore Insula, Putamen, Thalamus, medialer orbitofrontaler Kortex, Hippocampus.⁶⁸

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass belohnungsassoziierte Strukturen wie Putamen, Thalamus und anteriore Insula während des durchgeführten MID-Tasks aktiv waren. In den beiden aufgezeichneten Haupteffekten konnten somit Ergebnisse vorausgehender Studien reproduziert werden. Im ursprünglichen MID-Task von Knutson und Kollegen, zeigten die Probanden während Belohnungs-Versuchen Aktivität in Bereichen des Caudatus und Putamen (zusammen auch als Striatum benannt), des präfrontalen Kortex und des linken motorischen Kortex.³⁹ Die Kernstruktur des Belohnungszentrums bildet das ventrale Striatum,⁶⁹ welches in diversen belohnenden MID-Tasks aktiviert werden konnte.^{33,34,51,52,70}

4.2.1 Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung

Im Kontrast (1) *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung* (siehe Tabelle 1) wurde eine BOLD-Antwort in belohnungsabhängigen Hirnregionen des Putamens, der anterioren Insula und des Thalamus dokumentiert. Diese Ergebnisse ähneln denen einer Metaanalyse von Oldham und Kollegen, in der sie im Kontrast Gewinn-Antizipation > Entlohnung signifikante BOLD-Aktivitäten des Caudatus/dorsales Striatum, Motorkortex, Thalamus und rechte anteriore Insula darstellen konnten.⁷¹ Es ließen sich in der vorliegenden Studie neben der typischen Aktivierung von belohnungsabhängigen Regionen, auch eine Aktivität des Hirnstamms und des Cerebellums abbilden. Da das Cerebellum an der Kontrolle und Steuerung von Bewegungen,⁷² wie beispielsweise Augenbewegungen oder Knopfdruck beteiligt ist, wird dieses vermutlich während des MID-Tasks aktiviert. Eine Metaanalyse funktioneller Neuroimaging-Studien wertete aus, dass es während Belohnungsantizipation ebenso zur Aktivierung des Hirnstamms kommt.⁶⁸

Der Haupteffekt des Kontrasts (1) *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung* demonstriert, dass die BOLD-Antwort bei Gesunden in der Antizipationsphase eines Geldgewinns höher ist als in der Feedback-Phase. Verglichen mit ADHS-Patienten, bei denen während der Belohnungsantizipation eine geringere Aktivität des VS, aber dafür eine erhöhte BOLD-Antwort des VS während des Feedbacks auftritt.⁷³ Hierbei spielt vermutlich die Dopamin-Transfer-Theorie³² eine Rolle. Die neuronale Aktivität dopaminerger Neurone

verschiebt sich beim Gesunden auf den frühesten konditionierten Stimulus, der die Belohnung vorhersagt. Die BOLD-Aktivität in der Feedback-Phase ist dadurch geringer als in der Antizipations-Phase, da es durch Lerneffekte auf neuronaler Ebene während des Feedbacks nicht mehr zur phasischen Dopamin-Freisetzung kommt. Bei ADHS-Patienten ist dieser Mechanismus gestört und trägt zu dem im Zentrum der Erkrankung stehenden dysfunktionalen Belohnungsverarbeitung bei.²¹

4.2.2 Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung

Der Haupteffekt des Kontrasts (2) *Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung* demonstriert, dass die BOLD-Antwort, und damit auch die Hirnaktivität in belohnungsassoziierten Regionen, während der Antizipation einer monetären Belohnung stärker ausfällt als bei der Antizipation einer verbalen Belohnung (siehe Tabelle 2). Dies deckt sich mit Ergebnissen der Studie von Kirsch und Kollegen⁷⁰, in der an 27 Probanden mit MID-Task ähnlichem ereignisbezogenen fMRT-Design, die Belohnungsantizipation auf verschiedene Stimuli untersucht wurde. Dabei kamen Kirsch und Kollegen zum Ergebnis, dass die Antizipation eines Geldgewinns im Vergleich zur Antizipation einer verbalen Belohnung stärkere Aktivierung in belohnungsassoziierten Hirnregionen wie SN, Thalamus, Striatum, orbitofrontale Gehirnregionen, Insula und anteriores Cingulum hervorruft. In diesem Zusammenhang wurde interpretiert, dass stark motivierende Anreize, wie die Erwartung eines Geldgewinns, zu einer höheren Aktivierung führen als geringere motivierende Anreize, wie die Erwartung einer verbalen Belohnung. Dies spiegelt wider, dass das Belohnungszentrum auf Motivation anspricht. Damit einhergehend reagierten die Probanden in der aufgezeigten Studie schneller auf den Stimulus eines Geldgewinns als auf den Stimulus einer verbalen Belohnung.⁷⁰ Kirsch und Kollegen zeigten im Kontrast *Antizipation Geldgewinn > Antizipation verbale Belohnung* signifikante BOLD-Aktivität in thalamischen, striatalen (Putamen beidseits sowie rechter Nucleus accumbens) und orbitofrontalen Hirnregionen.⁷⁰

Die stärkere BOLD-Aktivität während der Antizipation eines Geldgewinns in der durchgeführten Studie, zeigt vermutlich, dass das Ansprechen des Belohnungssystems von der Valenz des Stimulus abhängt, wobei Geld wohl

einen hoch motivierenden Stimulus repräsentiert.⁷⁰ Valenz steht im psychologischen Sinne für die Wertigkeit einer Belohnung. Neben monetären Stimuli können auch erotische oder soziale Stimuli, wie zum Beispiel die Reaktion von Müttern auf Neugeborene, Motivation beziehungsweise Belohnung darstellen. Motivationsprozesse sind hier von großer Bedeutung und im MID-Task nötig, um die Aufgabe erfolgreich zu lösen.^{65,71} Das aktivierte mesolimbische dopaminerge Netzwerk steht demnach in Verbindung mit motivationsabhängigem Verhalten.^{66,71}

Die Ergebnisse des Kontrasts (2) *Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung* veranschaulichen eine signifikante Aktivität des Putamens, der anterioren Insula, des Cerebellums, des Mittelhirns, des Thalamus, des Gyrus frontalis und des Gyrus cinguli (siehe Tabelle 2). Knutson und Kollegen beschrieben in einer ereignisbezogenen fMRT-Studie unter Anwendung des Kontrastes *Antizipation Gewinn > Antizipation kein Gewinn* unter anderem die BOLD-Aktivität des Nucleus Accumbens, anteriore Insula, Caudatus, linkes Putamen und anteriorer Thalamus.⁷⁴ Der Kontrast von Knutson und Kollegen kommt dem hier verwendeten Kontrast nahe und führt daher vermutlich zu überlappenden Ergebnissen. Jedoch decken diese sich letztendlich nicht komplett, da im Versuchsaufbau der vorliegenden Studie die Antizipation der Gewinnbedingung mit der Antizipation der Kontrollbedingung verglichen wird, in der es zu einer Belohnung in verbaler Form kommt.

4.3 Pharmaka versus Placebo

Die dokumentierten Ergebnisse des Intergruppenvergleichs Placebo versus Amisulprid im Kontrast (1) *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung* (siehe Tabelle 3) geben einen Hinweis darauf, dass die Aktivität des dopaminergen Belohnungssystems grundsätzlich durch Medikamente verändert werden kann, wenngleich sich nur wenige Voxel signifikant unterscheiden. Das rechte Putamen ließ sich als signifikante Hirnregion darstellen (Placebo > Amisulprid). Dieser Unterschied repräsentiert eine hemmende Wirkung Amisulprids auf belohnungsverarbeitende Hirnregionen im Vergleich zu Placebo. Passend dazu wurde von Abler und Kollegen⁴⁴ eine doppelblinde, pharmakologische fMRT-Studie durchgeführt, in der anhand eines

modulierten MID-Tasks belohnungsabhängige Gehirnaktivität gemessen wurde. Die gesunden Probanden erhielten hier einmalig 5mg Olanzapin, ein Dopamin-Antagonist, der durch hohe Affinität an dopaminergen D1-, D2- und D4-Rezeptoren seine antagonistische Wirkung entfaltet. Die Ergebnisse einer Intra-Subjekt-Analyse demonstrierten eine verminderte Aktivität in belohnungsverarbeitenden Hirnregionen unter Olanzapin im Vergleich zur Placebo-Messung. Es wurde gezeigt, dass Olanzapin das Belohnungssystem moduliert und die Anreize auf eine Belohnungserwartung dämpft.⁴⁴ Im Vergleich zu Amisulprid, das seine Wirkung selektiv an Dopaminrezeptoren entfaltet, wird Olanzapin als unreines Medikament oder MARTA (englisch: multi acting receptor targeted agent)⁷⁵ klassifiziert, also ein Medikament, das unspezifisch an verschiedenen Rezeptoren wirkt. Olanzapin hat sowohl Affinität für dopaminerge als auch für serotonerge, alpha-1-adrenerge und muskarinerge Rezeptoren.⁷⁶ Daher könnten die gemessenen Effekte unter Olanzapin auch nur durch Sedierung der Probanden entstanden sein. Dies führt zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der beiden Studien.

Das Antipsychotikum Haloperidol zum Beispiel ist Amisulprid in seiner Wirkung ähnlicher als Olanzapin, da es sich bei Haloperidol um einen hochpotenten und relativ selektiven Dopamin-D2-Antagonisten handelt, der auch in der Therapie von Psychosen Anwendung findet.⁷⁷ In einer fMRT-Studie zur Entscheidungsfindung in Abhängigkeit von monetärer Belohnung von Pleger und Kollegen⁷⁸, erhielten die Probanden entweder 2 mg Haloperidol, 100mg Levodopa oder Placebo. In einem somatosensorischen Entscheidungsfindungs-Task mussten die Probanden erhaltene elektrische Stimuli der rechten oder der linken Hand zuordnen. Korrekte Entscheidungen führten zu Geldgewinnen. In einer Zwischen-Subjekt-Analyse zeigten sich unter Haloperidol gedämpfte BOLD-Signale in den belohnungsabhängigen Hirnregionen ventrales Striatum und orbitofrontaler Kortex im Kontrast Belohnung versus keine Belohnung. Auf Verhaltensebene führte die Haloperidol-Administration zu einer verminderten Anzahl richtiger Zuordnungen der elektrischen Stimuli zur rechten oder linken Hand. Im Vergleich dazu wurde unter Levodopa sowohl auf Ebene der fMRT-Daten als auch auf Ebene der Verhaltensdaten ein gegenteiliger gesteigerter Effekt beobachtet.⁷⁸

Auch erotische Stimuli führen zu einer Antwort des Belohnungssystems.⁷⁹ In einer funktionellen MRT-Studie untersuchten Oei und Kollegen⁸⁰ die dopaminerge Modulation des Belohnungssystems in Abhängigkeit sexueller Stimuli. Die Probanden nahmen entweder 3 mg Haloperidol, 100 mg/25mg Levodopa/Carbidopa oder ein Placebo-Präparat ein. Folgend absolvierten sie einen Task, in dem für wenige Millisekunden sexuelle Stimuli und neutrale Bilder präsentiert wurden. Die Ergebnisse dokumentieren eine verminderte BOLD-Aktivität des Nucleus Accumbens und des dorsalen anterioren Cingulums während der Präsentation sexueller Stimuli unter Haloperidol. Levodopa führte im Gegensatz dazu zu einer gesteigerten Aktivität derselben Regionen.⁸⁰

Pessiglione und Kollegen untersuchten in einer placebokontrollierten, doppelblinden fMRT-Studie mit einem sogenannten Instrumental Learning Task belohnungsabhängiges Lernen unter 100/25mg L-DOPA/Benserazid oder 1 mg Haloperidol.⁴⁰ Die Probanden mussten nach einer initialen Lernphase unter drei verschiedenen Paaren von abstrakten Stimuli jeweils das gewinnbringendste Symbol auswählen, um ihren Gewinnkontostand zu verbessern. Die Auswahl eines der beiden Symbole in einem Paar resultierte dabei in einem Gewinn beziehungsweise Geldverlust, das andere Symbol ergab ein neutrales Resultat. Dabei war jedes Paar mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für Gewinn oder Verlust assoziiert. Durch Tastendruck wurde das obere Symbol auf dem Bildschirm, durch Auslassen des Tastendrucks das untere Symbol ausgewählt. Demnach wird dieser Ablauf auch als Go-No go Modus bezeichnet. Pessiglione und Kollegen konnten in einem Zwischen-Subjekt-Vergleich unter L-DOPA eine signifikant höhere striatale und insulare BOLD-Aktivität relativ zu Haloperidol in einer Gewinnbedingung messen. In der Verlustbedingung ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.⁴⁰ Das Missverhältnis der Resultate der Gewinn- und Verlustbedingung interpretierten Pessiglione und Kollegen im Rahmen der Annahme, dass die striatale dopaminerge Neurotransmission vor allem eine ausgeprägte Rolle bei belohnungsabhängigem Lernen spiele.⁴⁰ In diesem Zusammenhang muss auch auf den verwendeten milden Schwellenwert ($p < 0,05$) für signifikante Ergebnisse hingewiesen werden, der zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit dieser Arbeit führt.

Dass belohnungsassoziierte Hirnregionen durch Amisulprid generell moduliert werden können, wurde in mehreren Experimenten gezeigt.^{13,81–83} Zu den Funktionen des präfrontalen Kortex gehören unter anderem das Kurzzeitgedächtnis, die emotionale Bewertung und die Integration von Sinneseindrücken sowie eine daraus resultierende Handlungsplanung, die durch eine negative oder positive Erwartungshaltung bewertet wird.⁸⁴ Eine für die Belohnungsverarbeitung wichtige Struktur innerhalb der präfrontalen Rinde, stellt der orbitofrontale Kortex dar, der die Relevanz einer Belohnung einschätzt.⁸⁵ Kahnt und Kollegen führten eine placebokontrollierte, doppelblinde fMRT-Studie durch, um den Einfluss der D2-Rezeptor-Blockade anhand Amisulprid auf die kognitive Funktion des präfrontalen Kortex in einem sogenannten Simple Reward Prediction Task zu untersuchen.⁸¹ Im genannten Task mussten die Probanden anhand vier verschiedener visueller Stimuli über Knopfdruck entscheiden, ob dieser mit Belohnung assoziiert ist oder nicht. Die Probanden erhielten eine einmalige orale Dosis von 400mg Amisulprid oder Placebo. Wie zuvor von Kahnt und Kollegen postuliert, konnte in den Ergebnissen der Studie dargestellt werden, dass die D2-Rezeptor-Blockade im Vergleich zu Placebo Belohnungssignale im orbitofrontalen Kortex fördert und dadurch die Unterscheidung zwischen Belohnung und keiner Belohnung verbessert wird.⁸¹

In einer placebokontrollierten, doppelblinden Studie von Jocham und Kollegen⁸² wurde anhand eines fMRT-Paradigmas verstärkendes Lernen und Entscheidung zwischen Belohnungen untersucht. Die Probanden erhielten einmalig 200 mg Amisulprid peroral. Der sogenannte Reinforcement Learning and Choice Task begann mit einer Lernphase, in der sich die Probanden bei der Präsentation von Symbolpaaren via Tastendruck für das Symbol mit der größeren Belohnungswahrscheinlichkeit entscheiden sollten. Über eine anschließende Rückmeldung durch Smilies konnte die Valenz der Symbole erlernt werden. Daran schloss sich eine Transferphase an, in der die Probanden den gleichen Task, im Vergleich zur Lernphase jedoch ohne Rückmeldung über die getroffene Entscheidung, absolvierten. Dadurch sollte weiteres Lernen in der Transferphase vermieden werden. Die Ergebnisse der Studie veranschaulichen unter Amisulprid eine gesteigerte Fähigkeit die größere von zwei hohen Belohnungen auszuwählen. Bei der Entscheidungsfähigkeit zwischen zwei geringen

Belohnungen konnte kein Effekt durch Amisulprid gezeigt werden. Außerdem ließ sich unter Amisulprid eine gesteigerte Aktivität im Striatum und im ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC) darstellen. In der Lernphase kodierte eine hohe Striatum-Aktivität für Belohnungs-Vorhersagefehler, in der Transferphase repräsentierte die Aktivität des vmPFC den erlernten Wert der Entscheidungsoptionen. Die Aktivität in beiden genannten Hirnregionen war unter Amisulprid im Vergleich zu Placebo erhöht. Die Resultate demonstrieren, dass durch dopaminerge Neuromodulation die Aktivität im Striatum bei verstärkendem Lernen gesteigert werden kann und, dass die belohnungsabhängige Entscheidungsfindung im präfrontalen Kortex dadurch verbessert wird.⁸² Die beschriebenen Ergebnisse widersprechen einerseits dem Dopamin-Antagonismus Amisulprids, aufgrund dessen eher eine gedämpfte Aktivität belohnungsabhängiger Hirnregionen zu erwarten wäre. Andererseits könnten die Ergebnisse durch die dosisabhängige agonistische Wirkung Amisulprids zustande gekommen sein. Im Gegensatz dazu hat eine einmalige perorale Dosis von 200 mg in der vorliegenden Arbeit antagonistische Effekte gezeigt.

In einer weiteren Studie von Jocham und Kollegen⁸³ wurde in einem sogenannten Instrumental Learning Task anhand funktioneller MRT-Datensätze und einmaliger oraler Amisulprid-Administration mit einer Dosis von 400mg die Modulation des verstärkenden Lernens erforscht. In einem placebokontrollierten, doppelblinden Studiendesign absolvierten die Probanden ein Paradigma mit Belohnung und Bestrafung. Nach Präsentation eines abstrakten Symbols über den Bildschirm mussten sich die Probanden per Tastendruck für die Annahme oder Ablehnung des Symbols entscheiden. Eine Rückmeldung über die Entscheidung erfolgte in Form eines positiven oder negativen Smilies. Ziel war es zu lernen belohnende Symbole (Gewinn + 0,1 €) anzunehmen und bestrafende Symbole (Verlust – 0,1€) abzulehnen. Die Einnahme des D2-Antagonisten Amisulprid verschlechterte sowohl das belohnende als auch das vermeidende Lernen. Diese Beobachtung ging mit verminderten Vorhersagefehlersignalen im Striatum einher. Demgemäß spielt die Modulation von D2-Rezeptoren sowohl eine Rolle bei positivem als auch bei negativem Lernen.⁸³

Wider Erwarten konnte bei der Auswertung des Kontrasts (2) *Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung* im Vergleich Amisulprid versus Placebo keine signifikanten Unterschiede in der BOLD-Aktivierung festgestellt werden. Die Effektstärke von D2-Rezeptor-Antagonisten auf die Modifikation der Belohnungsverarbeitung, hängt von verschiedenen Faktoren ab: Einerseits die Variabilität von Genen, die für Dopamin-Transporter und -Rezeptoren kodieren und dadurch die dopaminergen Signale beeinflussen.⁸⁶ Zum anderen spielt auch die Dosis des Medikaments und der Einfluss prä- und postsynaptischer (D2-R) Signalwege eine Rolle.¹³ In geringen Dosen verbessert Amisulprid die dopaminerge Neurotransmission durch Hemmung präsynaptischer D2- und D3-Autorezeptoren, erst in hohen Dosen wird die dopaminerge Transmission durch Blockade postsynaptischer D2- und D3-Rezeptoren gehemmt.⁴⁸ Die dosisabhängige Wirkung auf dopaminerge D2- und D3-Rezeptoren zeigt sich am Beispiel der Schizophrenie sowohl in der Besserung von Negativ-Symptomatik bei geringer Dosierung (50-300 mg/Tag), als auch in der Besserung von Positiv-Symptomatik bei hoher Dosierung (400-800 mg/Tag).⁴⁷ In der durchgeführten Studie wurde einmalig 200 mg Amisulprid verabreicht. Vermutlich liegt diese gewählte Dosierung gerade in einem Grenzbereich, der einerseits die wenigen signifikanten Voxel im Kontrast (1) *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung* (siehe Tabelle 3), aber auch den nicht vorhandenen Unterschied im Kontrast (2) *Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung* zwischen Placebo und Amisulprid erklären könnte. In zukünftigen Studien könnte die Untersuchung der Belohnungsverarbeitung mit höheren Amisulprid-Dosen wiederholt werden.

Auch erotische Reize können das Belohnungssystem stimulieren.⁸⁷ In einer placebokontrollierten, doppelblinden fMRT-Studie wurden den Probanden nach subchronischer Administration von Amisulprid (200mg täglich, über sieben Tage) im Magnetresonanztomographen erotische und neutrale Videoclips im Blockdesign präsentiert. Graf und Kollegen erwarteten unter Amisulprid eine gedämpfte dopaminerge Aktivität während der präsentierten erotischen Stimuli. Entgegen der Annahme konnte in einer Intra-Subjekt-Analyse kein Unterschied im Vergleich zu Placebo dargestellt werden.⁸⁷

Unabhängig von den Unterschieden in der experimentellen Durchführung der aufgezählten Studien zur Belohnungsverarbeitung, hängt nach aktuellem Stand die agonistische oder antagonistische Wirkung auf das Belohnungssystem durch Dopamin-D2-Antagonisten von diversen Hintergründen ab. Einerseits spielt die Dosierung des Medikaments eine Rolle, andererseits auch der präsynaptische beziehungsweise postsynaptische Effekt und die individuellen Differenzen in dopaminregulierenden Genen wie Dopamin-Rezeptoren oder Transportern.^{13,86}

Unter Levodopa-Gabe ließen sich keine signifikanten Unterschiede der BOLD-Aktivität im Vergleich zu Placebo darstellen. Dies gilt sowohl für die Analyse des Kontrasts (1) *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung*, als auch für den Kontrast (2) *Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung*. Dies spiegelte sich auch in den Ergebnissen der Verhaltensdaten wider. Die Reaktionszeiten unter Levodopa und Placebo unterschieden sich nicht signifikant voneinander. In einer Arbeit von Wittmann und D'Esposito konnte unter Verabreichung von 100mg Levodopa bei der Untersuchung von 28 gesunden Probanden ebenfalls kein Effekt auf die Belohnungsverarbeitung dargestellt werden.^{13,42} Dass das dopaminerge Belohnungssystem durch Levodopa⁴⁰ bzw. Dopaminagonisten⁴¹ praktisch moduliert werden kann, konnte in der Vergangenheit jedoch bereits gezeigt werden. Einen Erklärungsansatz für ausbleibende dopaminerge Effekte könnte eine zu geringe Dopamin-Konzentration im Gehirn bieten, die wiederum verschiedenen Ursachen unterliegen kann. Einerseits ist eine hohe Plasmaeiweißbindung⁴³, andererseits eine zu geringe Dosierung des Medikaments zu nennen. Die über Nahrungsmittel aufgenommenen Eiweiße konkurrieren im Darm und im Gehirn um die gleichen Transportwege.⁴³ Mahlzeiten mit hohem Proteinanteil vor den Scans verringern vermutlich die Aufnahme und letztendlich die zentrale Dopaminkonzentration. Eine genauere Auswertung dieser Vermutung hätte durch eine Bestimmung der Levodopa-Plasmakonzentration vor dem Scannen in Kombination mit standardisierten Vorschriften zur Nahrungsaufnahme für die Probanden erfolgen können.

Nun stellt sich die Frage, ob die hier verwendete Dosierung von 100mg/25mg L-DOPA/Carbidopa als zu gering anzusehen ist. Wittman und D'Esposito untersuchten in einer fMRT-Studie im Blockdesign Probanden unter Administration von 100mg L-DOPA mit 10mg Carbidopa während abwechselnden Blöcken eines Belohnungs- und Bestrafungs-Tasks. Für die Belohnungsverarbeitung konnte in einem Zwischen-Subjekt-Vergleich kein Levodopa-Effekt bezogen auf Placebo festgestellt werden. Eventuell ist diese Abweichung im Ergebnis von früheren Studien durch das angewendete Block-Design⁴², und weniger durch die Dosierung bedingt.

Dass die eingesetzte Dosierung (100mg/25mg L-DOPA/Carbidopa) der vorliegenden Studie als zu gering anzusehen ist, ist zu bezweifeln, da Studien mit ähnlicher Dosierung signifikante Effekte berichten. Pessiglione und Kollegen zum Beispiel untersuchten in einer placebokontrollierten, doppelblinden fMRT-Studie (siehe oben) mit einem sogenannten Instrumental Learning Task belohnungsabhängiges Lernen anhand einer Dosierung von 100/25mg L-DOPA/Benserazid.⁴⁰ In einem Zwischen-Subjekt-Vergleich konnten sie unter L-DOPA eine signifikant höhere striatale und insulare BOLD-Aktivität relativ zu Haloperidol in einer Gewinnbedingung messen.

Ye und Kollegen⁴¹ untersuchten in einem placebokontrollierten, doppelblinden pharmakologischen fMRT-Design mit einer Stichprobengröße von 16 Probanden die Belohnungsverarbeitung in einem MID-Task.⁴¹ Die Analyse erfolgte als Intra-Subjekt-Vergleich. Die Probanden erhielten 0,5 mg Pramipexol, ein Dopaminagonist am D2- und D3- Rezeptor⁸⁸, der die BOLD-Aktivität im Nucleus Accumbens während Belohnungsantizipation in einer Gewinnbedingung im Vergleich zu Placebo signifikant steigerte.⁴¹ Zusammenfassend war der pharmakologische Effekt eher gering einzuschätzen, da eine relativ liberale Schwelle für signifikante Werte ($p < 0,01$) angewendet wurde.

In einem Go-No go-Task von Guitart-Massip und Kollegen⁸⁹ wurden Belohnung und Bestrafung in einem placebokontrollierten, doppelblinden fMRT-Studiendesign untersucht. Die Analyse erfolgte als Zwischen-Subjekt-Vergleich. Die Studienteilnehmer erhielten 150mg/37,5 mg Levodopa/Benserazid, was zu einer schnelleren Reaktionszeit und signifikanter Steigerung der BOLD-Antwort

im dorsalen sowie ventralen Striatum und der Substantia Nigra und der Area ventralis tegmentalis führte.⁸⁹

Die durchgeführte und die aufgezählten Studien unterscheiden sich hauptsächlich in der Datenanalyse. Während viele der zitierten Studien einen Zwischen-Subjekt-Vergleich berechnen, wurde in der vorliegenden Studie aufgrund des Cross-Over-Studiendesigns ein Intrasubjekt-Vergleich vorgenommen. Bei vergleichbaren α -, β -Werten und vergleichbarer Effektgröße sind für einen Gruppenvergleich gegenüber dem durchgeführten Cross-Over-Design sechsmal so viele Teilnehmer nötig, um denselben Effekt zu erzielen (α 0,05; Power 95%; Effektgröße 0,25). Das gewählte Cross-Over-Design hat den Vorteil, dass es gerade einmal ein Sechstel der Probanden erfordert.

Ein weiterer Unterschied besteht im Design des fMRT-Paradigmas. In der vorliegenden Studie wurde im MID-Task ein so genanntes schnelles ereignisbezogenes Paradigma⁹⁰ mit unerwarteten Booster-Gewinnen eingesetzt, um die Aktivität des Belohnungssystems zusätzlich zu steigern.^{51,57} Durch die Konstruktion des verwendeten Paradigmas wird das Belohnungssystem im Haupteffekt (siehe Kapitel 3.3.1 Ergebnisse Haupteffekte) bereits stark aktiviert, sodass die Administration von Medikamenten im Vergleich dazu möglicherweise keinen signifikant gesteigerten oder gehemmten Effekt zeigen konnte. Plichta und Kollegen konnten in einem Methodenartikel zwar berichten, dass ein MID ähnlicher Task zur zuverlässigen und robusten Aktivierung des Striatum führt⁵³, jedoch beweist diese Beobachtung nicht, dass das Paradigma geeignet ist, flexibel und dynamisch eine Änderung unter Administration von Medikamenten zu detektieren. Vermutlich misst das verwendete Paradigma zuverlässig die Aktivierung des Striatums im Haupteffekt, aber nicht die Aktivitätsänderung unter der Administration von Levodopa. Möglicherweise liegt eine zuvor postulierte Aktivitätssteigerung durch L-DOPA außerhalb des Messbereichs, da durch die unerwarteten Booster-Gewinne im Haupteffekt bereits eine maximal messbare Aktivierung belohnungsabhängiger Hirnregionen erfolgt ist. Hierbei handelt es sich eventuell um einen statistischen Deckeneffekt, der durch eine Überschreitung des Messbereichs entsteht. Um dieser Vermutung nachzugehen, müsste ein fMRT-Paradigma ohne Booster-Gewinne konstruiert werden, sodass

dadurch keine primäre und starke Aktivierung des Belohnungssystems im Haupteffekt erfolgt und demzufolge die Detektion des modulierten dopaminergen Systems überhaupt erfolgen kann.

4.4 Einschränkungen der Studie

Der MID-Task ist kognitiv wenig anspruchsvoll, einfach zu verstehen und ohne komplizierte Spielregeln zu erlernen gut durchführbar. Als solches umgeht er kognitive Störfaktoren, die die Belohnungsverarbeitung beeinflussen können.^{71,91} Während eines einzelnen MID-Tasks, aber auch innerhalb der drei Messungen können Lerneffekte die Evaluation des Tasks eventuell beeinflussen, was zu unterschiedlichen BOLD-Antworten führen könnte. Probanden, die beispielsweise noch lernen wie der MID-Task funktioniert, würden somit mehr neuronale Aktivität während der Feedback-Phase, als während der Antizipationsphase aufweisen.^{71,91} Probanden die den Task bereits verstanden haben und bei Antizipation somit bereits eine gewisse Entlohnung erwarten, würden mehr neuronale Aktivität während der Antizipation zeigen. Um diesen Störfaktor des Lerneffektes zu beseitigen, erhielten alle Probanden vor den fMRT-Messungen eine Einweisung zum Ablauf des MID-Tasks. Inwiefern der Lerneffekt bei Messwiederholungen einen signifikanten Unterschied zwischen Pharmaka und Placebo überlagert oder beeinflusst, kann im Rahmen dieser Studie nicht geklärt werden. Trotz dieser Nachteile handelt es sich beim angewendeten MID-Task um ein nützliches Paradigma, das erlaubt, die verschiedenen Anteile der Belohnungsverarbeitung zu untersuchen.⁹²

Durch die Rekrutierungsmaßnahmen an der Johann Wolfgang Goethe-Universität waren die Probanden relativ jung (M = 22,81 Jahre; SD = 2,71). Es konnte bereits demonstriert werden, dass sich das dopaminerge Belohnungssystem im gesunden Alterungsprozess verändert und dadurch Unterschiede in der Belohnungsverarbeitung im Vergleich zu jungen Erwachsenen deutlich werden.⁹³ Dreher und Kollegen analysierten in einem kombinierten Experiment aus PET und ereignisbezogenem fMRT, dass bei älteren Menschen (M = 66 Jahre) sowohl bei Belohnungsantizipation, als auch bei Entlohnung unterschiedliche neuronale Hirnregionen im Vergleich zu jungen Erwachsenen (M = 25 Jahre) aktiviert wurden.⁹³

4.5 Fazit

In der vorliegenden Studie wurde funktionelle Magnetresonanztomographie mit einer pharmakologischen Provokation anhand des D2-, D3-Antagonisten Amisulprid und des Dopaminagonisten L-DOPA kombiniert, um darunter die Modulation des dopaminergen Systems zu testen. Es konnte dargestellt werden, dass die Administration von Amisulprid die Aktivität belohnungsassoziierter Hirnregionen dämpft. Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien führte die Gabe von Levodopa zu keinem messbaren Effekt auf das Belohnungssystem. Eine Stärke der vorliegenden Studie stellt das randomisiert kontrollierte doppelblinde Studiendesign dar, das unter experimentellen Studien als Goldstandard betrachtet wird und einen hohen Evidenzgrad besitzt.⁹⁴ Durch das angewandte Cross-over-Design ist von einer hohen statistischen Power auszugehen.⁹⁵ Es wurden 45 Probanden in die Studie eingeschlossen, was laut Thirion und Kollegen einer ausreichenden Anzahl an Testpersonen entspricht.⁹⁶ Sie fanden heraus, dass eine funktionelle Neuroimaging-Studie für gute statistische Ergebnisse mindestens 20 Probanden einschließen muss.⁹⁶ Der Anteil der Geschlechter innerhalb der Probandengruppe war ausgeglichen.

Der Rückblick auf diverse Studien zum Thema Modulation des dopaminergen Belohnungssystems verdeutlicht, dass sich die gezeigte Modulation des dopaminergen Belohnungssystems durch den Dopaminantagonisten Amisulprid in der durchgeführten Studie mit den Ergebnissen vorheriger Studien überlappt. Im Gegensatz dazu führte die Gabe von Levodopa zu keinem messbaren Effekt auf das Belohnungssystem. In der Analyse der Haupteffekte ließ sich die postulierte Aktivität belohnungsabhängiger Strukturen wie Putamen, anteriore Insula und Thalamus im Monetary Incentive Delay Task reproduzieren. Die dargestellten Ergebnisse der vorliegenden Studie bieten eine Basis, die veränderte Regulation dopaminergischer Neurotransmission im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen besser zu beurteilen und weiter zu erforschen. Um ADHS mit seinen Komorbiditäten umfänglicher zu erfassen, ist es unvermeidbar, den Pathomechanismus der Dysregulation dopaminergischer Neurotransmission, mit der daraus folgenden veränderten Belohnungsverarbeitung, in zukünftigen Studien noch genauer zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsche Zusammenfassung

Dopaminerge Neurone sind vor allem im Mittelhirn lokalisiert und modulieren die Funktion der Basalganglien, welche eine wichtige Rolle bei motorischem, kognitivem und emotionalem Verhalten spielen. Eine Dysregulation dopaminerger Neurotransmission, speziell die veränderte Belohnungsverarbeitung, spielt eine zentrale Rolle in der Ätiopathogenese der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS), die im Erwachsenenalter häufig durch Komorbiditäten wie affektive Störungen, Angststörungen, Substanzgebrauch-Störungen, Persönlichkeitsstörungen oder Adipositas geprägt ist. Im Rahmen einer Teilstudie eines multizentrischen europäischen Projekts, CoCA (englisch: Comorbid Conditions in ADHD) genannt, soll die Modulation des dopaminergen Belohnungssystems bei gesunden Probanden durch einen pharmakologischen Provokationstest geprüft werden. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT) stellt hierbei ein nützliches bildgebendes Verfahren dar, das nicht-invasiv und bei hoher örtlicher Auflösung Veränderungen des sogenannten BOLD-Signals (englisch: blood oxygen level dependent) misst.

Die vorliegende Arbeit untersucht, inwiefern das dopaminerge Belohnungssystem durch einen pharmakologischen Provokationstest mit einem Dopaminagonisten sowie einem Dopaminantagonisten im Vergleich zu Placebo zu modulieren ist. Dazu wurde die BOLD-Antwort mittels funktionellem MRT während eines Gewinnspiels (Monetary Incentive Delay Tasks) mit unbegriffener Antizipations- und Feedback-Phase erforscht. Es wurde zuvor postuliert, dass sich die Aktivität belohnungsabhängiger Strukturen (wie ventrales Striatum, Putamen, Caudatus, anteriore Insula und medialer präfrontaler Kortex) während des Monetary Incentive Delay Tasks in einem pharmakologisch neutralen Haupteffekt reproduzieren lässt. Außerdem wurde ein Unterschied im Aktivitätsniveau des Belohnungssystems unter Pharmaka-Administration versus Placebo erwartet, sodass unter Amisulprid eine Dämpfung, und unter Levodopa eine Aktivitätssteigerung dessen darstellbar werden sollte.

Ein kontrolliert randomisiertes, doppelblindes Cross-over-Studiendesign, umfasste 45 gesunde Probanden, die durchschnittlich circa 23 Jahre alt (SD = 2,71 Jahre) waren. Die Studienteilnehmer absolvierten einen pharmakologischen Provokationstest mit Levodopa (100mg/ 25mg Carbidopa), Amisulprid (200mg) und Placebo sowie anschließender fMRT-Messung in einem 3 Tesla Scanner in randomisierter Reihenfolge. Die Analyse der fMRT-Daten erfolgte anhand von zwei primär definierten Kontrasten: *Antizipation Gewinnbedingung > Feedback Gewinnbedingung* und *Antizipation Gewinnbedingung > Antizipation Kontrollbedingung* zur Untersuchung von Belohnungserwartung und Feedback mittels der gemessenen BOLD-Antworten. Das verwendete Gewinnspiel-Paradigma, Monetary Incentive Delay Task genannt, erlaubt hierbei eine Beobachtung verschiedener Anteile der Belohnungsverarbeitung.

Im Haupteffekt der beiden Kontraste konnte eine signifikante BOLD-Aktivität in belohnungsabhängigen Gehirnregionen wie Putamen, anteriore Insula und Thalamus dargestellt werden. Unter Amisulprid-Administration konnte ein signifikanter dämpfender Effekt im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Für Levodopa ergab sich wider Erwarten jedoch kein signifikanter Unterschied im Aktivitätsniveau des Belohnungssystems.

Die vorhandenen Ergebnisse der durchgeführten Studie bieten eine Basis, die veränderte Regulation dopaminerger Neurotransmission im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen besser zu beurteilen und weiter zu erforschen. Um ADHS mit seinen Komorbiditäten umfänglicher zu erfassen, ist es unvermeidbar, den Pathomechanismus der Dysregulation dopaminerger Neurotransmission, mit der daraus folgenden veränderten Belohnungsverarbeitung, in zukünftigen Studien genauer zu untersuchen.

5.2 Englische Zusammenfassung

Dopaminergic neurons are mainly located in the midbrain and modulate the function of the basal ganglia, which play an important role in motor function, and in cognitive and emotional behavior. Dysregulation of dopaminergic neurotransmission, specifically altered reward processing, plays a central role in the etiopathogenesis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), which is often characterized by comorbidities such as mood disorders, anxiety disorders, substance use disorders, personality disorders or obesity in adulthood. A sub-study of a multicentre European project called CoCA (Comorbid Conditions in ADHD) aims to test the modulation of the dopaminergic reward system in healthy volunteers by a pharmacological challenge test. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a useful imaging technique that measures changes in the so-called BOLD signal (blood oxygen level dependent) in a non-invasive manner and at high local resolution.

The present study investigates how the dopaminergic reward system can be modulated by a pharmacological provocation test with a dopamine agonist and a dopamine antagonist compared to placebo. The experiment explored the BOLD response using functional MRI during a monetary incentive delay task with an anticipation and feedback phase included. It was postulated that the activity of reward-dependent structures (such as ventral striatum, putamen, caudate, anterior insula and medial prefrontal cortex) can be reproduced during the monetary incentive delay task in the placebo effect. Furthermore, a difference in the activity level of the reward system under drug administration versus placebo was expected, so that amisulpride reduces, and levodopa enhances its activity.

A randomized controlled double-blind cross-over study design included 45 healthy volunteers with an average age of 23 years (SD = 2.71 years). Participants had to pass a pharmacological provocation test with levodopa (100mg/ 25mg carbidopa), amisulpride (200mg) and placebo in a randomized order, followed by the fMRI measurement in a 3 Tesla scanner. The analysis of the fMRI data was based on two primary defined contrasts: *monetary reward anticipation > monetary reward feedback* and *monetary reward anticipation > verbal reward anticipation* to investigate reward anticipation and feedback using

the BOLD responses. The reward paradigm called Monetary Incentive Delay Task investigates different parts of reward processing.

The placebo effect of the two contrasts demonstrated expected significant BOLD activity in reward-dependent brain regions such as putamen, anterior insula and thalamus. Amisulpride administration led to a significant suppression compared to placebo. For levodopa, however, there was no significant difference in the level of activity in reward dependent regions, which is not in line with the primary expectations.

The present results of the study can help to better assess and further investigate the altered regulation of dopaminergic neurotransmission in psychiatric disorders. In order to capture ADHD more fully with its comorbidities, it is inevitable to further investigate the pathomechanism of dopaminergic neurotransmission dysregulation, with consequent altered reward processing, in future studies.

6 Literaturverzeichnis

1. Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24(1):125–132. doi:10.1016/S0149-7634(99)00063-9
2. Choi EJ, Xia Z, Villacres EC, Storm DR. The regulatory diversity of the mammalian adenylyl cyclases. *Curr Opin Cell Biol.* 1993;5(2):269–273. doi:10.1016/0955-0674(93)90115-7
3. Jackson DM, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: Molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacol Ther.* 1994;64(2):291–370. doi:10.1016/0163-7258(94)90041-8
4. Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M, Pöppel E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med.* 2010;3:24. doi:10.1186/1755-7682-3-24
5. Taber KH, Black DN, Porrino LJ, Hurley RA. Neuroanatomy of Dopamine: Reward and Addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(1):1–4. doi:10.1176/appi.neuropsych.24.1.1
6. Utter AA, Basso MA. The basal ganglia: An overview of circuits and function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):333–342. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.11.003
7. Sutton RS, Barto AG. *Reinforcement learning: an introduction.* Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2000.
8. Bodenmann G, Schaer M. Operante Konditionierung. *Sprache · Stimme · Gehör.* 2006;30(1):8–13. doi:10.1055/s-2006-931525
9. Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci.* 1993;13(3):900–913. doi:10.1523/JNEUROSCI.13-03-00900.1993

10. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science* (80-). 1997;275(5306):1593–1599. doi:10.1126/SCIENCE.275.5306.1593
11. Hollerman JR, Schultz W. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci*. 1998;1(4):304–309. doi:10.1038/1124
12. Schultz W. Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiol Rev*. 2015;95(3):853–951. doi:10.1152/physrev.00023.2014
13. Martins D, Mehta MA, Prata D. The “highs and lows” of the human brain on dopaminergics: Evidence from neuropharmacology. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:351–371. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.06.003
14. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: ‘liking’, ‘wanting’, and learning. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(1):65–73. doi:10.1016/J.COPH.2008.12.014
15. Schott BH, Minuzzi L, Krebs RM, u. a. Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *J Neurosci*. 2008;28(52):14311–14319. doi:10.1523/JNEUROSCI.2058-08.2008
16. Dubol M, Trichard C, Leroy C, u. a. Dopamine Transporter and Reward Anticipation in a Dimensional Perspective: A Multimodal Brain Imaging Study. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(4):820–827. doi:10.1038/npp.2017.183
17. Schwarz K, Moessnang C, Schweiger JI, u. a. Transdiagnostic Prediction of Affective, Cognitive, and Social Function Through Brain Reward Anticipation in Schizophrenia, Bipolar Disorder, Major Depression, and Autism Spectrum Diagnoses. *Schizophr Bull*. September 2019. doi:10.1093/schbul/sbz075
18. Toda M, Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: Making

- sense of it all. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(4):329–336. doi:10.1007/s11920-007-0041-7
19. Ziauddeen H, Murray GK. The relevance of reward pathways for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23(2):91–96. doi:10.1097/YCO.0b013e328336661b
 20. Whitton AE, Treadway MT, Pizzagalli DA. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2015;28(1):7–12. doi:10.1097/YCO.000000000000122
 21. del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;69(12):e145–e157. doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.036
 22. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5 / American Psychiatric Association.* Washington, DC; 2013.
 23. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):942–948. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.942
 24. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros Á, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;194(3):204–211. doi:10.1192/bjp.bp.107.048827
 25. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol.* 2002;111(2):279–289. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12003449>. Zugegriffen Juli 24, 2019.
 26. Rasmussen P, Gillberg C. Natural Outcome of ADHD With Developmental Coordination Disorder at Age 22 Years: A Controlled, Longitudinal, Community-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.*

2000;39(11):1424–1431. doi:10.1097/00004583-200011000-00017

27. Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric Status of Hyperactives as Adults: A Controlled Prospective 15-Year Follow-up of 63 Hyperactive Children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1985;24(2):211–220. doi:10.1016/S0002-7138(09)60450-7
28. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, et al. Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry*. 2009;65(1):46–54. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2008.10.005
29. Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, et al. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(6):309–317. doi:10.1007/s00406-007-0722-6
30. Cortese S, Moreira-Maia CR, St. Fleur D, Morcillo-Peñalver C, Rohde LA, Faraone S V. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(1):34–43. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15020266
31. Luman M, Tripp G, Scheres A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: A review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(5):744–754. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.11.021
32. Tripp G, Wickens JR. Research Review: Dopamine transfer deficit: a neurobiological theory of altered reinforcement mechanisms in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49(7):691–704. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01851.x
33. Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX. Ventral Striatal Hyporesponsiveness During Reward Anticipation in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. 2007. doi:10.1016/j.biopsych.2006.04.042

34. Ströhle A, Stoy M, Wrase J, u. a. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage*. 2008. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.09.044
35. Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, u. a. Neural Hyporesponsiveness and Hyperresponsiveness During Immediate and Delayed Reward Processing in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;65(1):7–14. doi:10.1016/j.biopsych.2008.07.008
36. Stöcker T, Shah NJ. Grundlagen der MR-Bildgebung. In: *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013:61–78.
37. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci*. 1990;87(24):9868–9872. doi:10.1073/pnas.87.24.9868
38. Thiel CM, Fink GR. Neuropharmakologische funktionelle Bildgebung. In: *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013:191–201.
39. Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D. fMRI Visualization of Brain Activity during a Monetary Incentive Delay Task. *Neuroimage*. 2000;12(1):20–27. doi:10.1006/NIMG.2000.0593
40. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*. 2006;442(7106):1042–1045. doi:10.1038/nature05051
41. Ye Z, Hammer A, Camara E, Münte TF. Pramipexole modulates the neural network of reward anticipation. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(5):800–811. doi:10.1002/hbm.21067
42. Wittmann BC, D'Esposito M. Levodopa administration modulates striatal processing of punishment-associated items in healthy participants. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(1):135–144. doi:10.1007/s00213-

43. Mutschler E. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie. In: 10.Auflage. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.; 2013.
44. Abler B, Erk S, Walter H. Human reward system activation is modulated by a single dose of olanzapine in healthy subjects in an event-related, double-blind, placebo-controlled fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191(3):823–833. doi:10.1007/s00213-006-0690-y
45. Sokoloff P, Andrieux M, Besançon R, u. a. Pharmacology of human dopamine D3 receptor expressed in a mammalian cell line: comparison with D2 receptor. *Eur J Pharmacol Mol Pharmacol*. 1992;225(4):331–337. doi:10.1016/0922-4106(92)90107-7
46. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, u. a. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;280(1):83–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996185>. Zugegriffen April 8, 2019.
47. Rosenzweig P, Canal M, Patat A, Bergougnan L, Zieleniuk I, Bianchetti G. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2002;17:1–13. doi:10.1002/hup.320
48. Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;280(1):73–82.
49. Wandschneider B, Koepp MJ. PharmacofMRI: Determining the functional anatomy of the effects of medication. *NeuroImage Clin*. 2016;12:691–697. doi:10.1016/j.nicl.2016.10.002

50. Cools R, D'Esposito M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e113-25. doi:10.1016/j.biopsych.2011.03.028
51. Plichta MM, Wolf I, Hohmann S, u. a. Simultaneous EEG and fMRI reveals a causally connected subcortical-cortical network during reward anticipation. *J Neurosci*. 2013;33(36):14526–14533. doi:10.1523/JNEUROSCI.0631-13.2013
52. Boecker R, Holz NE, Buchmann AF, u. a. Impact of early life adversity on reward processing in young adults: EEG-fMRI results from a prospective study over 25 years. *PLoS One*. 2014;9(8). doi:10.1371/journal.pone.0104185
53. Plichta MM, Schwarz AJ, Grimm O, u. a. Test-retest reliability of evoked BOLD signals from a cognitive-emotive fMRI test battery. *Neuroimage*. 2012;60(3):1746–1758. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.129
54. Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: A meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:125–134. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.07.012
55. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013;310(20):2191. doi:10.1001/jama.2013.281053
56. Studien-ID: DRKS00011209. Deutsches Register klinischer Studien. https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00011209.
57. Riba J, Krämer UM, Heldmann M, Richter S, Münte TF. Dopamine Agonist Increases Risk Taking but Blunts Reward-Related Brain Activity. Baune B, Hrsg. *PLoS One*. 2008;3(6):e2479. doi:10.1371/journal.pone.0002479
58. Olanow CW, Schapira AHV, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2000;23:S117–

S126. doi:10.1016/S1471-1931(00)00030-6

59. Aktories K FW. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 11.Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013.
60. IBM SPSS - Statistical Package for Social Sciences. <https://www.ibm.com/products/spss-statistics>.
61. SPM12. <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>.
62. Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*. 2012;59(3):2142–2154. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.10.018
63. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. G. Thieme; 1988.
64. Wohlschläger A, Kellermann T. Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In: *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013:151–171.
65. Pfabigan DM, Seidel E-M, Sladky R, u. a. P300 amplitude variation is related to ventral striatum BOLD response during gain and loss anticipation: An EEG and fMRI experiment. *Neuroimage*. 2014;96:12–21. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.03.077
66. Salamone JD, Correa M. The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron*. 2012;76(3):470–485. doi:10.1016/j.neuron.2012.10.021
67. Stark R, Bauer E, Merz CJ, u. a. ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. *Neuropsychologia*. 2011;49(3):426–434. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.012
68. Liu X, Hairston J, Schrier M, Fan J. Common and distinct networks

- underlying reward valence and processing stages: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(5):1219–1236. doi:10.1016/J.NEUBIOREV.2010.12.012
69. Haber SN, Knutson B. The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):4–26. doi:10.1038/npp.2009.129
70. Kirsch P, Schienle A, Stark R, u. a. Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: An event-related fMRI study. *Neuroimage.* 2003;20(2):1086–1095. doi:10.1016/S1053-8119(03)00381-1
71. Oldham S, Murawski C, Fornito A, Youssef G, Yücel M, Lorenzetti V. The anticipation and outcome phases of reward and loss processing: A neuroimaging meta-analysis of the monetary incentive delay task. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(8):3398–3418. doi:10.1002/hbm.24184
72. Manto M, Bower JM, Conforto AB, u. a. Consensus Paper: Roles of the Cerebellum in Motor Control—The Diversity of Ideas on Cerebellar Involvement in Movement. *The Cerebellum.* 2012;11(2):457–487. doi:10.1007/s12311-011-0331-9
73. Furukawa E, Bado P, Tripp G, u. a. Abnormal Striatal BOLD Responses to Reward Anticipation and Reward Delivery in ADHD. Hashimoto K, Hrsg. *PLoS One.* 2014;9(2):e89129. doi:10.1371/journal.pone.0089129
74. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport.* 2001;12(17):3683–3687. doi:10.1097/00001756-200112040-00016
75. Ishigooka J, Murasaki M, Miura S. Efficacy and safety of olanzapine, an atypical antipsychotic, in patients with schizophrenia: Results of an open-label multicenter study in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;55(4):353–363. doi:10.1046/j.1440-1819.2001.00875.x

76. Bymaster FP, Rasmussen K, Calligaro DO, u. a. In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: a novel, atypical antipsychotic drug. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 1:28–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9265914>. Zugegriffen September 8, 2019.
77. Saeedi H, Remington G, Christensen B. Impact of haloperidol, a dopamine D2 antagonist, on cognition and mood. *Schizophr Res*. 2006;85(1–3):222–231. doi:10.1016/j.schres.2006.03.033
78. Pleger B, Ruff CC, Blankenburg F, Klöppel S, Driver J, Dolan RJ. Influence of dopaminergically mediated reward on somatosensory decision-making. *PLoS Biol*. 2009;7(7):e1000164. doi:10.1371/journal.pbio.1000164
79. Childress AR, Ehrman RN, Wang Z, u. a. Prelude to passion: limbic activation by “unseen” drug and sexual cues. *PLoS One*. 2008;3(1):e1506. doi:10.1371/journal.pone.0001506
80. Oei NYL, Rombouts SA, Soeter RP, van Gerven JM, Both S. Dopamine Modulates Reward System Activity During Subconscious Processing of Sexual Stimuli. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(7):1729–1737. doi:10.1038/npp.2012.19
81. Kahnt T, Weber SC, Haker H, Robbins TW, Tobler PN. Dopamine D2-Receptor Blockade Enhances Decoding of Prefrontal Signals in Humans. *J Neurosci*. 2015;35(9):4104–4111. doi:10.1523/JNEUROSCI.4182-14.2015
82. Jocham G, Klein TA, Ullsperger M. Dopamine-Mediated Reinforcement Learning Signals in the Striatum and Ventromedial Prefrontal Cortex Underlie Value-Based Choices. *J Neurosci*. 2011;31(5):1606–1613. doi:10.1523/JNEUROSCI.3904-10.2011
83. Jocham G, Klein TA, Ullsperger M. Differential Modulation of Reinforcement Learning by D2 Dopamine and NMDA Glutamate Receptor Antagonism. *J Neurosci*. 2014;34(39):13151–13162.

doi:10.1523/JNEUROSCI.0757-14.2014

84. Trepel M. *Neuroanatomie Struktur und Funktion: Kapitel 9.6 Frontallappen*. 4. Auflage. (Elsevier, Hrsg.). München; 2008.
85. Wallis JD. Orbitofrontal Cortex and Its Contribution to Decision-Making. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30(1):31–56. doi:10.1146/annurev.neuro.30.051606.094334
86. Cohen MX, Krohn-Grimberghe A, Elger CE, Weber B. Dopamine gene predicts the brain's response to dopaminergic drug. *Eur J Neurosci*. 2007;26(12):3652–3660. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05947.x
87. Graf H, Wieggers M, Metzger CD, Walter M, Grön G, Abler B. Erotic Stimulus Processing under Amisulpride and Reboxetine: A Placebo-Controlled fMRI Study in Healthy Subjects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(2). doi:10.1093/ijnp/pyu004
88. Bennett JP, Piercey MF. Pramipexole--a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1999;163(1):25–31. doi:10.1016/s0022-510x(98)00307-4
89. Guitart-Masip M, Chowdhury R, Sharot T, Dayan P, Duzel E, Dolan RJ. Action controls dopaminergic enhancement of reward representations. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(19):7511–7516. doi:10.1073/pnas.1202229109
90. Burock MA, Buckner RL, Woldorff MG, Rosen BR, Dale AM. Randomized event-related experimental designs allow for extremely rapid presentation rates using functional MRI. *Neuroreport*. 1998;9(16):3735–3739. doi:10.1097/00001756-199811160-00030
91. Balodis IM, Potenza MN. Anticipatory Reward Processing in Addicted Populations: A Focus on the Monetary Incentive Delay Task. *Biol Psychiatry*. 2015;77(5):434–444. doi:10.1016/j.biopsych.2014.08.020
92. Lutz K, Widmer M. What can the monetary incentive delay task tell us about

- the neural processing of reward and punishment? *Neurosci Neuroeconomics*. 2014;3:33. doi:10.2147/NAN.S38864
93. Dreher J-C, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF. Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(39):15106–15111. doi:10.1073/pnas.0802127105
94. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305–310. doi:10.1097/PRS.0b013e318219c171
95. Hills M, Armitage P. The two-period cross-over clinical trial. 1979. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(7):S703-16; discussion S717-9. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02275.x
96. Thirion B, Pinel P, Mériaux S, Roche A, Dehaene S, Poline J-B. Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage*. 2007;35(1):105–120. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.11.054

7 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Untersuchung des dopaminergen Belohnungssystems im funktionellen Magnetresonanztomographen anhand eines pharmakologischen Provokationstests

in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Andreas Reif mit Unterstützung durch Dr. Oliver Grimm ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Anteile der vorliegenden Arbeit (Versuchsaufbau) wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Oliver Grimm, Vera Kopfer, Lea Küpper-Tetzl, Vera Deppert, Magdalena Kuhn, Moritz de Greck, Andreas Reif, Amisulpride and L-DOPA modulate subcortical brain nuclei connectivity in resting-state pharmaco-fMRI, doi: 10.1002/hbm.24913, Human Brain Mapping (Epub ahead of print), 2019

(Ort, Datum)

(Unterschrift)