

Fabian Reinhard
Dr. med.

Funktionelle Bildgebung zur Untersuchung von Subregionen des mesolimbischen Systems unter dem Einfluss der Modulation von Belohnung und Salienz in Entscheidungssituationen

Fach/Einrichtung: Psychiatrie
Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Gruber

Jeder Organismus, so auch der Mensch, wird in seiner Umgebung mit verschiedenen Reizen konfrontiert. Er muss die diversen Stimuli und Ereignisse filtern und zeigt eine entsprechende Reaktion darauf, die sowohl durch intrinsische als auch extrinsische Faktoren gesteuert wird (adaptives Verhalten). Auf neuronaler Ebene nimmt dabei das dopaminerge System eine zentrale Rolle in der Verarbeitung dieser Stimuli und Ereignisse, die auf den Organismus wirken, ein. Zunächst lag der Fokus tierexperimenteller Untersuchungen sowie in der Folge auch von Bildgebungsstudien am Menschen auf der Verarbeitung speziell von Belohnung durch das dopaminerge mesocorticolimbische System. Weitere Befunde ergaben jedoch in der Folge eine deutlich diversere Prozessierung durch dieses System unter Einbeziehung nigrostriataler Bahnen. So konnten neben belohnungsassoziierten Stimuli auch Ereignisse, die unerwartet, selten, neuartig oder sogar aversiv waren, also sich durch Salienz im Allgemeinen kennzeichnen, eine dopaminerge Aktivierung hervorrufen. Diese funktionelle Heterogenität wird auf molekularer Ebene durch die heterogene Verteilung dopaminerger Transporter und Rezeptoren sowie durch den Einfluss weiterer Neurotransmittersysteme in der zentralen Schaltstelle, dem dopaminergen Mesencephalon, einschließlich der ausgiebigen, bidirektionalen mesostriatalen Projektionen widergespiegelt. Neuroanatomische sowie funktionelle Untersuchungen am Tiermodell zeigen eine entscheidende Rolle des Area tegmentalis ventralis/Substantia nigra (pars compacta)-Komplexes als auch des Nucleus accumbens mit seinen Subregionen, der *shell* und dem *core*. Dabei besteht eine graduelle, mediolaterale funktionelle Topografie zwischen diesen Strukturen mit primär Projektionen zwischen der Area tegmentalis ventralis und der medialen *shell*-Region sowie zwischen der Substantia nigra pars compacta und der *core*-Region. Unter Einbezug dessen wurde ein Modell aufgestellt, das die Prozessierung des motivationalen Werts (*motivational value*) eines Stimulus durch mediale Projektionsbahnen und die der motivationalen Salienz (*motivational salience*) durch lateral gelegene postuliert.

Um diese funktionelle Heterogenität und die mediolaterale funktionelle Topografie zwischen dem dopaminergen Mesencephalon und dem Nucleus accumbens am Menschen zu untersuchen und bestmöglich eine Separation zwischen Belohnungs- und Salienzverarbeitung zu erzielen, wurden in einer räumlich hochauflösenden fMRT-Studie mit gesunden Probanden der Faktor Belohnung durch unmittelbare Bonuspunkte und der Faktor Salienz durch Seltenheit in einer modifizierten Version des *desire-reason dilemma paradigm* implementiert. Im ersten Schritt konnte erfolgreich eine kaudodorsale Substantia nigra pars compacta von einer ventromedialen Area tegmentalis ventralis sowie eine putative Nucleus accumbens *core*- von einer medialen *shell*-Region funktionell differenziert werden. Hierbei zeigte sich primär eine Verarbeitung von Salienz in der Substantia nigra pars compacta und dem Nucleus accumbens *core*, während unmittelbare Belohnung vor allem durch die Area tegmentalis ventralis und die Nucleus accumbens *shell* prozessiert wurde. Im zweiten Schritt konnte zudem erstmals im Menschen eine gesteigerte funktionelle Konnektivität sowohl für die salienzverarbeitenden als auch die belohnungsverarbeitenden Strukturen nachgewiesen werden. Nichtsdestotrotz zeigen die vorliegenden Daten keine strikte funktionelle Trennung innerhalb des mesoaccumbalen Netzwerks. So war sowohl in der *core*- als auch *shell*-Region des Nucleus accumbens die

funktionelle Aktivität in Antwort auf Belohnung gesteigert. Somit haben Stimuli offensichtlich nicht unmittelbar eine uniforme Charakteristik – wie hier der Faktor Belohnung, der zum Beispiel durch Wert und Salienz charakterisiert werden könnte – und werden womöglich durch verschiedene Subsysteme, die gleichzeitig aktiv sind und miteinander interagieren, verarbeitet. Diese Befunde sind vereinbar mit Ergebnissen aus bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen sowie Bildgebungsstudien am Menschen, wodurch sich aber auch die Komplexität innerhalb des gesamten neuronalen Systems darstellt, welches verschiedene Neurotransmittersysteme, die miteinander kommunizieren und damit wiederum Subsysteme innerhalb des Gesamtnetzwerks ausbilden, in sich vereint.

Mittels der hier aufgeführten, räumlich hochauflösenden fMRT-Studie am Menschen war es möglich anatomische sowie – in Hinblick auf die Faktoren Belohnung und Salienz – funktionelle Unterschiede aufzuzeigen. Diese Befunde können damit Grundlage für die Untersuchung der *aberrant salience hypothesis* und in der Folge für die klinische Diagnostik damit zusammenhängender Krankheitsbilder bilden. Hierzu sollten weitere Untersuchungen des dopaminergen Systems, seiner Interaktion mit weiteren Neurotransmittersystemen sowie seiner Rolle innerhalb des Salienznetzwerks mit dessen Kernregionen angestrebt werden.