

Neurobiologische Untersuchungen
zur Rolle von Dopamin bei
risikoabhängigem Entscheidungsverhalten

Von der Fakultät Energie-, Verfahrens- und Biotechnik
der Universität Stuttgart zur Erlangung der Würde eines Doktors der
Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.) genehmigte Abhandlung

Vorgelegt von
Bettina Mai geb. Veith
aus Nürtingen

Hauptberichter: Prof. Dr. Wolfgang Hauber (apl.)

Mitberichter: Prof. Dr. Roland Kontermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2019

Institut für Biomaterialien und biomolekulare Systeme
der Universität Stuttgart

2019

Die vorliegende Arbeit wurde von mir selbständig bearbeitet. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt. Die Koautoren der zur Veröffentlichung eingereichten Manuskripte sind jeweils genannt.

Stuttgart, den 19. März 2019

Bettina Mai

1 INHALTSVERZEICHNIS

1	Inhaltsverzeichnis	5
2	Abkürzungsverzeichnis	8
3	Abbildungsverzeichnis	10
4	Zusammenfassung.....	11
5	Abstract.....	13
6	Einleitung.....	15
6.1	Zielgerichtetes Verhalten	15
6.1.1	Klassische Konditionierung.....	15
6.1.2	Instrumentelle Konditionierung	17
6.2	Entscheidungsverhalten	19
6.2.1	Entscheidungsverhalten bei Tieren	20
6.2.2	Entscheidungsverhalten bei Menschen.....	21
6.3	Risikoabhängiges Entscheidungsverhalten: Übersicht.....	24
6.3.1	Grundlagen	25
6.3.2	Testaufgaben.....	29
6.4	Risikoabhängiges Entscheidungsverhalten: beteiligte Gehirnstrukturen.....	33
6.4.1	Präfrontalcortex	34
6.4.2	Basalganglien	38
6.4.3	Limbisches System.....	45
6.5	Neurotransmitter Dopamin.....	47
6.5.1	Biosynthese, Freisetzung und Abbau.....	47
6.5.2	Dopamin-Rezeptoren.....	50
6.5.3	Anatomie des Dopamin-Systems.....	51
6.5.4	Funktionen von Dopamin	52
6.6	Die Rolle von Dopamin bei Entscheidungsverhalten.....	59

6.7	Fragestellung.....	61
7	Durchgeführte Arbeiten	63
7.1	Publikation 1.....	63
7.2	Publikation 2.....	79
7.3	Publikation 3.....	101
8	Diskussion	111
8.1	Methodische Aspekte	111
8.1.1	Training	111
8.1.2	Risikoaufgaben	111
8.1.3	Systemisch applizierte Substanzen.....	114
8.1.4	Stereotaktische Eingriffe.....	116
8.2	Die Rolle der dopaminergen Innervation bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten.....	119
8.2.1	Die Rolle von Dopamin im mPFC bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten	119
8.2.2	Die Rolle von Dopamin im OFC bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten	121
8.2.3	Die Rolle von Dopamin im Acb bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten	123
8.3	Zusammenfassende Diskussion.....	127
8.3.1	Systemische Veränderungen der Dopamin-Transmission	129
8.3.2	Dopamin-Depletionen	130
8.3.3	Intrazerebrale Applikation eines D1/D2-Antagonisten.....	132
8.4	Schlussfolgerungen	135
9	Literaturverzeichnis	139
10	Anhang: Computerprogramme MedPC	151

10.1	Habituationstraining 1	151
10.2	Habituationstraining 2	152
10.3	Hebeltraining	153
10.4	Training der forcierten Durchgänge	155
10.5	Konstante Risikoaufgabe	157
10.6	Absteigende Risikoaufgabe	162
11	Danksagung	174
12	Lebenslauf	176

2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ac	Anteriore Kommissur
Acb	Nucleus Accumbens
AcbC	Nucleus Accumbens Core
AcbS	Nucleus Accumbens Shell
ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
ATP	Adenosintri-phosphat
BLA	Basolaterale Amygdala
entC	Entorhinaler Cortex
Ca ²⁺	Calcium-Ionen
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CPu	Caudate-Putamen
CR	konditionierte Reaktion
CS	konditionierter Stimulus
DAT	Dopamin-Ttransporter
DBH	Dopamin-β-Hydroxylase
DOPAC	3,4-Dihydrophenylethylsäure
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ-Aminobuttersäure
Gi	inhibierendes G-Protein
GP	Globus Pallidus
Gs	stimulierendes G-Protein
Hipp	Hippocampus
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
HVA	Homovanilinsäure
i.p.	intraperitoneale Applikation (Verabreichung in die Bauchhöhle)
L-Dopa	L-Dihydroxyphenylalanin
LH	Lateraler Hypothalamus
LV	Lateraler Ventrikel
MAO	Monoaminoxidase
mPFC	Medialer Präfrontalcortex

Na ⁺	Natrium-Ionen
OFC	Orbitofrontaler Cortex
6-OHDA	6-Hydroxydopamin
OT	Tuberculum olfactorium
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontalcortex
R	Belohnung
SN	Substantia Nigra
SNC	Substantia Nigra pars compacta
SNr	Substantia Nigra pars reticulata
TH	Tyrosin-Hydroxylase
UR	unkonditionierte Reaktion
US	unkonditionierter Stimulus
VMAT	Vesikulärer Monoamintransporter
VP	Ventrales Pallidum
VTA	Ventrales Tegmentales Areal

3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Klassische Konditionierung	16
Abbildung 2: Skinner-Box	19
Abbildung 3: Modell der Entscheidungsfindung	23
Abbildung 4: Konkave Nutzenfunktion	26
Abbildung 5: Wertfunktion der Prospect Theory	28
Abbildung 6: Iowa-Glücksspielaufgabe	30
Abbildung 7: fMRT-Aufnahme während einer Spielaufgabe	31
Abbildung 8: Risikoaufgabe in der Skinner-Box	33
Abbildung 9: Präfrontalcortex	35
Abbildung 10: Basalganglien	39
Abbildung 11: Verschaltung der Basalganglien	40
Abbildung 12: Striatum	41
Abbildung 13: Verschaltung des Nucleus Accumbens	43
Abbildung 14: Limbisches System	46
Abbildung 15: Synthese, Freisetzung und Abbau von Dopamin	48
Abbildung 16: Aufbau des Dopamin-Systems	52
Abbildung 17: Vorhersagefehler	58
Abbildung 18: Systemische Veränderungen der Dopamin-Transmission	129
Abbildung 19: Schaltkreis des risikoabhängigen Entscheidungsverhaltens	136

4 ZUSAMMENFASSUNG

Um das Überleben in einer sich ständig ändernden Umwelt zu sichern, müssen Menschen und Tiere tagtäglich eine Vielzahl von Kosten-Nutzen-abhängigen Entscheidungen fällen. Das Ziel dieses Entscheidungsprozesses ist es, eine situationsgerecht optimale Entscheidung zu treffen, bei der mit möglichst geringen Kosten der Nutzen maximiert wird. Der Präfrontalcortex (PFC) und der Nucleus Accumbens (Acb) sind die Schlüsselstrukturen eines neuronalen Netzwerkes, welches eine wichtige Kategorie von Kosten-Nutzen-abhängigen Entscheidungen steuert, nämlich sogenannte risikoabhängige Entscheidungen. Beide Strukturen empfangen Dopamin-Signale aus dem Mittelhirn, die Informationen über Kosten und Nutzen kodieren. Das Ziel meiner Arbeit bestand darin, die noch unbekannt kausale Bedeutung von Dopamin-Signalen im PFC und im Acb bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten zu verstehen.

Im Rahmen meiner Arbeit wurde das risikoabhängige Entscheidungsverhalten von Ratten beim Durchführen von Risikoaufgaben in Skinner-Boxen untersucht. Dabei hatte das Tier die Wahl zwischen zwei Hebeln. Bei dem „sicheren Hebel“ führte ein Hebeldruck sicher zu einer geringen Futterbelohnung. Bei dem „riskanten Hebel“ führte ein Hebeldruck entweder zu einer hohen oder gar keiner Futterbelohnung. Die Belohnungswahrscheinlichkeit, also die Wahrscheinlichkeit beim riskanten Hebel eine hohe Futterbelohnung zu erhalten, nahm entweder zwischen verschiedenen Sitzungen (konstante Risikoaufgabe) oder innerhalb einer Sitzung (absteigende Risikoaufgabe) ab.

Aus meinen Messungen mit der konstanten Risikoaufgabe geht hervor, dass die permanente Inaktivierung der Dopamin-Innervation der orbitalen Subareale des PFC (OFC) sowie der Core- und Shell-Subareale des Acb (AcbC und AcbS) das risikoabhängige Entscheidungsverhalten nicht beeinträchtigt. Diese Befunde ließen sich in nachfolgenden Untersuchungen mit der absteigenden Risikoaufgabe erhärten: Tiere mit einer Blockade der Dopamin D1- und D2-Rezeptoraktivität des OFC beziehungsweise des Acb waren unverändert sensitiv gegenüber der abnehmenden Belohnungswahrscheinlichkeit. Allerdings war unter Blockade der D1- und D2-Rezeptoraktivität im AcbC die generelle Präferenz für die riskante Handlungsoption signifikant verringert. Dopamin-Signale im PFC und im Acb scheinen also nicht an der Erfassung des Risikos und dessen Veränderung

beteiligt zu sein. Meine Daten sprechen vielmehr dafür, dass die Dopamin-Rezeptoraktivität im AcbC die generelle Präferenz für riskante Handlungsoptionen reguliert.

Die dem risikoabhängigem Entscheidungsverhalten zugrunde liegende Neurobiologie ist komplex und die Datenlage teilweise uneinheitlich. Ein wesentlicher Grund dafür sind die in der Literatur verwendeten verschiedenartigen Risikoaufgaben, die auf unterschiedlichen Risikokonzepten basieren. Aus diesem Grund unterscheiden sich sowohl die erforderlichen kognitiven Leistungen als auch die beteiligten neuronalen Schaltkreise in den verschiedenen Risikoaufgaben und die Effekte von dopaminergen Manipulationen sind teilweise inkonsistent. Meine Befunde sprechen dafür, dass Dopamin-Signale im AcbC die Präferenz von Tieren für Handlungsoptionen steigern, die trotz eines hohen Risikos mit hohem Nutzen verbunden sind. Bei den hier untersuchten risikoabhängigen Entscheidungen unterstützen die Dopamin-Signale im AcbC demnach nicht die Risikoerfassung an sich, sondern sie verstärken generell die Präferenz für kostenintensive Handlungsoptionen, die mit einer höheren, riskanten Belohnung verknüpft sind. Möglicherweise führt eine solche Dopaminvermittelte Regulation von Handlungspräferenzen zu einer höheren biologischen Fitness und bildet damit einen Selektionsvorteil.

Die Daten stehen im Einklang mit klinischen Befunden, wonach Suchtmittel und Medikamente, welche die Dopamin-Transmission erhöhen, riskante Entscheidungen des Menschen fördern. Meine Daten zeigen, dass der AcbC eine der Strukturen zu sein scheint, welche diese Wirkungen vermittelt.

5 ABSTRACT

To ensure survival in an ever-changing environment, humans and animals need to make cost-benefit-related decisions every day. Optimal decision-making in a given situation intends to maximize benefits at the lowest possible cost. The prefrontal cortex (PFC) and the nucleus accumbens (Acb) are key structures of a neural network that controls an important category of cost-benefit decision-making termed risk-based decision-making. Both structures receive dopamine signals from the midbrain that encode information about costs and benefits. The aim of my work was to understand the as yet unknown causal significance of dopamine signals in the PFC and Acb in risk-based decision-making.

In the present study, I examined risk-based decision-making of rats performing risk tasks in operant chambers. The animal had the choice between two levers. Pressing the "safe lever" certainly led to a low food reward. Pressing the "risky lever" resulted either in a high or no food reward. The probability of receiving the high food reward on the risky lever declined either across different sessions (simple risk task) or within a single session (complex risk task).

My data using the simple risk task show that permanent inactivation of the dopamine innervation of the orbital subarea of the PFC (OFC) as well as the core and shell subareas of the Acb (AcbC and AcbS) did not influence risk-based decision-making. Subsequent experiments using the complex risk task provided similar results: Animals whose OFC or Acb dopamine D1 and D2 receptor activity had been blocked pharmacologically were still sensitive to the decreasing probability of receiving the high food reward on the risky lever. However, blockade of D1 and D2 receptor activity in the AcbC significantly reduced the overall preference for the risky option. Dopamine signals in the PFC and Acb, thus, may not be involved in the detection of the risk level and changes thereof. My data rather suggest that dopamine receptor activity in the AcbC regulates the general preference for risky options.

The underlying neurobiology of risk-based decision-making is complex and data are in part inconsistent. One major reason for discrepancies is the use of different risk tasks used in the literature, which are based on different risk concepts. As a result, in different risk tasks, cognitive challenges and involved neural circuits vary and effects of dopaminergic

manipulation are thus in part inconsistent. My findings suggest that dopamine signals in the AcbC increase animals' preference for options that are highly beneficial despite incurring a high risk. In risk-based decisions examined in this study, dopamine signals in the AcbC do not support risk detection per se, but generally reinforce the preference for costly options associated with higher, risky rewards. From an evolutionary perspective, dopamine-mediated regulation of action preferences may offer a higher biological fitness and result in selective advantages.

The data are consistent with clinical findings showing that addictive drugs and drugs that increase dopamine transmission promote risky decisions in humans. My results implicate that the AcbC seems to be one of the structures that mediate such effects.

6 EINLEITUNG

6.1 ZIELGERICHTETES VERHALTEN

Zahlreiche Verhaltensweisen von Menschen und Tieren werden ausgeführt um bestimmte Ziele zu erreichen. Dazu zählt beispielsweise das Betätigen eines Lichtschalters. Die zielgerichtet handelnde Person betätigt den Lichtschalter, weil sie „weiß“, dass dabei der Raum erhellt wird und sie den Wunsch hat, die Dunkelheit zu vertreiben (Cardinal et al., 2002).

Zielgerichtetes Verhalten beruht der Lernforschung zufolge auf einer Repräsentation über den Zusammenhang zwischen einer bestimmten Verhaltensweise und dem Erreichen eines bestimmten Zieles. Außerdem muss der Organismus bestrebt sein das Ziel zu erreichen. Ein Ziel kann zum Beispiel das Erreichen einer Belohnung oder das Vermeiden einer negativen Erfahrung sein. So kann eine Futterbelohnung aber auch das Vermeiden eines Schmerzreizes das Ziel einer Verhaltensweise sein (Dickinson und Balleine, 1994). Bei dem Beispiel mit dem Lichtschalter ist die Verhaltensweise die Betätigung des Lichtschalters, mit dem Ziel den Raum zu beleuchten.

Die Grundlage für diese Vorgänge bildet ein assoziativer Lernprozess. Beim assoziativen Lernen wird eine Verknüpfung („Assoziation“) zwischen zwei verschiedenen Reizen gebildet. Dabei wird beispielsweise ein zunächst neutraler Reiz mit dem Auftreten eines positiven oder negativen Ergebnisses („Belohnung“ oder „Bestrafung“) verknüpft (Hanser, 2005). Nach Abschluss des Lernprozesses erfolgt beim Erscheinen des ersten Reizes bereits die Erwartung des entsprechenden Ergebnisses. Im oben genannten Beispiel wird der Lichtschalter mit dem Beleuchten des Raumes verknüpft. Man spricht hierbei von Konditionierung (Cardinal et al., 2002). Beim assoziativen Lernen lassen sich zwei Formen voneinander unterscheiden: die klassische und instrumentelle Konditionierung.

6.1.1 KLASSISCHE KONDITIONIERUNG

Der Begriff klassische oder auch pawlowsche Konditionierung geht auf den russischen Physiologen Iwan Pawlow im Jahr 1927 zurück. Man unterscheidet bei der klassischen Konditionierung zwischen zwei verschiedenen Stimuli: dem unkonditionierten Stimulus (US) und dem konditionierten Stimulus (CS).

Pawlow führte Untersuchungen an Hunden durch, bei denen zwei zunächst voneinander unabhängige Stimuli miteinander verknüpft wurden. Er beobachtete, dass Hunde auf die Präsentation von Futter (US) mit vermehrtem Speichelfluss als unconditionierte Reaktion (UR) reagierten (Abbildung 1). Pawlow verwendete einen auditiven konditionierten Stimulus (CS) und verband die Präsentation des Futters mit dem zeitgleichen Läuten einer Glocke (CS). Durch mehrfache Wiederholungen lernten die Hunde eine Assoziation zwischen dem Läuten der Glocke und der Präsentation des Futters: sie reagierten schließlich auf das alleinige Läuten der Glocke, ohne die Präsentation des Futters, mit vermehrtem Speichelfluss. Das heißt, das Läuten der Glocke wurde zum Prädiktor für Futter.

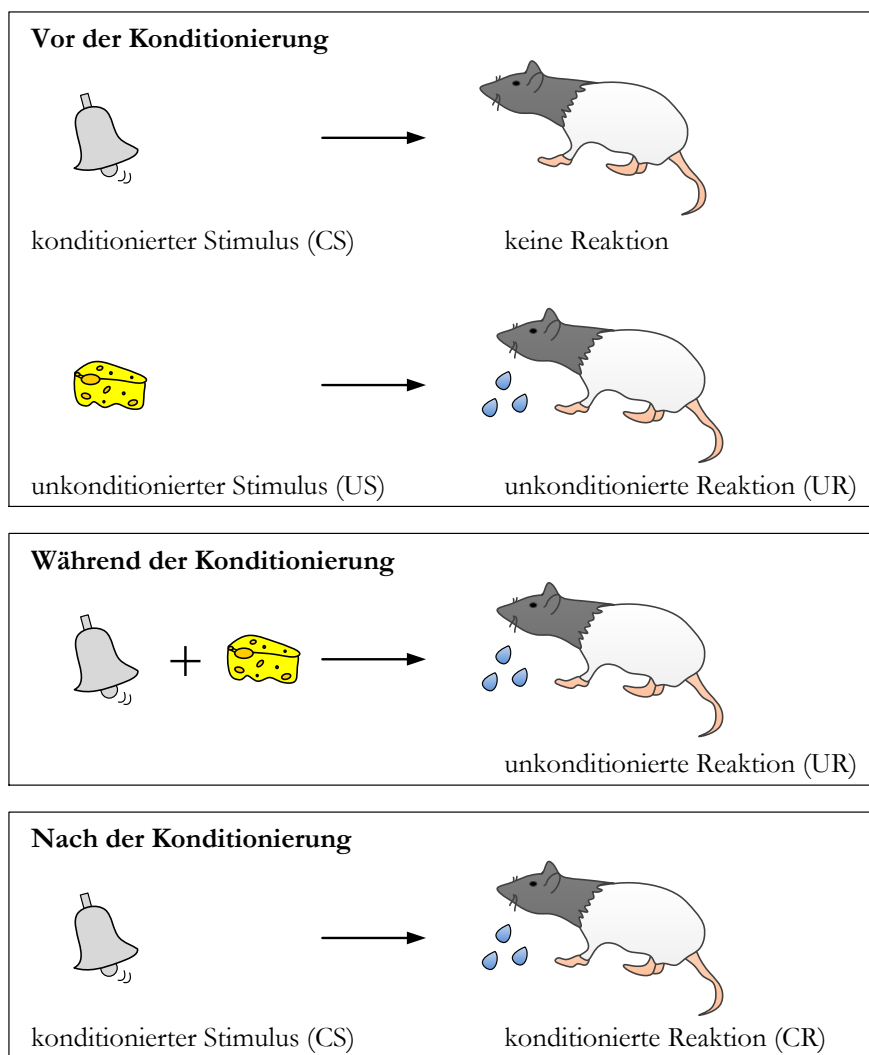


Abbildung 1: Klassische Konditionierung: Vor der Konditionierung löst das Läuten einer Glocke (konditionierter Stimulus, CS) keine Reaktion aus. Der Anblick einer Futterbelohnung (unkonditionierter Stimulus, US) löst hingegen vermehrten Speichelfluss (unkonditionierte Reaktion, UR) aus. Bei der Konditionierung wird das Läuten der Glocke mit dem Anblick der Futterbelohnung gepaart. Das Tier lernt eine Assoziation zwischen dem Läuten der Glocke und der Futterbelohnung. Nach erfolgreicher Konditionierung reagiert es bereits beim Läuten der Glocke mit vermehrtem Speichelfluss. Abbildung modifiziert nach Bear et al., 2016.

Charakteristisch für die klassische Konditionierung ist, dass die Präsentation der Stimuli unabhängig vom Verhalten erfolgt. Der unconditionierte Stimulus (US) hat dabei eine hohe biologische Relevanz und führt zu einer unconditionierten Reaktion (UR). Der anfangs neutrale konditionierte Stimulus (CS) löst hingegen normalerweise keine Verhaltensantwort aus. Erst nach mehrfachen Wiederholungen (Konditionierung) kann der konditionierte Stimulus die Verhaltensantwort in Gang setzen. Das gelernte Antwortverhalten auf den konditionierten Stimulus wird konditionierte Verhaltensantwort (CR) genannt (Bear et al., 2016; Cardinal et al., 2002)

Bei der klassischen Konditionierung kann parallel zu der aufgezeigten Verhaltensantwort ein bestimmter Gefühlszustand ausgelöst werden. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist der Signalton, der im zweiten Weltkrieg unmittelbar vor dem Abwerfen von Fliegerbomben erfolgte. Bereits nach wenigen Angriffen löste dieses Signal bei den Menschen Angst aus, da sie erneut mit dem Abwerfen von Bomben rechneten. Diese Reaktion auf spezifische Signaltöne zeigte sich oft auch noch Jahre später (Edelmann, 1996).

Zusammengefasst erfolgt bei der klassischen Konditionierung die Bildung einer Assoziation von einem zunächst unbekanntem Stimulus mit einem Stimulus, der zu einem spezifischen bekannten Ergebnis führt. Dies ermöglicht eine Vorhersage von zukünftigen Ereignissen auf Grund von bekannten Stimuli und eine flexible Anpassung des Verhaltens an verschiedene Umweltbedingungen (Cardinal et al., 2002).

Bei der klassischen Konditionierung sagt also ein Stimulus unabhängig vom Verhalten des Organismus das Auftreten eines weiteren Stimulus voraus. Im Gegensatz dazu führt bei der instrumentellen Konditionierung das Ausführen eines bestimmten Verhaltens zu einem spezifischen Ergebnis.

6.1.2 INSTRUMENTELLE KONDITIONIERUNG

Der Begriff instrumentelle Konditionierung geht auf den amerikanischen Psychologen Edward Lee Thorndike (1898) zurück. Er untersuchte das Verhalten von hungrigen Versuchstieren, die in einen sogenannten Problemkäfig gesperrt wurden. Durch das Ausführen von bestimmten Verhaltensweisen, wie beispielsweise dem Drücken eines Hebels, konnten sie den Käfig verlassen und erhielten eine Futterbelohnung. Thorndike

zeigte, dass bei mehreren Wiederholungen ein Lernverhalten stattfand, welches auf dem Prinzip von Versuch und Irrtum beruhte. Das bedeutet, dass das Tier anfangs während dem Erkunden des Käfigs nur zufällig den Mechanismus zum Öffnen des Käfigs betätigte und an das Futter gelangte. Nach mehreren Wiederholungen lernte es den Zusammenhang zwischen der Hebelbetätigung, dem Entkommen aus dem Käfig und dem Erhalt des Futters. Auf Grund seiner Beobachtungen stellte Thorndike das „Gesetz des Effektes“ (*law of effect*) auf. Dies besagt, dass Individuen vor allem jene Handlungen wiederholen, die mit einem positiven Ergebnis einhergehen. Im Fall des Problemkäfigs steht dieser für den Stimulus, bei dem die Handlung „Hebelbetätigung“ zum positiven Ergebnis „Futter“ führt. Es wird hierbei eine Assoziation zwischen dem Stimulus und der Handlung gelernt und verstärkt. Genauso wird Verhalten, das zu negativen Ergebnissen führt, in weiteren Wiederholungen möglichst vermieden (Bear et al., 2016; Hanser, 2005; Thorndike, 1898).

Bei der von Thorndike verwendeten Versuchsanordnung muss bei aufeinanderfolgenden Durchgängen das Tier vom Experimentator erneut in den Problemkäfig gesetzt werden. Der amerikanische Psychologe und Verhaltensforscher Burrhus Frederic Skinner (1938) entwickelte einen Versuchsaufbau, der es erlaubte eine Vielzahl an Durchgängen ohne das Eingreifen des Experimentators durchzuführen. Bei der nach ihm benannten Skinner-Box (Abbildung 2) handelt es sich um einen speziellen Testkäfig, der im einfachsten Fall einen Hebel und eine Futterluke enthält. Ein Mechanismus sorgt dafür, dass beim Drücken des Hebels eine Futterbelohnung in die Futterluke fällt.

Mit dieser Box untersuchte Skinner Verhaltensabläufe, die ausgeführt werden, um ein bestimmtes Ziel zu erreichen. Er beobachtete dabei, dass sich ein bestimmtes Verhalten aus einer Vielzahl von einzelnen aufeinanderfolgenden Bewegungen zusammensetzt, die sich nur schwer voneinander unterscheiden lassen. Er führte dafür den Begriff der operanten Konditionierung ein. Skinner vermutete, dass sich bei wiederholten Durchgängen eine Assoziation zwischen dem Drücken des Hebels und dem Erhalten der Futterbelohnung ausbildet. Ein solches Verhalten wird meist als „zielgerichtet“ bezeichnet (Domjan, 2015). Vereinfacht gesagt drückt ein Tier in einer Skinner-Box einen Hebel, weil es „weiß“, dass die Hebelbetätigung zu einer Futterbelohnung führt, die es „haben möchte“ (Cardinal et al., 2002).

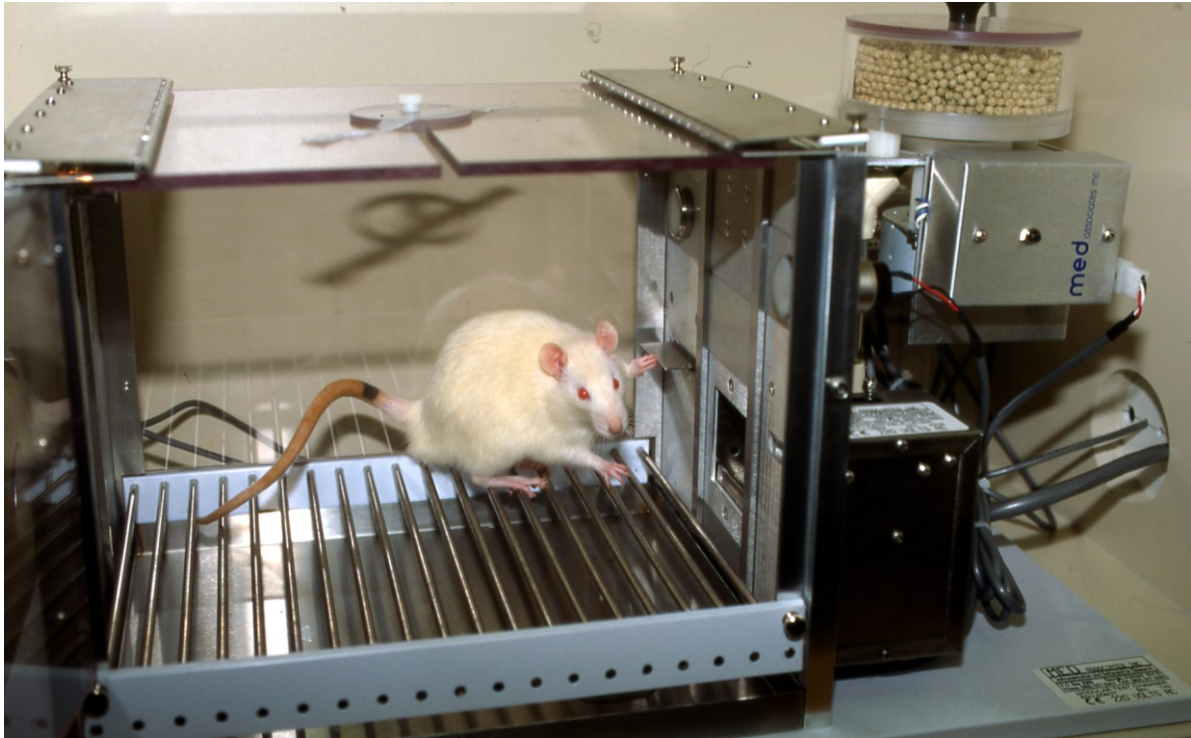


Abbildung 2: Ratte in einer Skinner-Box beim Betätigen eines Hebels. Foto: Hauber.

Bei zielgerichtetem Verhalten gibt es häufig verschiedene Verhaltensweisen, die zum Erreichen eines bestimmten Ziels führen können. Dann muss eine „Entscheidung“ zwischen diesen konkurrierenden Verhaltensweisen getroffen werden. Die Fähigkeit kausale Zusammenhänge zwischen verschiedenen Verhaltensweisen und ihren jeweiligen Auswirkungen zu erfassen und zu vergleichen ist dabei von zentraler Bedeutung. Das Thema Entscheidungsverhalten im Kontext von zielgerichteten Handlungen wird im nachfolgenden Abschnitt ausführlich betrachtet.

6.2 ENTSCHEIDUNGSVERHALTEN

Im Alltag müssen sowohl Menschen als auch Tiere eine Vielzahl von Entscheidungen treffen. Bei einer Entscheidung unterscheiden sich die zur Auswahl stehenden instrumentellen Handlungsoptionen im Hinblick auf ihre Kosten und Nutzen. Unter den Kosten und Nutzen einer Handlungsoption versteht man hypothetische Größen, die den Aufwand, der mit dieser Handlungsoption verknüpft ist („Kosten“), beziehungsweise den Wert, des mit einer Handlungsoption einhergehenden Gewinns („Nutzen“), beschreibt.

Häufig ist die zu einem bestimmten Zeitpunkt vorteilhaftere Handlungsoption nicht ohne weiteres erkennbar, da jede Handlungsoption spezifische Kosten und Nutzen hat. Beispielsweise könnte der Geldwert einer Handlungsoption A höher als der von Handlungsoption B sein, aber für das Erreichen der Handlungsoption B muss im Gegensatz zu Handlungsoption A mehr Zeit investiert werden (Rudebeck et al., 2006). Das Ziel eines Entscheidungsprozesses ist es eine optimale Entscheidung für ein Verhalten zu treffen, bei der mit möglichst geringen Kosten der Faktor Nutzen maximiert wird (McFarland, 1999).

6.2.1 ENTSCHEIDUNGSVERHALTEN BEI TIEREN

Es gibt zahlreiche Beispiele dafür, dass Menschen und Tiere in unterschiedlichen Entscheidungssituationen optimale Entscheidungen treffen können. Richard Julius Herrnstein (1961) untersuchte das Verhalten von Tauben in einer Skinner-Box, die zwischen zwei Hebeln mit unterschiedlichen, voneinander unabhängigen Verstärkerplänen auswählen konnten. Beispielsweise führte bei einem Hebel h_1 die Anzahl der Hebeldrücke H_1 zur Belohnung B_1 und am anderen Hebel h_2 erfolgte die Belohnung B_2 nach der Anzahl Hebeldrücke H_2 . Auf Grund seiner Beobachtungen formulierte er das Gesetz des relativen Effekts (*matching law*). Es besagt, dass die Häufigkeit der Hebelbetätigungen proportional zu den Belohnungen bezogen auf die gesamte Belohnungsmenge der Wahlsituation ist (Herrnstein, 1961). Dies bedeutet am oben genannten Beispiel, dass das Verhältnis von Belohnung B_1 und B_2 gleich dem Verhältnis der Hebeldrücke H_1 und H_2 entspricht. Angenommen das Betätigen eines Hebels wird mit einer bestimmten Futtermenge belohnt. Dabei wird bei dem Hebel h_1 etwa nach 10 Hebelbetätigungen H_1 und bei dem Hebel h_2 nach etwa 20 Hebelbetätigungen H_2 die Belohnung ausgegeben. Entsprechend dem Gesetz des relativen Effekts müsste dann der Hebel h_1 doppelt so oft betätigt werden. Im Hinblick auf eine optimale Entscheidung bedeutet dies, dass die Kosten, also die Anzahl der Hebeldrücke pro Zeiteinheit, und der Nutzen, also die Attraktivität der Belohnung, miteinander in Zusammenhang stehen.

Von einem sogenannten „indifferenten Wahlverhalten“ spricht man, wenn die Häufigkeit der Hebelbetätigungen H_1 und H_2 gleich hoch ist. In diesem Fall liegt keine Präferenz für einen der beiden Hebel vor. Somit haben beide Hebel denselben subjektiven zu erwartenden Nutzen (Herrnstein, 1961).

6.2.2 ENTSCHEIDUNGSVERHALTEN BEI MENSCHEN

Das menschliche Verhalten in ökonomischen Entscheidungssituationen zu erklären und die zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen zu verstehen ist das Ziel der Neuroökonomie (Reimann und Weber, 2011). In den 1990er Jahren entwickelte sich die Forschung im Bereich Neuroökonomie, die neben den Fachbereichen Psychologie und Wirtschaftswissenschaften auch die Naturwissenschaften, insbesondere die Neurowissenschaften, umfasst.

Die Verleihung des Nobelpreises für Wirtschaftswissenschaften im Jahr 2017 zeigt die aktuelle Bedeutung des Themas Entscheidungsverhalten. Preisträger war der Verhaltensökonom Richard H. Thaler. Seine Forschungen zu Entscheidungsprozessen von Individuen konzentrieren sich vor allem auf irrationale Entscheidungen und die Frage, warum sich der Mensch nicht immer so verhält, wie es eigentlich ökonomisch zweckmäßig wäre. Er entwickelte das sogenannte *Nudge-Konzept* (engl. nudge = „Schubs“) weiter und postulierte, dass durch festgelegte Kriterien bestimmte Verhaltensweisen gefördert werden. In anderen Worten ausgedrückt spricht er davon, dass ein leichter Schubs in die richtige Richtung förderlich sein kann. Ein Beispiel dafür ist das angedachte Ampelsystem für Lebensmittel, bei dem der Fett- und Zuckergehalt deutlich sichtbar hervorgehoben und bewertet wird. Dies soll zu einer gesünderen Lebensweise und weniger Übergewicht in der Bevölkerung führen. Auf Grund seiner Erkenntnisse wurden beispielsweise im Vereinigten Königreich Anreize geschaffen, um langfristig in eine Altersvorsorge zu investieren, obwohl eine sofortige Verfügbarkeit des Geldes verlockend ist (Köster, 2017).

Im Rahmen der Neuroökonomie befassen sich verschiedene theoretische Konzepte mit Prozessen im Gehirn, die bei der Entscheidungsfindung auftreten (unter anderem Ernst und Paulus, 2005; Plassmann, 2011). Diese Konzepte sollen eine Einordnung der Ergebnisse aus verschiedenen Forschungsbereichen, wie beispielsweise psychologische Untersuchungen, Läsionsstudien und bildgebende Verfahren, ermöglichen.

Ernst und Paulus (2005) unterteilen den Prozess der Entscheidungsfindung in die drei Phasen (I) Bewertung der Handlungsoptionen, (II) Entscheidung und Ausführung und (III) Bewertung des Ergebnisses. Ein stetiger Lernprozess zur Optimierung des Entscheidungsverhaltens überlagert die genannten Phasen (Abbildung 3). Nachfolgend werden die

einzelnen Phasen der Entscheidungsfindung nach Ernst und Paulus (2005) im Detail dargestellt.

In Phase I erfolgt die Bewertung der zur Auswahl stehenden Handlungsoptionen, indem die zu erwartenden Ergebnisse bewertet werden. Dies ist richtungsweisend für alle nachfolgenden Schritte und somit von zentraler Bedeutung für den gesamten Entscheidungsprozess. Das Ausbilden von Präferenzen wird dabei durch zahlreiche kognitive und emotionale Faktoren beeinflusst. Dazu gehören beispielsweise der Wert, die Wahrscheinlichkeit und der Zeitpunkt einer Belohnung, sowie die Anzahl und die vorausgegangenen Erfahrungen mit den Handlungsoptionen.

In Phase II wird die Entscheidung für eine der Handlungsoptionen getroffen und die entsprechende Verhaltensweise ausgeführt. Gleichzeitig laufen zahlreiche zusätzliche Prozesse wie beispielsweise die Hemmung von konkurrierenden Verhaltensweisen, die Koordination von Reihenfolge und Zeitpunkt von Verhaltenssequenzen und die Aufrechterhaltung der Motivation ab. In dieser Phase kann bei psychisch Erkrankten eine Reihe von Anomalien, wie zum Beispiel vorzeitig eingeleitete Verhaltensweisen, unvollständige Handlungen oder verspätete und unzureichend motivierte Handlungen, beobachtet werden.

In Phase III wird das Ergebnis der Entscheidung betrachtet und bewertet. Wie in Phase I spielen hierbei die aufgezählten kognitiven und emotionalen Faktoren eine Rolle. In die Bewertung gehen auch die Ergebnisse, die möglicherweise mit anderen Handlungsoptionen eingetreten wären, mit ein (Shepperd und McNulty, 2002). Zusätzlich wirkt sich auch ein unerwartetes Ergebnis auf die Bewertung aus. Während in Phase I eine Bewertung der zu erwartenden Ergebnisse erfolgt, findet in Phase III eine Bewertung des tatsächlich erfahrenen Ergebnisses statt. Häufig besteht ein Unterschied zwischen dem erwarteten und dem tatsächlich erfahrenen Ergebnis (Kahneman und Snell, 1990). Elektrophysiologische Studien an Affen zeigen, dass der Unterschied zwischen dem erwarteten und dem tatsächlich erfahrenen Ergebnis unter anderem durch die Aktivität dopaminerger Neurone kodiert wird. Dieser Unterschied beeinflusst den Lernprozess, der während der Entscheidungsfindung stattfindet und der die Bewertung der Handlungsoptionen an die Erfahrungen anpasst. Der Lerneffekt ist umso höher, desto größer der Unterschied zwischen dem erwarteten und dem tatsächlich erfahrenen Ergebnis und desto überraschender das Ergebnis ist (Schultz, 2002).

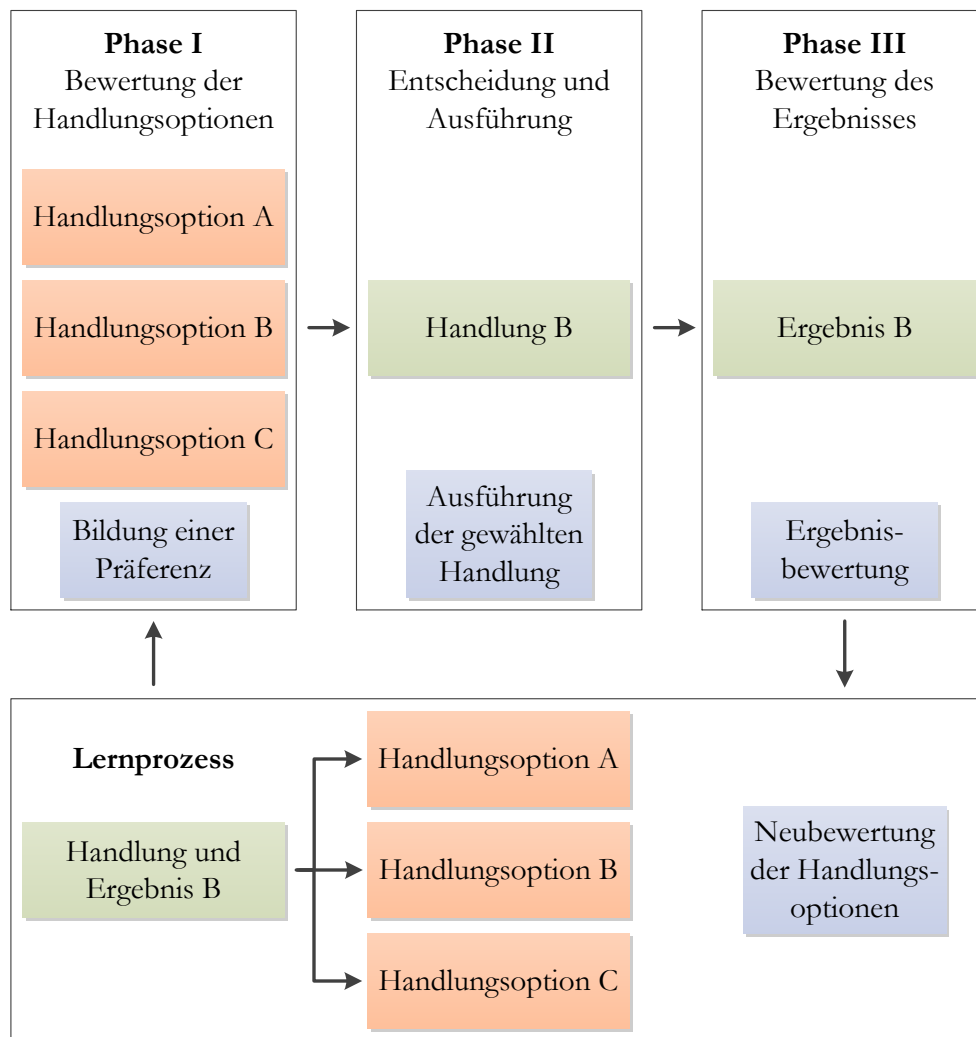


Abbildung 3: Modell der Entscheidungsfindung. In Phase I werden die zur Auswahl stehenden Handlungsoptionen bewertet. In Phase II findet eine Entscheidung für eine der Handlungsoptionen (Handlungsoption B) statt und die entsprechende Handlung wird ausgeführt. In Phase III wird das erfolgte Ergebnis bewertet. Anschließend findet ein Lernprozess statt, bei dem das erwartete und das tatsächlich erfahrene Ergebnis miteinander verglichen und die Handlungsoptionen neu bewertet werden. Abbildung modifiziert nach Ernst und Paulus, 2005.

Das hier aufgeführte theoretische Konzept zu den verschiedenen Phasen der Entscheidungsfindung kann bei verschiedenen Klassen von Entscheidungen angewendet werden. Bei Kosten-Nutzen-abhängigen Entscheidungen lassen sich auf Grund der Kosten, die bei einer Entscheidung anfallen, verschiedene Klassen von Entscheidungen voneinander abgrenzen. So hängt bei zeitabhängigem Entscheidungsverhalten der Wert einer Handlungsoption davon ab, ob das erwartete Ergebnis sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt verfügbar ist. Es muss eine Entscheidung zwischen einer geringen, sofort verfügbaren und einer hohen, später verfügbaren Belohnung getroffen werden. Bei aufwandsabhängigem Entscheidungsverhalten wird der Arbeitsaufwand, der für das Ergebnis erbracht werden muss, untersucht. Hier wird eine Entscheidung zwischen einer geringen

Belohnung, die wenig physischen Aufwand erfordert, und einer hohen Belohnung, die mehr physischen Aufwand erfordert, getroffen. Das Risiko beziehungsweise die Unsicherheit das erwartete Ergebnis überhaupt zu erhalten ist charakteristisch für das risikoabhängige Entscheidungsverhalten. Zur Entscheidung stehen hier eine geringe aber sichere Belohnung und eine hohe aber riskante Belohnung. Im Rahmen meiner Arbeit wurde vorrangig das risikoabhängige Entscheidungsverhalten untersucht, welches im nachfolgenden Abschnitt ausführlich beschrieben wird.

6.3 RISIKOABHÄNGIGES ENTSCHEIDUNGSVERHALTEN: ÜBERSICHT

An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass der Begriff Risiko im allgemeinen Sprachgebrauch die Wahrscheinlichkeit für einen Gewinn oder Verlust bezeichnet. Im Rahmen der Verhaltensforschung findet allerdings eine Unterscheidung zwischen Unsicherheit, im Sinne von Ungewissheit, versus Risiko statt (Volz und Gigerenzer, 2012). Bei Situationen mit Unsicherheit ist die Belohnungswahrscheinlichkeit ungewiss, das heißt die Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen der Belohnung ist nicht bekannt. Ein Beispiel hierfür ist der Aktienmarkt, bei dem kaum belastbare Aussagen über die weitere Entwicklung einer Aktie getroffen werden können.

Im Gegensatz dazu sind in riskanten Situationen die Belohnungswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Handlungsoptionen vollständig bekannt. Anhand der Kalkulationen der Belohnungswahrscheinlichkeiten kann eine optimale Entscheidung getroffen werden. Beim Würfelspiel sind die Bedingungen für eine riskante Situation erfüllt, da das Auftreten jeder Zahl die gleiche Wahrscheinlichkeit hat und diese bekannt ist.

Die in der Natur stattfindenden Ereignisse zählen zumeist zu Situationen mit Unsicherheit. Beispielsweise ist die Wahrscheinlichkeit für einen Geparden eine Gazelle zu erlegen nie vollständig bekannt. Unter Laborbedingungen können hingegen riskante Situationen entwickelt und untersucht werden. Im Rahmen meiner Arbeit wurden dazu Risikoaufgaben für Ratten verwendet (siehe Abschnitt 6.3.2).

6.3.1 GRUNDLAGEN

Um das Risiko einer Handlungsoption beurteilen zu können, muss dessen Wahrscheinlichkeit berücksichtigt werden. In diesem Fall versteht man unter der Wahrscheinlichkeit den Grad der Gewissheit, mit der die Handlungsoption eintreffen wird. In der Mathematik umfasst die Wahrscheinlichkeitsrechnung ein eigenes Teilgebiet. Nachfolgend wird, in enger Anlehnung an eine Arbeit zum Thema Neuroökonomie von Böhmer (2010), die geschichtliche Entwicklung der Wahrscheinlichkeitsrechnung und die dazu entwickelten Theorien vorgestellt.

Den Grundstein für das Verständnis von risikoabhängigem Entscheidungsverhalten wurde durch die Entwicklung des Wahrscheinlichkeitsbegriffes von Blaise Pascal (1623-1662) gelegt. Zusammen mit Kollegen seiner Zeit diskutierte er über Gewinnmöglichkeiten beim Glücksspiel, ein damals häufiger Zeitvertreib der gehobenen Gesellschaft. In einem Briefwechsel mit Pierre de Fermat entwickelte er Mitte des 17. Jahrhunderts die Grundlagen der klassischen Wahrscheinlichkeitsrechnung. Unter dem Begriff Wahrscheinlichkeit versteht man das Verhältnis der Anzahl des gewünschten Ergebnisses zur Gesamtzahl aller Ergebnisse. Demnach ist die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses eine Zahl zwischen 0 und 1, wobei bei 1 das Ereignis sicher ist und bei 0 niemals eintreten wird.

Einige Jahre nach Pascal zeigte Daniel Bernoulli (1700-1782) am Beispiel des St. Petersburg Paradox, dass es beim Glücksspiel nicht nur zu rationalen Entscheidungen kommt. Beim Spiel „Kopf oder Zahl“ wird beim Münzwurf auf eine der beiden Seiten gewettet. Setzt ein Spieler beispielweise 1 € auf Kopf und wird die Kopfseite geworfen, so erhält er den doppelten Geldbetrag von 2 € und das Spiel wird vorgesetzt. Dabei verdoppelt sich der Einsatz des eingesetzten Geldbetrages bei jeder Runde. In der zweiten Runde erhält der Spieler bei Kopf dementsprechend 4 €, in Runde drei 8 €, und so weiter. Landet die Münze auf Zahl, so endet das Spiel und der Einsatz ist verloren. Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen von Kopf oder Zahl liegt bei jeweils 50 %. Der erwartete Wert (*expected value*) bei diesem Spiel setzt sich aus der Wahrscheinlichkeit für den Wurf der Kopfseite an aufeinanderfolgenden Durchgängen multipliziert mit dem Einsatz zusammen:

$$(p \times \text{Wert}) = (0,5 \times 2) + (0,25 \times 4) + (0,125 \times 8) + \dots$$

Die Theorie des erwartenden Wertes (*expected value theory*) besagt, dass der erwartete Wert für jede Runde gleich (nämlich 1 €) ist und somit das Spiel theoretisch ewig weiter gespielt wird, um einen unendlich großen Geldbetrag zu gewinnen. In der Realität wagen allerdings die wenigsten Spieler mehr als ein paar Runden. Grund für diese sich widersprechenden Beobachtungen ist, dass bei Entscheidungen neben dem erwarteten Wert auch der subjektive Wert von Bedeutung ist. Darunter versteht man die tatsächliche Nützlichkeit eines Ergebnisses, die vor allem auch durch individuelle Einstellungen, Neigungen und Gefühle geprägt ist. Auf Grund dieser Beobachtungen entwickelte Bernoulli die Theorie des erwartenden Nutzens (*expected utility theory*).

Die Theorie des erwartenden Nutzens besagt, dass Menschen vor allem den zu erwartenden Nutzen und weniger den zu erwartenden Wert maximieren wollen. Dabei nimmt der Nutzen nicht linear mit dem objektiven Wert zu. So hat der Gewinn von 100 € beispielsweise einen unterschiedlichen Nutzen, je nachdem, ob das aktuelle Vermögen 0 € oder 1000 € beträgt. Dadurch entsteht eine konkave Kurve (Abbildung 4), die ab einem bestimmten Punkt ein Sättigungsniveau erreicht, bei der ein weiterer Gewinn nicht zu einer Steigerung des Nutzens führt (Glimcher et al., 2009).

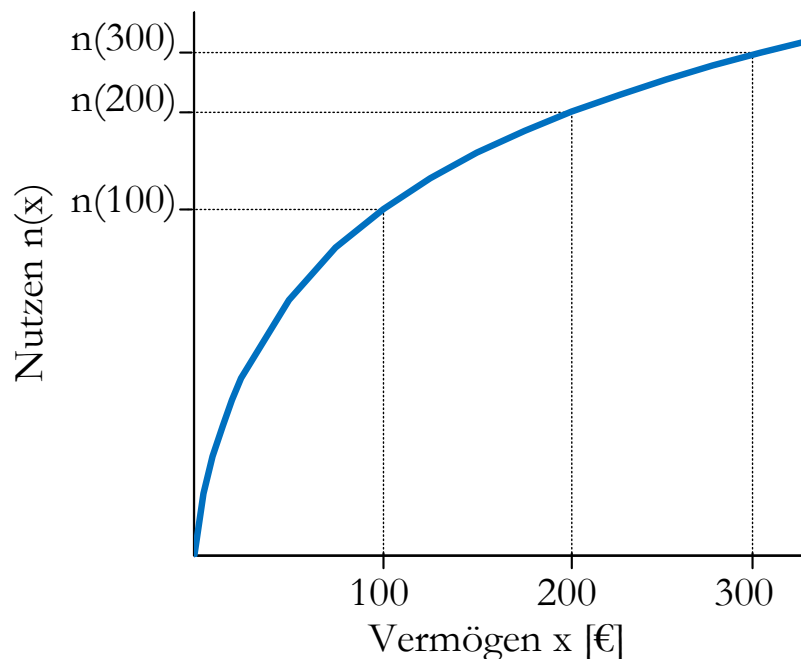


Abbildung 4: Konkave Nutzenfunktion $n(x) = x^{0.5}$, die den Nutzen $n(x)$ über dem Vermögen x abbildet. Eine Erhöhung des Vermögens von 0 € auf 100 € führt zu einer stärkeren Erhöhung des Nutzens als eine Erhöhung des Vermögens von 200 € auf 300 €. Abbildung modifiziert nach Glimcher et al., 2009.

Bei der Theorie des erwarteten Nutzens wird im Bezug auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten zwischen drei verschiedenen Gruppen von Entscheidern unterschieden (Lee, 2005). Die erste Gruppe bildet dabei eine lineare Beziehung zwischen dem objektiven Wert und dem Nutzen. Darunter versteht man einen Entscheider, der zwischen zwei Optionen mit demselben Durchschnittsgewinn keine Präferenz für eine der beiden Optionen bildet. Er verhält sich sozusagen risikoneutral. Dieser eher theoretische Entscheider taucht in der Realität selten auf, da Menschen und Tiere bestrebt sind riskante Situationen zu meiden. Bei risikoaversivem Entscheidungsverhalten vermindert der Faktor Risiko den zu erwartenden Nutzen. Das heißt, der risikoaverse Entscheider versucht riskante Optionen zu vermeiden und bevorzugt sichere Optionen. Bei der dritten Gruppe spricht man von sogenannten risikopräferierenden Entscheidern. Bei ihnen steigert der Faktor Risiko den zu erwartenden Nutzen und sie wählen besonders häufig die riskante Option.

In der Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelten Kahneman und Tversky (1979) die sogenannte *Prospect Theory*, eine Theorie die Entscheidungsverhalten in Situationen mit Risiko beschreibt. Im Gegensatz zu bisherigen Theorien erfolgt die Bewertung eines Gewinnes oder Verlustes bei der *Prospect Theory* als eine positive oder negative Änderung ausgehend von einem neutralen Referenzpunkt. Bei der Wertfunktion, die dieser Theorie zugrunde liegt, zeigt sich ein konkaver Kurvenverlauf im Gewinnbereich (Abbildung 5). Dieser kommt dadurch zustande, dass ein Gewinn im Anfangsbereich überproportional gewertet wird. Zusätzlich ist der Gewinnzuwachs ab einem bestimmten Punkt kaum mehr messbar und die Kurve flacht ab. So wird beispielsweise ein Gewinn von 10 € höher gewertet, wenn er eine Erhöhung von 0 € auf 10 € bedeutet als wenn er zu einer Erhöhung von 1000 € auf 1010 € führt. Der persönliche Nutzen ist folglich umso höher, je näher die Erhöhung am Referenzpunkt ist. Komplementär dazu zeigt sich ein konvexer Kurvenverlauf im Verlustbereich. Dieser spiegelt wieder, dass ein Verlust von 50 € bedeutender ist, wenn er das Vermögen von 100 € auf 50 € reduziert, als wenn eine Reduktion von 2000 € auf 1950 € stattfindet. Auf Grund der Beobachtung, dass ein Verlust subjektiv deutlich stärker gewichtet wird als ein gleichwertiger Gewinn führten Kahneman und Tversky den Begriff Verlustaversion ein. Bei der Wertfunktion zeigt sich entsprechend ein steilerer Verlauf im Verlustbereich im Vergleich zum Gewinnbereich.

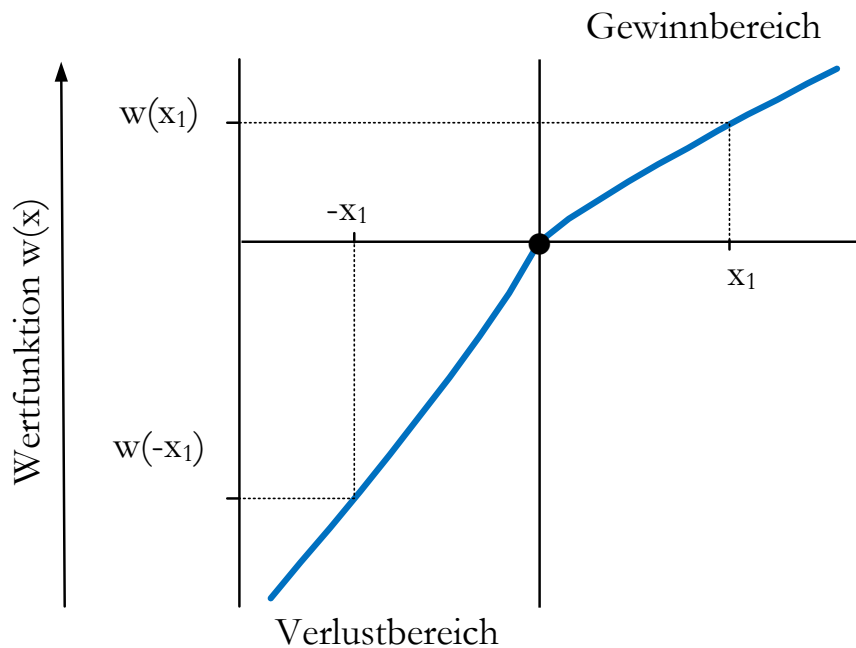


Abbildung 5: Wertfunktion der *Prospect Theory*. Dargestellt ist der Wert eines gleich großen Gewinnes x_1 oder Verlustes $-x_1$ ausgehend von einem neutralen Referenzpunkt (●). Abbildung modifiziert nach Glimcher et al., 2009.

In der Realität verhalten sich Individuen je nach Situation unterschiedlich riskant. Ein beliebtes Beispiel ist hierbei der Fahrer, der mit seinem vollkaskoversicherten Auto ins Kasino fährt (Lee, 2005). Beim Besuch eines Kasinos ist er mitunter bereit ein hohes Risiko einzugehen und eine Geldsumme zu verlieren oder zu gewinnen. Andererseits spricht die abgeschlossene Autoversicherung für ein hohes Sicherheitsbedürfnis und demzufolge für eine Risikoaversion.

Dieses scheinbar konträre risikoabhängige Entscheidungsverhalten untersuchten Weber und Kollegen (Weber et al., 2002). Sie zeigten, dass es verschiedene Arten von Risiko gibt und grenzten fünf Risikobereiche voneinander ab: Finanzentscheidungen (unterteilt in Investitionen und Glücksspiel), Gesundheit/Sicherheit, Freizeitgestaltung, moralische Entscheidungen und soziale Fragestellungen. Wie im oben dargestellten Beispiel weisen Individuen dabei häufig ein unterschiedliches Risikoverhalten in den verschiedenen Bereichen auf. Das risikopräferierende Verhalten des Kasinobesuchs fällt dabei in den Risikobereich Finanzentscheidungen/Glücksspiel und das risikoaverse Verhalten ist dem Risikobereich Gesundheit/Sicherheit zuzuordnen.

In diesem Abschnitt wurden die theoretischen Grundlagen von risikoabhängigem Entscheidungsverhalten dargestellt. Sie bilden die Basis der Forschung in diesem Bereich. Um im Labor das Entscheidungsverhalten des Alltags möglichst genau zu simulieren existieren verschiedene Risikoaufgaben. Die an Menschen und Tieren eingesetzten Untersuchungsverfahren und Risikoaufgaben werden im nachfolgenden Abschnitt behandelt.

6.3.2 TESTAUFGABEN

In der klinischen Forschung wurden die ersten systematischen Untersuchungen zum risikoabhängigen Entscheidungsverhalten von Bechara und Kollegen durchgeführt. Sie etablierten die sogenannte Iowa-Glücksspielaufgabe (*Iowa Gambling Task*, Bechara et al., 1994). Bei der Iowa-Glücksspielaufgabe hat ein Proband vier Kartenstapel vor sich liegen und wählt in aufeinanderfolgenden Durchgängen stets eine Karte aus (Abbildung 6). Jede Karte informiert den Teilnehmer über einen bestimmten Geldbetrag, der gewonnen oder verloren wurde. Am Spielende wird der erspielte Gesamtbetrag an den Probanden ausbezahlt.

Entscheidend an dieser Aufgabe ist, dass die Kartenstapel unterschiedliche Gewinn-Verlust-Verhältnisse haben. Man unterscheidet hierbei zwischen sogenannten risikoreichen und risikoarmen Kartenstapeln. Die zwei risikoreiche Kartenstapel enthalten Karten, die zu hohen Gewinnen und zu hohen Verlusten führen. Die beiden risikoarmen Kartenstapel beinhalten Karten, die zu geringeren Gewinnen und zu geringeren Verlusten führen. Um den Gewinn zu maximieren ist es langfristig vorteilhaft vermehrt Karten aus den risikoarmen Stapeln zu wählen. Die verstärkte Auswahl des risikoreichen Kartenstapels führt langfristig zu keinem Gewinn oder sogar zu einem Verlust (Bechara, 2004; Ernst und Paulus, 2005).

Im Verlauf der Aufgabe lernt der Proband die unterschiedlichen Kartenstapel mit ihren jeweiligen Gewinn- und Verlustwahrscheinlichkeiten kennen und passt sein Entscheidungsverhalten entsprechend an (Bechara et al., 1994). Bechara und seine Kollegen untersuchten mit der Iowa-Glücksspielaufgabe vor allem Probanden mit Läsionen in klar umschriebenen Gehirnarealen, wie sie nach einem Schlaganfall oder einer traumatischen Verletzung auftreten. Zeigen Probanden Defizite bei der Iowa-Glücksspielaufgabe, können neben einer veränderten Risikoeinschätzung auch andere Gründe, wie beispielsweise ein mangelndes Arbeitsgedächtnis, für das abweichende Verhalten vorliegen. Aus diesem

Grund werden neben der eigentlichen Iowa-Glücksspielaufgabe Varianten dieser Aufgabe und weitere Testverfahren verwendet um ein vorliegendes Defizit möglichst genau zu erfassen (Rösler, 2011).

	risikoreiche Kartenstapel		risikoarme Kartenstapel	
	A	B	C	D
Gewinn/Karte	100 €	100 €	50 €	50 €
Verlust/Karte	250 €	1250 €	50 €	250 €
Risiko für Verlust	50 %	10 %	50 %	10 %
Durchschnittsbetrag nach 10 Durchgängen	-250 €	-250 €	250 €	250 €

Abbildung 6: Die Iowa-Glücksspielaufgabe zeichnet sich durch eine unterschiedliche Gewinn- und Verlustverteilung bei den einzelnen Kartenstapeln aus.

Standardisierte Risikoaufgaben, wie die Iowa-Glücksspielaufgabe, ermöglichen die Erforschung von risikoabhängigem Entscheidungsverhalten in gesunden und beeinträchtigten Probanden. Zusätzlich liefern bildgebende Verfahren Hinweise welche Gehirnareale an diesem Prozess beteiligt sein können (Floresco, St Onge, et al., 2008). Eine Möglichkeit Gehirnareale, die risikoabhängiges Entscheidungsverhalten steuern, zu untersuchen bieten bildgebende Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) oder die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Bei einem fMRT wird eine farbig kodierte Abbildung der Gehirnaktivität erstellt (Abbildung 7). Diese zeigt Gehirnareale mit erhöhter Durchblutung, die mit einer Aktivierung der Neurone in diesen Arealen näherungsweise korreliert. Mit diesem Untersuchungsverfahren können Probanden eine Risikoaufgabe durchführen, während gleichzeitig ein fMRT erstellt wird (Kuhnen und Knutson, 2005).

Knutson und Peterson (2005) untersuchten mittels fMRT die Aktivierung einzelner Gehirnareale während Probanden Spielaufgaben absolvieren. Dabei führt sowohl die Erwartung einer Belohnung, als auch die Gabe einer Belohnung, zu einer neuronalen

Aktivierung in unterschiedlichen Gehirnarealen. In den jeweiligen Gehirnarealen besteht eine Korrelation zwischen der Höhe der Belohnung und der Aktivierung. Das heißt, die Areale kodieren die Belohnungshöhe der erwarteten beziehungsweise der erfolgten Belohnung. Weitere Untersuchungen mittels fMRT während dem Durchführen einer Glücksspielaufgabe zeigen zusätzlich, dass die Aktivierung bestimmter Gehirnareale mit der Wahrscheinlichkeit den Gewinn zu erhalten korreliert (Knutson et al., 2005). Die Kodierung der Belohnungshöhe und der Wahrscheinlichkeit erfolgt in unterschiedlichen Gehirnarealen und findet unabhängig voneinander statt (Tobler et al., 2007).

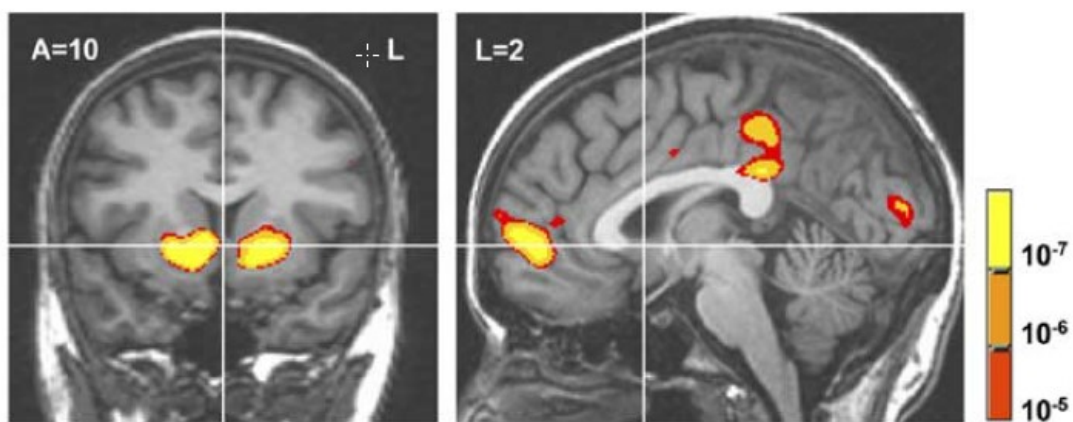


Abbildung 7: Die fMRT-Aufnahme zeigt die Differenz der neuronalen Aktivität zwischen einem Gewinn und einem Verlust während dem Durchführen einer Spielaufgabe. Abbildung aus Kuhnen und Knutson, 2005.

Die Vorteile des fMRT liegen in der guten räumlichen Auflösung und der Tatsache, dass keine Kontrastmittel injiziert werden müssen, das heißt die Methode ist nichtinvasiv. Auf diese Weise kann beispielweise das risikoabhängige Entscheidungsverhalten von Parkinson-Patienten untersucht und ein Vergleich zu nicht erkrankten Probanden gezogen werden (van der Vegt et al., 2013). Limitierend an diesem Verfahren ist, dass zwar angezeigt werden kann, welche Gehirnareale zu einem bestimmten Zeitpunkt verstärkt aktiv sind, ein Nachweis inwieweit das Gehirnareal notwendig ist, um eine angepasste Entscheidung zu treffen, kann allerdings nicht erbracht werden (Zeeb et al., 2015).

Um risikoabhängiges Entscheidungsverhalten im Tiermodell zu untersuchen wurde eine Variante der Iowa-Glücksspielaufgabe entwickelt, die von Ratten in Skinner-Boxen durchgeführt wird (Zeeb et al., 2009). Entsprechend der für den Menschen verwendeten

Aufgabe haben die Tiere hier verschiedene Wahlmöglichkeiten, die langfristig zu unterschiedlichen Mengen an Futterbelohnung führen. Darüber hinaus existieren für Untersuchungen am Tiermodell eine große Anzahl an verschiedenen Risikoaufgaben, die in klassischen Skinner-Boxen, in Boxen, die mit einem Touchscreen ausgestattet sind oder in einem sogenannten T-Labyrinth ausgeführt werden (Abela und Chudasama, 2013; Nasrallah et al., 2009; St Onge und Floresco, 2009; Yang und Liao, 2015). Diese Risikoaufgaben unterscheiden sich vor allem in Hinblick auf die Anordnung der Belohnungswahrscheinlichkeit für das Erhalten einer Futterbelohnung und darüber hinaus in zahlreichen Details wie beispielsweise der Anzahl der Durchgänge pro Tag, der Art der Futterbelohnung und der Anzahl an Handlungsoptionen.

Ein wichtiger Unterschied bei Risikoaufgaben für Menschen und Tiere stellt die Art der Belohnung und die daraus resultierenden Konsequenzen dar. Während bei Menschen überwiegend ein Geldbetrag erspielt wird, versuchen Tiere meist eine bestimmte Futterbelohnung zu maximieren. Der Mensch spielt um einen Geldbetrag und kann dabei sowohl einen Gewinn als auch einen Verlust, also eine Verringerung des Anfangsbestandes, erzielen (Bechara et al., 1994). Im Gegensatz dazu besteht im Tiermodell die Möglichkeit zwischen dem Erhalten und dem Ausbleiben einer bestimmten Futterbelohnung (Cardinal und Howes, 2005). Eine bereits ausgegebene und verzehrte Futterbelohnung kann im Gegensatz zu einem Geldbetrag nicht mehr zurückgenommen werden (Orsini et al., 2015). Eine Sonderform bildet hierbei eine Risikoaufgabe, bei der die Futterbelohnung der riskanten Option mit leichten Stromstößen als aversiven Stimulus gepaart wird (Shimp et al., 2015).

Die im Rahmen meiner Arbeit verwendeten Risikoaufgaben beruhen auf den Arbeiten von Cardinal und Howes (2005) und Floresco, St Onge und Kollegen (2008). In der Skinner-Box hat das Tier die Wahl zwischen zwei unterschiedlichen Hebeln (Abbildung 8). Bei einem der Hebel führt ein Hebeldruck sicher zu einer geringen Futterbelohnung. Dieser wird künftig als „sicherer Hebel“ bezeichnet. Beim anderen Hebel erfolgt nach einem Hebeldruck entweder eine hohe oder gar keine Futterbelohnung. Dieser Hebel wird als „riskanter Hebel“ bezeichnet. Die von mir eingesetzten Risikoaufgaben sind dabei so konzipiert, dass die „Belohnungswahrscheinlichkeit“, also die Wahrscheinlichkeit beim riskanten Hebel eine Futterbelohnung zu erhalten, im Verlauf der Aufgabe abnimmt. Das

heißt, die Belohnungswahrscheinlichkeit für das Erhalten der hohen Futterbelohnung ist zu Beginn sehr hoch und gegen Ende der Aufgabe gering.

Die verschiedenen Risikoaufgaben für Menschen und Tiere ermöglichen die Erforschung der am risikoabhängigen Entscheidungsverhalten beteiligten Gehirnstrukturen und die dabei ablaufenden neuronalen Prozesse. Allerdings erschweren die Vielzahl der verwendeten Risikoaufgaben als auch die unterschiedlichen Belohnungsarten einen Vergleich von Forschungsergebnissen innerhalb einer Spezies und eine Übertragung der im Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen.

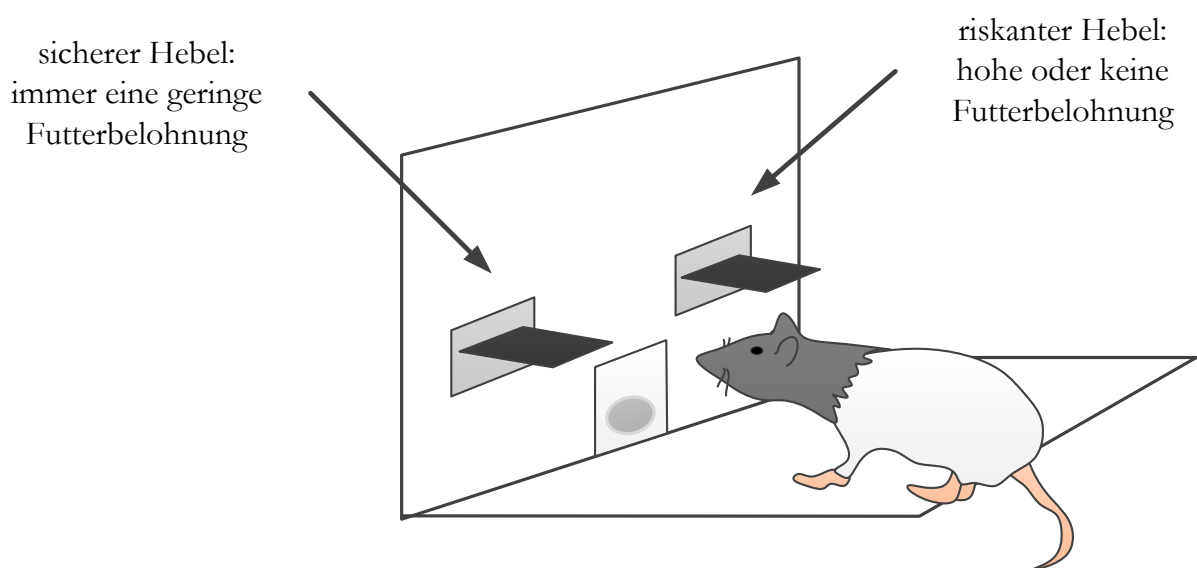


Abbildung 8: Schematische Darstellung einer Ratte in der Skinner-Box. Beim Durchführen einer Risikoaufgabe hat das Tier die Wahl zwischen zwei Hebeln. Beim sicheren Hebel erhält sie immer eine geringe Futterbelohnung. Beim riskanten Hebel hat sie die Möglichkeit eine hohe aber riskante Futterbelohnung zu erhalten.

6.4 RISIKOABHÄNGIGES ENTSCHEIDUNGSVERHALTEN: BETEILIGTE GEHIRNSTRUKTUREN

Forschungen im Bereich des risikoabhängigen Entscheidungsverhaltens haben gezeigt, dass eine Bewertung verschiedener Kosten und Belohnungswahrscheinlichkeiten erforderlich ist um eine optimale Entscheidung zu treffen. Die daran beteiligten neuronalen Schaltkreise umfassen zahlreiche Gehirnareale, darunter auch Bereiche der Frontallappen, der Amygdala und des ventralen Striatums (Floresco, St Onge, et al., 2008). Um eine anatomische Einordnung der bisher bekannten Erkenntnisse zu vereinfachen, wird nachfolgend zunächst ein allgemeiner Überblick über das Nervensystem von Säugetieren gegeben.

Das Nervensystem von Säugetieren wird unterteilt in das Zentralnervensystem und das periphere Nervensystem. Dabei ist das Zentralnervensystem vollständig von Knochen umhüllt: das Gehirn liegt im Schädel und das Rückenmark ist von der knöchernen Wirbelsäule umschlossen. Bereits in der frühen Embryonalentwicklung lassen sich im Gehirn verschiedene anatomische Abschnitte erkennen. Am rostralen Ende des Neuralrohrs bilden sich drei Bereiche aus, die in Vorder-, Mittel- und Nachhirn unterteilt werden. Das Vorderhirn gliedert sich in die Bereiche Telencephalon und Diencephalon. Es spielt vor allem bei der sensorischen Wahrnehmung, bei Lern- und Gedächtnisprozessen und komplexem Verhalten eine wichtige Rolle (Carlson, 2013). An der Steuerung von risikoabhängigen Entscheidungsprozessen ist vor allem das Telencephalon maßgeblich beteiligt. Es setzt sich aus zwei zerebralen Hemisphären zusammen. Der äußere Bereich bildet dabei die Großhirnrinde (zerebraler Cortex) und in den subcorticalen Regionen befinden sich die Basalganglien und das limbische System (Bear et al., 2016). Dem Aufbau dieser Gehirnareale und ihre bislang bekannte Beteiligung am risikoabhängigen Entscheidungsverhalten widmen sich die nächsten Abschnitte.

6.4.1 PRÄFRONTALCORTEX

Der zerebrale Cortex gilt als Eingangsbereich für Informationen aus den Sinnesorganen. Darüber hinaus spielt er eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Willkürbewegung und dem motivationalen Verhalten. Seine intensive Faltung dient der Oberflächenvergrößerung und lässt eine Unterteilung in verschiedene Lappen zu, die sich nicht nur anatomisch, sondern auch funktionell voneinander unterscheiden (Hanser, 2005).

Innerhalb des zerebralen Cortex befindet sich der Präfrontalcortex (PFC), der die anterioren Bereiche des Frontallappens umfasst und ein wichtiges Gehirnareal für die Steuerung von Entscheidungsverhalten ist. Der PFC unterhält zahlreiche bidirektionale Verbindungen mit anderen Gehirnarealen und tauscht dabei sensorische und motorische Informationen aus. Die meisten im PFC ankommenden Informationen entstammen dem Thalamus. Darüber hinaus erhält der PFC auch Informationen aus anderen corticalen und subcorticalen Bereichen, meist aus sekundären und seltener aus primären sensorischen Cortices. Der PFC ist bei Primaten und insbesondere beim Menschen stark ausgeprägt und an höheren kognitiven Funktionen beteiligt. Dazu zählen sowohl das Entwickeln von

Plänen und Strategien als auch bewusste und angepasste Entscheidungsprozesse (Squire et al., 2008). Die Anatomie des PFC ist komplex und weist bei verschiedenen Spezies große Unterschiede auf. Bei Nagetieren unterscheidet man innerhalb des PFC entsprechend ihrer Lage die Bereiche medialer Präfrontalcortex (mPFC) und anteriorer cingulärer Cortex (ACC) (Abbildung 9). Diese werden ihrerseits wieder in verschiedene Subregionen aufgeteilt. Beispielsweise bildet der orbitofrontale Cortex (OFC) eine Subregion innerhalb des mPFC (Cardinal et al., 2002).

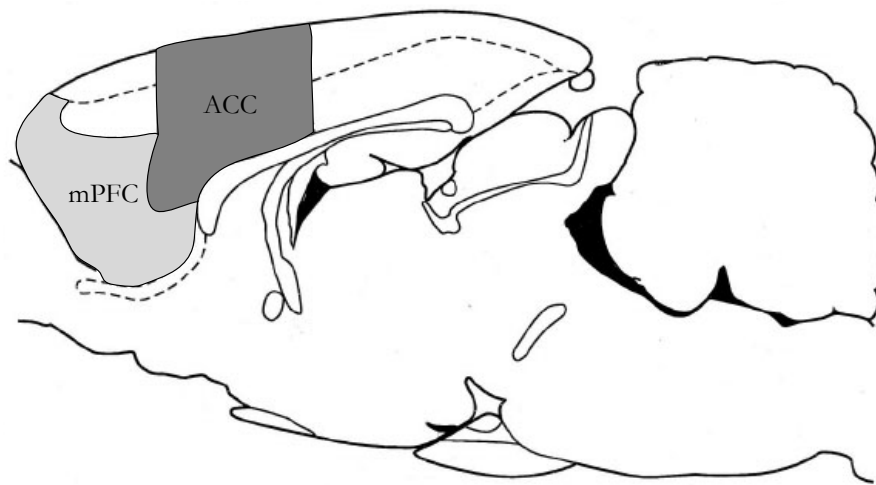


Abbildung 9: Die Strukturen des Präfrontalcortex dargestellt in einem Sagittalschnitt durch das Gehirn der Ratte. Dargestellt sind der mediale Präfrontalcortex (mPFC), zusammengesetzt aus prä- und infralimbischem Cortex, und der anteriore cinguläre Cortex (ACC). Abbildung aus Paxinos und Watson, 1998.

Bildgebende Verfahren weisen darauf hin, dass bei Aufgabenstellungen, die risikoabhängiges Entscheidungsverhalten erfordern, ein Netzwerk aktiviert wird, welches den mPFC, den OFC und darüber hinaus die Amygdala umfasst (Floresco, St Onge, et al., 2008). Diese Gehirnareale werden nachfolgend vorgestellt und ihre bislang bekannte Rolle am risikoabhängigen Entscheidungsverhalten erläutert.

Medialer Präfrontalcortex. Der mediale Präfrontalcortex ist an einer Vielzahl von unterschiedlichen Verhaltensformen beteiligt. Zahlreiche Studien untersuchten insbesondere den Einfluss des mPFC bei der Regulation von Entscheidungsverhalten, wozu auch die Bereiche Konfliktüberwachung, Erkennen von Fehlern, exekutive Kontrolle und belohnungsvermitteltes Lernen gezählt werden. Darüber hinaus spielt der mPFC auch bei Gedächtnisprozessen eine wichtige Rolle (Euston et al., 2012).

Der mPFC ist in erster Linie daran beteiligt eine angepasste Entscheidung zu treffen. Um dies zu ermöglichen erhält der gesamte PFC zahlreiche Informationen über sensorische und limbische Eingänge und bildet eine adäquate Repräsentation der Ziele (Miller, 2000). Der mPFC reagiert dabei vor allem auf appetitive oder aversive Stimuli (Euston et al., 2012). Rushworth und Kollegen (2011) stellten fest, dass die subjektive Bewertung eines erwarteten oder tatsächlichen Ergebnisses mit einer erhöhten Aktivität im ventralen mPFC und OFC einhergeht. Neben der Repräsentation von positiven und negativen erwarteten Belohnungen ist der mPFC auch bei der Regulation von Entscheidungen von Bedeutung. Untersuchungen mittels fMRT zeigten beispielsweise eine Aktivierung des mPFC beim Erkennen von falsch getroffenen Entscheidungen sowie bei Unsicherheit und Konflikten bezüglich einer Entscheidung (Ridderinkhof et al., 2004). Bei elektrophysiologischen Untersuchungen war die neuronale Aktivität im mPFC bei Ratten, die eine Belohnung erwarten, erhöht (Pratt und Mizumori, 2001). In einer Risikoaufgabe, bei der die Belohnungswahrscheinlichkeit für das Erhalten einer hohen Futterbelohnung im Verlauf der Aufgabe abnimmt, führte eine Inaktivierung des mPFC zu einer gesteigerten Präferenz für den riskanten Hebel (St Onge und Floresco, 2010). Weitere Studien zeigten, dass Subregionen des mPFC nicht nur auf appetitive, sondern auch auf aversive Stimuli reagieren (Baeg et al., 2001).

Der mPFC setzt sich bei der Ratte aus dem prälimbischen und dem infralimbischen Cortex zusammen. Die hier dargelegten Informationen bezüglich motivational bedeutsamer Stimuli werden insbesondere von den dorsalen prälimbischen Subregionen des mPFC vermittelt. Die ventralen infralimbischen Subregionen des mPFC vermitteln hingegen die autonome und emotionale Kontrolle und die Steuerung der Skelettmuskulatur (Euston et al., 2012).

Orbitofrontaler Cortex. Der orbitale Teil des PFC umfasst den über den Augenhöhlen (Orbita) liegenden Bereich und wird orbitofrontaler Cortex genannt. Im OFC werden Informationen aus somatosensorischen, visuellen und gustatorischen Gehirnarealen integriert. Diese beeinflussen die Regulation von motivationalem Verhalten, wie die Nahrungssuche, sowie von emotionalem und sozialem Verhalten. Darüber hinaus werden im OFC neben positiven Verstärkern auch negative Verstärker, wie beispielsweise das Auftreten einer Bestrafung, integriert (Rolls, 2000). Die Integration der verschiedenen Informationen im

OFC bildet die Basis für die Bewertung der verschiedenen Verstärker und setzt Lernvorgänge über die erlebten Ereignisse in Gang (Böhmer, 2010).

Bildgebende Verfahren zeigten, dass in Bereichen des OFC eine Bewertung von zu erwartenden Belohnungen erfolgt. Die Bewertung von verschiedenen Gewinnen oder Verlusten scheint auf einer subjektiven Skala abgebildet zu werden. Dadurch kann eine Bewertung von nicht direkt miteinander vergleichbaren Ergebnissen, wie beispielsweise einem Geldgewinn und einem Sachpreis, erfolgen. Diese subjektive Bewertung spiegelt sich auch in der neuronalen Aktivität wieder. So zeigten fMRI-Studien eine Korrelation der Aktivität im OFC und der Attraktivität eines Gewinnes oder Verlustes. Das heißt, der OFC bildet nicht nur eine Repräsentation darüber aus, welche der Belohnungen die Bessere ist, sondern er bewertet auch die verschiedenen Handlungsoptionen anhand einer subjektiven Skala (FitzGerald et al., 2009).

Bechara, Damasio und Kollegen zeigten, dass Probanden mit Schäden in den ventromedialen und orbitofrontalen Bereichen des PFC ein verändertes Entscheidungsverhalten in der Iowa-Glücksspielaufgabe aufwiesen. Im Gegensatz zu gesunden Probanden wiesen sie ein riskanteres Entscheidungsverhalten auf, indem sie häufiger den risikoreichen Kartenstapel wählten (Bechara et al., 1994). Zusätzlich absolvierten die Probanden mit Schäden in den ventromedialen und orbitofrontalen Bereichen des PFC eine Variante der Iowa-Glücksspielaufgabe, bei der die Wahrscheinlichkeit beim risikoreichen Kartenstapel eine Belohnung zu erhalten im Verlauf der Spieldauer abnimmt. Bei gesunden Probanden führte dies dazu, dass im Verlauf des Spieles zunehmend weniger Karten vom risikoreichen Kartenstapel gezogen wurden. Das heißt, die gesunden Probanden reagierten auf die sich verschlechternden Bedingungen des riskanten Kartenstapels, indem sie ihn zunehmend weniger auswählten. Im Gegensatz dazu waren Patienten mit Läsionen im Bereich des OFC nicht in der Lage ihr Entscheidungsverhalten den Veränderungen der Glücksspielaufgabe anzupassen und hatten eine unverändert hohe Präferenz für den risikoreichen Kartenstapel (Fellows und Farah, 2005). Diese Studien weisen dem OFC die Fähigkeit zu aus Fehlern zu lernen und ermöglichen ein flexibles Verhalten bei sich verändernden Bedingungen (Floresco, St Onge, et al., 2008).

Das risikoabhängige Entscheidungsverhalten von Ratten wurde mit einer für die Skinner-Box entwickelten Risikoaufgabe, angelehnt an die Iowa-Glücksspielaufgabe, untersucht

(Abbildung 8). Unbehandelte Kontrolltiere wählten zu Beginn verstärkt die riskante Handlungsoption, entschieden sich allerdings im Verlauf der Risikoaufgabe mit abnehmender Belohnungswahrscheinlichkeit zunehmend für die weniger riskante Handlungsoption. Tiere mit einer Läsion im Bereich des OFC unterschieden sich anfangs nicht von den unbehandelten Kontrolltieren, passten allerdings im weiteren Verlauf der Risikoaufgabe ihr Entscheidungsverhalten nicht den veränderten Bedingungen an. Das heißt, sie hatten im gesamten Verlauf der Aufgabe eine erhöhte Präferenz für die riskante Handlungsoption (Pais-Vieira et al., 2007). In einer weiteren Risikoaufgabe, bei der die Belohnungswahrscheinlichkeit für den riskanten Hebel im Verlauf der Aufgabe abnimmt, wurden jedoch nach einer Inaktivierung des OFC keine Veränderungen des risikoabhängigen Entscheidungsverhaltens beobachtet (St Onge und Floresco, 2010).

Zusammenfassend betrachtet sprechen die an Mensch und Tier erhobenen Befunde dafür, dass der OFC eine Sensitivität für Veränderungen des Risikos vermittelt und dadurch flexibles Verhalten ermöglicht (Floresco, St Onge, et al., 2008).

6.4.2 BASALGANGLIEN

Ein weiteres Teilgebiet des Telencephalons bilden die Basalganglien. Sie bestehen aus einer Ansammlung von subcorticalen Kernen, die rund um den Thalamus angeordnet sind (Abbildung 10). Zu den Basalganglien gehören neben dem Striatum der subthalamische Nucleus, der Globus Pallidus und die Substantia Nigra (SN). Das Striatum setzt sich aus dem Nucleus Caudatus, dem Putamen und dem Nucleus Accumbens zusammen. Der Nucleus Caudatus wird auch Schweifkern genannt, da er das Putamen schweif förmig umschließt. An das Putamen schließt sich der Globus Pallidus an. Dieser liegt im Inneren der Basalganglien und wird aus den Subarealen Globus Pallidus externi und interni gebildet (Rösler, 2011).

Die Eingangsstruktur der Basalganglien bildet das Striatum. Die striatalen Neurone sind vorwiegend GABAerg, das heißt, sie nutzen den Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure. Die im Striatum ankommenden exzitatorischen Neurone entstammen vorwiegend dem zerebralen Cortex, können aber auch aus den Kernen des Thalamus kommen. Diese Informationen werden dann in den Strukturen der Basalganglien verarbeitet und über den Globus pallidus und die Substantia Nigra pars reticulata an den Thalamus und zurück zu

den Ausgangsstrukturen geleitet (Bear et al., 2016). Aus diesem Grund spricht man hier von einer sogenannten cortico-striatal-thalamisch-corticalen Funktionsschleife, die nachfolgend genauer betrachtet wird.

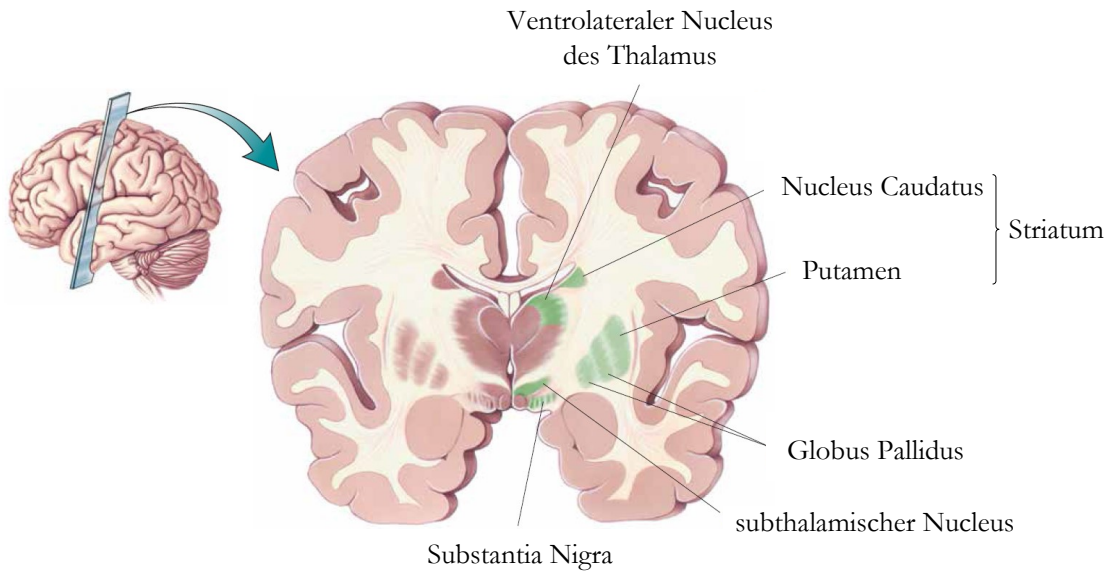


Abbildung 10: Die Lage der Basalganglien dargestellt in einem Transversalschnitt durch das menschliche Gehirn. Dargestellt sind der ventrolaterale Nucleus des Thalamus und die Strukturen der Basalganglien: Striatum (zusammengesetzt aus Nucleus Caudatus und Putamen), Globus Pallidus, subthalamischer Nucleus und Substantia Nigra. Abbildung aus Bear et al., 2016.

Die Informationsverarbeitung innerhalb der Basalganglien verläuft über zwei Schaltkreise, die eine entgegengesetzte Wirkung haben: der direkte und der indirekte Signalweg (Abbildung 11). Der direkte Signalweg unterstützt die Ausführung eines bestimmten Prozesses, wie beispielsweise die Ausführung eines Bewegungsprogrammes. Die überwiegend aus dem zerebralen Cortex eingehenden Informationen verlaufen direkt vom Putamen zum Globus Pallidus interni und wirken dort inhibitorisch auf die abgehenden Afferenzen. Dadurch wird die tonische Hemmung der abgehenden Afferenzen auf den Thalamus unterbrochen und die Ausführung des Bewegungsprogrammes freigegeben.

Im Gegensatz zum direkten Signalweg hemmt der indirekte Signalweg die Ausführung des Bewegungsprogrammes. Die eingehenden Informationen aus dem Putamen werden hier zusätzlich über den Globus Pallidus externi geleitet, bevor sie den Globus Pallidus interni erreichen. Da der Globus Pallidus externi seinerseits eine tonische Hemmung der Afferenzen im Globus Pallidus interni bewirkt, kommt es zur Aufhebung der hemmenden Wirkung auf den Thalamus. Dementsprechend wird die Hemmung auf den Thalamus verstärkt und die Ausführung des Bewegungsprogrammes blockiert (Rösler, 2011).

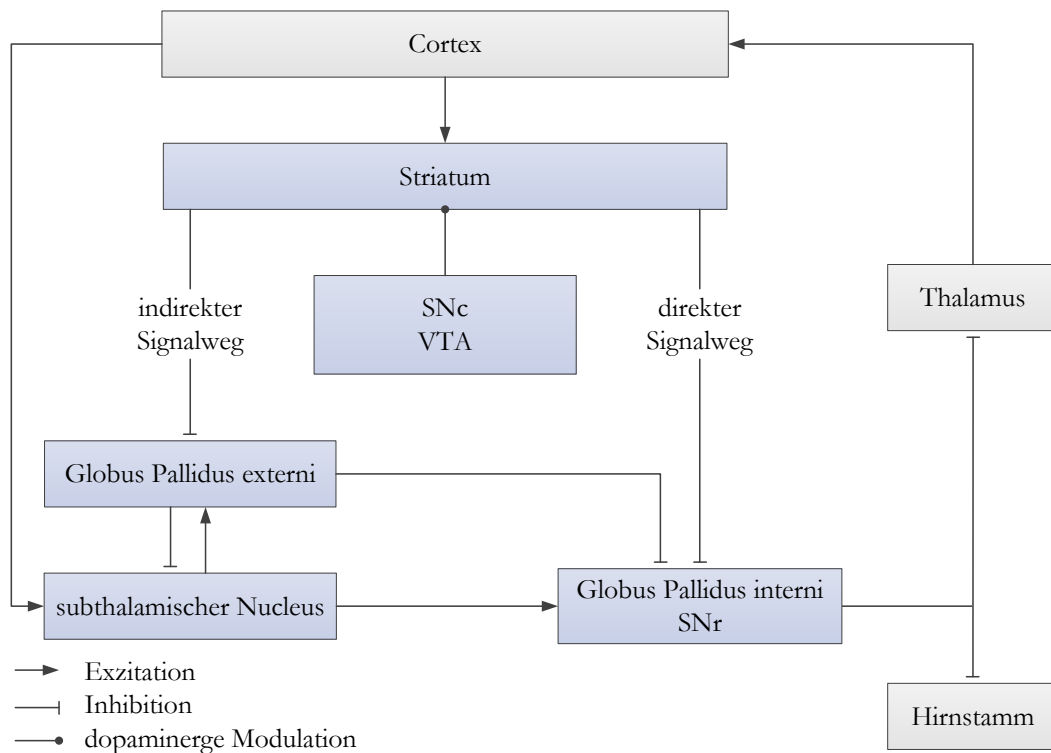


Abbildung 11: Schematische dargestellt ist der direkte und indirekte Signalweg der Basalganglien. Das Striatum leitet die eingehenden Informationen aus dem Cortex über die beiden Signalwege zu den Ausgangsstrukturen Globus Pallidus internus und Substantia nigra pars reticulata. Diese leiten die Informationen zum Hirnstamm oder über den Thalamus zurück zum Cortex. Abkürzungen: SNc, Substantia nigra pars compacta; VTA, ventrales tegmentales Areal; SNr, Substantia nigra pars reticulata. Abbildung modifiziert nach Yin et al., 2006.

Neben der vorwiegend GABAergen Modulation des Schaltkreises findet auch eine phasische Dopamin-Ausschüttung in den Basalganglien statt. Die dopaminergen Neurone verlaufen von der Substantia nigra pars compacta zum Putamen. Eine phasische Dopamin-Ausschüttung im Putamen wirkt dabei exzitatorisch auf die dort vorhandenen D1-Rezeptoren und inhibitorisch auf die ebenfalls vorhandenen D2-Rezeptoren. Die D1-Rezeptoren sind vor allem am direkten Signalweg beteiligt. Eine verstärkte Dopamin-Freisetzung führt zu einer Verstärkung des Signalweges und letztlich zu einer verstärkten Freigabe von Bewegungsprogrammen. Der indirekte Signalweg wird vorwiegend durch D2-Rezeptoren vermittelt, wodurch eine Inhibition infolge der phasischen Dopamin-Ausschüttung die hemmende Wirkung auf das Ausführen von Bewegungsprogrammen abschwächt. Durch die unterschiedlichen Abläufe beim direkten und indirekten Signalweg führt eine phasische Dopamin-Freisetzung in den Eingangsstrukturen der Basalganglien in beiden Fällen zu einer gesteigerten Aktivität in den Zielstrukturen, dem zerebralen Cortex und dem Hirnstamm (Rösler, 2011).

Die Basalganglien sind vorwiegend an der Steuerung der Willkürmotorik aber auch an kognitiven und emotionalen Funktionen beteiligt. Beispielsweise führt bei der Parkinson-Erkrankung die verminderte Freisetzung von Dopamin aus der SN über die genannten Signalwege zu einer Hemmung der motorischen Aktivität. Es kommt zum Auftreten der charakteristischen Erkrankungssymptome wie verlangsamten Bewegungen und Muskelzittern bis hin zu Muskelstarre. Darüber hinaus sind Teile der Basalganglien auch im Zusammenhang mit Entscheidungsverhalten relevant (Bear et al., 2016).

Striatum. Das Striatum bildet den größten Teil der Basalganglien und lässt sich anatomisch und funktionell in einen dorsalen und einen ventralen Bereich teilen (Abbildung 12). Der dorsale Bereich wird aus dem Nucleus Caudatus und dem Putamen gebildet, die bei Primaten durch eine interne Kapsel voneinander abgetrennt sind. Dies erscheint unter dem Mikroskop als ein gestreifter Bereich wodurch das Striatum auch Streifenkörper genannt wird. Die Funktion des dorsalen Striatums liegt vor allem in der Modulation motorischer Prozesse. Das ventrale Striatum setzt sich aus dem Nucleus Accumbens und dem Tuberculum olfactorium zusammen und ist vorrangig an der Belohnungsverarbeitung beteiligt (Rösler, 2011).

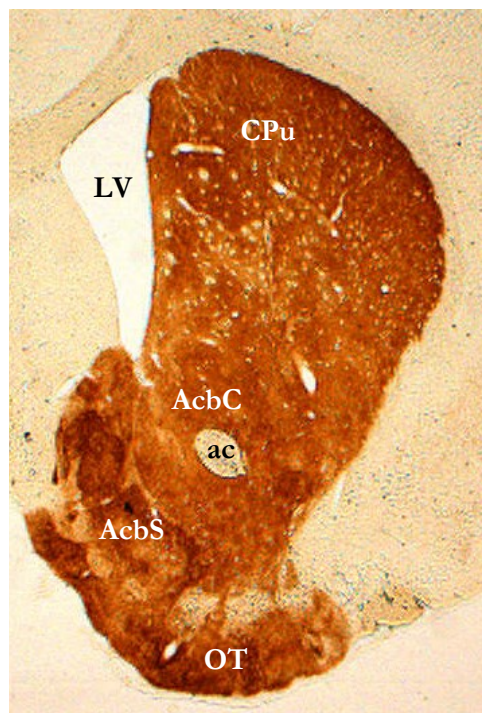


Abbildung 12: Transversalschnitt durch das Gehirn der Ratte im Bereich des Striatums. Die dopaminergen Neurone wurden mittels TH-Immunhistochemie gefärbt. Abkürzungen: ac, Anteriore Kommissur; AcbC, Nucleus Accumbens Core; AcbS, Nucleus Accumbens Shell; CPu, Caudate-Putamen; LV, lateraler Ventrikel; OT, Tuberculum olfactorium. Foto: Mai.

Das Striatum erhält als Eingangsstruktur der cortico-striatal-thalamisch-corticalen Funktionsschleife eine große Menge an Signalen aus den corticalen Gebieten. Diese informieren sowohl über sensorische und motorische aber auch über interne Zustände. Das Striatum wählt aus dieser sich ständig verändernden Informationsflut selektiv und situationsangepasst bestimmte Informationen aus, während andere unterdrückt werden. Die ausgewählten Verhaltensweisen werden anschließend verstärkt um einen reibungslosen Ablauf zu ermöglichen (Yin et al., 2006).

Nucleus Accumbens. Der Nucleus Accumbens (Acb) ist Teil des ventralen Striatums. Histochemisch unterscheidet er sich kaum vom dorsalen Striatum, wodurch keine klare Trennung an dieser Stelle möglich ist (Heimer et al., 1997).

Sowohl im dorsalen als auch im ventralen Striatum besteht der Großteil der Neurone aus GABAergen Projektionsneuronen (Wilson, 1993). Der Acb erhält Afferenzen aus limbischen Arealen wie dem Hippocampus und der Amygdala. Zusätzlich wird er von glutamatergen Afferenzen innerviert, die dem PFC und dem entohiralen Cortex entstammen (Groenewegen et al., 1999). Darüber hinaus findet über das mesolimbische System eine starke dopaminerge Innervation aus der VTA statt. Die Efferenzen des Acb verlaufen zu den Basalganglien, dem Globus Pallidus, dem ventralen Pallidum, der VTA und der SN (Groenewegen et al., 1999; Robbins und Everitt, 1996).

Aufgrund anatomischer und funktioneller Unterschiede kann der Acb in zwei Subareale unterteilt werden. Der zentrale Kern (Nucleus Accumbens Core - AcbC) ist dabei von einer Schale (Nucleus Accumbens Shell - AcbS) umgeben (Heimer et al., 1997). Die beiden Teilbereiche AcbC und AcbS projizieren nicht nur in verschiedene Gehirnareale, sie erhalten auch unterschiedliche Afferenzen aus verschiedenen corticalen Arealen (Abbildung 13). Die Afferenzen des AcbC entstammen dabei vorwiegend den dorsalen Bereichen des PFC und dem anterioren Bereich der basolateralen Amygdala (BLA). Die AcbS empfängt Afferenzen aus ventralen Bereichen des PFC, dem Hippocampus und dem posterioren Bereich der BLA. Der AcbC ähnelt dabei mehr dem dorsalen Striatum und projiziert vor allem zum ventralen Pallidum, dem Globus Pallidus und der SNr. Dagegen unterhält die AcbS Efferenzen zu subcorticalen Strukturen wie dem lateralen Hypothalamus, der VTA und der SNc (Cardinal et al., 2002; Groenewegen und Trimble, 2007).

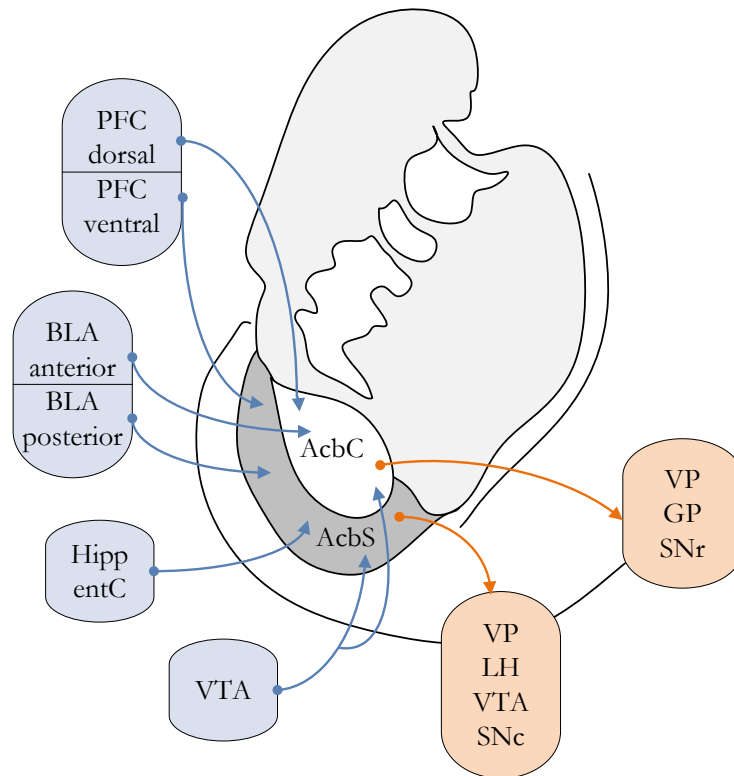


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Afferenzen zum und Efferenzen vom AcbC und AcbS am menschlichen Striatum. Abkürzungen: BLA, basolaterale Amygdala; entC, entorhinaler Cortex; GP, Globus Pallidus; Hipp, Hippocampus; LH, lateraler Hypothalamus; AcbC, Nucleus Accumbens Core; AcbS, Nucleus Accumbens Shell, SNc, Substantia Nigra pars compacta; SNr, Substantia Nigra pars reticulata; PFC, Präfrontalcortex; VP, ventrales Pallidum; VTA, ventrales tegmentales Areal. Abbildung modifiziert nach Groenewegen und Trimble, 2007.

Bereits in den 1970ern war der Acb Gegenstand der Forschung und wurde im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Schizophrenie untersucht (Stevens, 1973). Mogenson und Kollegen sahen den Acb als eine limbisch-motorische Schnittstelle, da er Informationen aus den limbischen Systemen erhält und zahlreiche Projektionen zu motorischen Arealen unterhält (Mogenson et al., 1980). In den vergangenen Jahrzehnten wurde vor allem auch die dopaminerge Innervation des Acb eingehend erforscht, da sie eine wichtige Rolle bei belohnenden oder motivational bedeutsamen Prozessen spielt (Heimer et al., 1997). Dabei vermittelt die AcbS vor allem die emotionale oder motivationale Komponente, die beispielsweise zu einem vermehrten Speichelfluss als Reaktion auf einen unkonditionierten Stimulus, wie etwa bei der Präsentation von Futter bei der klassischen Konditionierung, führt. Bei der operanten Konditionierung steht hingegen der AcbC im Vordergrund. Er ermöglicht beispielsweise eine motorische Annäherung an einen konditionierten Stimulus (Cardinal et al., 2002). Darüber hinaus zeigen Forschungen zum Missbrauch von Suchtmitteln, dass Psychostimulanzien wie etwa Amphetamin und Kokain, die die Dopamin-

Freisetzung stimulieren, den Metabolismus vor allem in der AcbS steigern (Pontieri et al., 1995). Im Bezug auf das Entscheidungsverhalten bei Ratten ist bekannt, dass der AcbC die Fähigkeit vermittelt, auf hohe, verzögerte Belohnungen zu warten und dafür geringe, sofort verfügbare Belohnungen abzulehnen. Läsionen im Bereich des AcbC führten daher zu impulsivem Verhalten (Cardinal et al., 2001).

Stopper und Floresco (2011) untersuchten das risikoabhängige Entscheidungsverhalten von Ratten in einer Risikoaufgabe, bei der die Belohnungswahrscheinlichkeit für den riskanten Hebel im Verlauf der Aufgabe abnimmt. Eine Inaktivierung des Acb führte dabei zu einer verringerten Präferenz für den riskanten Hebel. Auch exzitotoxische Läsionen des AcbC führten zu Risikoaversion und die Tiere zeigten eine verringerte Bereitschaft die riskante Option zu wählen (Cardinal und Howes, 2005). Die bisherigen Erkenntnisse weisen darauf hin, dass der Acb das Risiko einer Belohnung und damit den „Wert“ der zu erwartenden Belohnung kodiert. Dabei lenkt der Acb das Entscheidungsverhalten in Richtung der hohen Belohnung, auch wenn diese mit einem gewissen Risiko einhergeht (Floresco, St Onge, et al., 2008).

Risikoabhängiges Entscheidungsverhalten bei Menschen wurde mittels bildgebender Verfahren untersucht und die erhobenen Befunde sprechen ebenfalls für eine Beteiligung des Acb. Bei der fMRT wird die Veränderung der neuronalen Aktivität während dem Durchführen einer Risikoaufgabe untersucht. Kuhnen und Knutson (2005) zeigten, dass dabei ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Aktivität im Acb und dem Auftreten von riskantem Entscheidungsverhalten besteht. Des Weiteren fanden Preuschoff und Kollegen (2006), dass die Zunahme der neuronalen Aktivität im Putamen und im ventralen Striatum mit der Belohnungswahrscheinlichkeit korreliert. Bei hohen Belohnungswahrscheinlichkeiten und folglich einer hohen erwarteten Belohnung wurde die höchste Aktivitätsänderung gemessen (Preuschoff et al., 2006).

Betrachtet man die verschiedenen Formen des Entscheidungsverhalten, wie etwa das aufwandsabhängige oder impulsive Entscheidungsverhalten, so weisen zahlreiche Arbeiten darauf hin, dass die Teilgebiete AcbC und AcbS unterschiedliche Funktionen haben (Feja et al., 2014; Ghods-Sharifi und Floresco, 2010; Murphy et al., 2008; Shiflett und Balleine, 2010). Stopper und Floresco (2011) untersuchten, in der oben aufgeführten Studie, die

Beteiligungen der Teilgebiete AcbC und AcbS bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten im Detail. Sie fanden heraus, dass eine Inaktivierung des AcbC die Präferenz für den riskanten Hebel nicht veränderte, wohingegen eine Inaktivierung der AcbS die Präferenz für den riskanten Hebel verringerte. Auch in einer anderen Risikoaufgabe, die eine erhöhte Flexibilität der Tiere erforderte, veränderte eine Inaktivierung des AcbC die Präferenz für den riskanten Hebel nicht, während eine Inaktivierung der AcbS die Präferenz für den riskanten Hebel beeinflusste (Dalton et al., 2014). Eine weitere Arbeit, die mittels Elektrophysiologie die neuronale Aktivität während dem Ausführen einer Risikoaufgabe untersuchte, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Teilgebiete AcbC und AcbS unterschiedlich am risikoabhängigen Entscheidungsverhalten involviert sind. Während die neuronale Aktivität des AcbC die Präferenz einer Handlungsoption widerspiegelt, repräsentiert die neuronale Aktivität der AcbS vielmehr den subjektiven Wert einer Handlungsoption (Sugam et al., 2014).

6.4.3 LIMBISCHES SYSTEM

Der Neurologe Paul Broca (1878) entdeckte in Säugetieren eine ringartige Struktur, die den Hirnstamm umgibt und sich deutlich vom umliegenden Gewebe unterscheidet. Er führte dafür den Begriff limbischer Lappen ein, der sich aus dem lateinischen Wort *limbus* (Saum) ableitet. Darauf aufbauend prägte der Physiologe Paul MacLean (1949) den Begriff limbisches System und bezeichnete damit eine Gruppe von eng miteinander verknüpften Gehirnarealen. Das limbische System umfasst neben dem limbischen Cortex auch den Hippocampus und die Amygdala sowie die Fornix, ein Neuronenbündel, das den Hippocampus mit anderen Gehirnarealen einschließlich dem Mammillarkörper verbindet (Abbildung 14). Die Funktion des limbischen Systems liegt vor allem in der Ausbildung und Verarbeitung von Emotionen. Auf Grund der Beteiligung des Hippocampus ist das limbische System darüber hinaus auch an der Gedächtnisbildung beteiligt (Bear et al., 2016).

Amygdala. Eine wichtige Struktur des limbischen Systems ist die Amygdala, die vor allem für ihre Beteiligung an Furcht und Aggression bekannt ist. Die Amygdala wird aufgrund ihres Aussehens auch als Mandelkern bezeichnet. Sie wird aus einer Ansammlung von verschiedenen Kernen innerhalb des Temporallappens gebildet, die in drei verschiedene Bereiche eingeteilt werden können: basolaterale, corticomediale und zentrale Amygdala

(Bear et al., 2016). Die einzelnen Bereiche verfügen über unterschiedliche Afferenzen und Efferenzen und ihnen werden unterschiedliche Funktionen zugeschrieben (Carlson, 2013). Dabei erhält vor allem die BLA sensorische Informationen über visuelle, auditorische, gustatorische und taktile Afferenzen. Die corticomediale Amygdala erhält hingegen vor allem olfaktorische Informationen (Bear et al., 2016). Die Amygdala ist Teil eines Netzwerkes, welches die emotionale Bedeutung eines Stimulus erfasst und eine angepasste Antwortverhalten ermöglicht (Phillips et al., 2003).

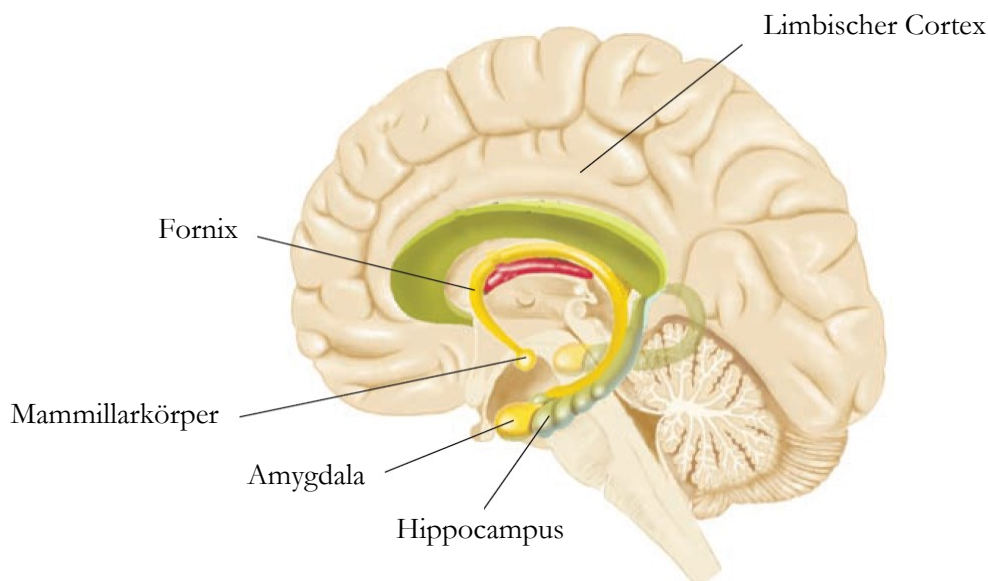


Abbildung 14: Die Lage der Strukturen des limbischen Systems im menschlichen Gehirn: limbischer Cortex, Hippocampus, Amygdala, Fornix und Mammillarkörper. Abbildung aus Carlson, 2013.

Auf Grund ihrer reziproken Projektionen zum PFC und zum Acb spielt die Amygdala auch bei Entscheidungsverhalten eine bedeutende Rolle (Böhmer, 2010). Dabei ist die Amygdala in besonders emotionalen Situationen involviert und in Bezug auf die Erwartung einer Belohnung oder Bestrafung relevant (Phelps und LeDoux, 2005). Klinische Studien zeigten, dass Patienten mit Schäden im Bereich der Amygdala in der Iowa-Glücksspielaufgabe vergleichsweise häufiger die risikoreichen Kartenstapel wählten. Sie zeigten darüber hinaus eine stark verringerte emotionale Antwort beim Erhalten einer Belohnung oder Bestrafung (Bechara et al., 1999).

Untersuchungen am Tiermodell zeigten, dass Läsionen im Bereich der Amygdala zu einer erhöhten Impulsivität führen können. Tiere mit Läsionen im Bereich der Amygdala sind nicht länger bereit mehr Arbeit für eine höhere Belohnung zu verrichten (Floresco und Ghods-Sharifi, 2007; Winstanley et al., 2004). In einer Risikoaufgabe, bei der die

Belohnungswahrscheinlichkeit beim riskanten Hebel im Verlauf der Aufgabe abnimmt, führte eine Inaktivierung der BLA zu einer verringerten Präferenz für den riskanten Hebel (Ghods-Sharifi et al., 2009). Die vorgestellten Daten weisen darauf hin, dass die Amygdala daran beteiligt ist den langfristigen Nutzen zu maximieren (Floresco, St Onge, et al., 2008).

Neben einer spezifischen Funktion einzelner Gehirnareale sprechen zahlreiche Studien dem Neurotransmitter Dopamin eine maßgebliche Beteiligung bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten zu. Bevor die funktionelle Bedeutung von Dopamin bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten im Detail betrachtet wird, widmet sich das nachfolgende Kapitel den grundlegenden biochemischen Eigenschaften des Neurotransmitters Dopamin.

6.5 NEUROTRANSMITTER DOPAMIN

Für die Funktion der besprochenen Gehirnareale ist der Neurotransmitter Dopamin essenziell. Aus diesem Grund werden in diesem Kapitel die grundlegenden biochemischen Merkmale von Dopamin und die verschiedenen dopaminergen Signalwege vorgestellt. Abschließend werden die gängigen Hypothesen zur Beteiligung von Dopamin am Entscheidungsverhalten diskutiert.

6.5.1 BIOSYNTHESE, FREISETZUNG UND ABBAU

Der Neurotransmitter Dopamin (3,4-Dihydroxy- β -phenylethylamin) gehört neben Noradrenalin und Adrenalin zur Gruppe der Katecholamine. Diese sind unter anderem an Prozessen zur Steuerung von Bewegungen, Stimmungen, Aufmerksamkeit und der Verstärkungswirkung von Suchtmitteln beteiligt (Carlson, 2013).

Der Ausgangsstoff für die Biosynthese von Katecholaminen ist die Aminosäure Tyrosin. In dopaminergen Neuronen wird im ersten Schritt das L-Tyrosin mit Hilfe des Enzyms Tyrosin-Hydroxylase (TH) in L-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) umgewandelt (Abbildung 15). Dabei ist die Aktivität der TH der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in diesem Prozess und wird durch Signale im Cytosol der Axonterminalen reguliert. So führt eine verringerte Freisetzung von Katecholaminen durch die Axonterminalen zu einer erhöhten Konzentration im Cytosol und zur Hemmung der TH. Komplementär zu dieser

Hemmung durch die Endprodukte bewirkt die Freisetzung großer Mengen an Katecholaminen eine erhöhte Aktivität der TH. Findet über einen längeren Zeitraum eine verstärkte Synthese von Katecholaminen statt, so wird zudem die mRNA-Produktion für die TH gesteigert.

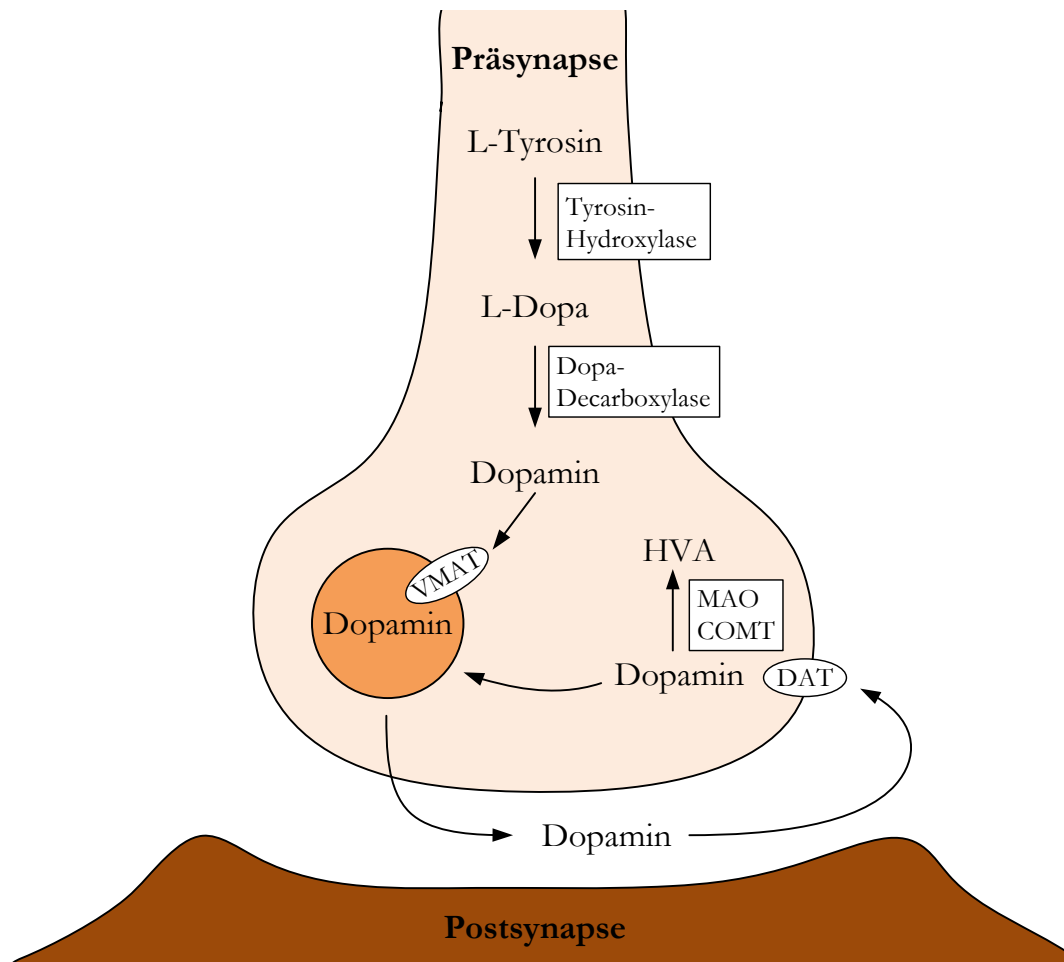


Abbildung 15: Schematisch dargestellt sind die Synthese, die Freisetzung und der Abbau von Dopamin. Aus der Aminosäure L-Tyrosin wird Dopamin synthetisiert und in synaptischen Vesikeln gespeichert. Nach der Freisetzung von Dopamin in den synaptischen Spalt kann eine Wiederaufnahme in die Präsynapse erfolgen. Dort kommt es zum Auffüllen der Vesikel oder zum Abbau von Dopamin. Abkürzungen: COMT, Catechol-O-Methyltransferase; DAT, Dopamin-Transporter; L-Dopa, L-Dihydroxyphenylalanin; MAO, Monoaminoxidase; VMAT, vesikuläre Monoamintransporter. Abbildung modifiziert nach Bear et al., 2016.

In einem zweiten Syntheseschritt entsteht durch Decarboxylierung von L-Dopa durch das Enzym Dopa-Decarboxylase der Neurotransmitter Dopamin. Da die Dopamin-Decarboxylase in katecholaminergen Neuronen in großer Menge vorhanden ist, hängt die Synthesemenge der Katecholamine von der Verfügbarkeit von L-Dopa ab. An dieser Stelle greift die bei Parkinson-Patienten häufig eingesetzte Therapie mit L-Dopa an. Die Gabe

von L-Dopa führt zu einer Zunahme von Dopamin in intakten Neuronen und steigert dadurch die Menge an verfügbarem Dopamin (Bear et al., 2016).

Das synthetisierte Dopamin gelangt über vesikuläre Monoamintransporter (VMAT) in synaptische Vesikel und wird dort vorübergehend gespeichert (Abbildung 15). In Neuronen, die den Neurotransmitter Noradrenalin verwenden, findet in den synaptischen Vesikeln auch die Umwandlung von Dopamin in Noradrenalin durch das Enzym Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) statt. In adrenergen Neuronen wandelt das Enzym Phentolamin-N-Methyltransferase, welches wiederum im Zytosol vorliegt, Noradrenalin in Adrenalin um.

Die Ausschüttung von Dopamin in den synaptischen Spalt wird durch Depolarisation der Zellmembran der dopaminergen Nervenzelle beim Eintreffen von Aktionspotentialen ausgelöst. Der Vorgang, bei dem der mit Dopamin gefüllte Vesikel mittels eines Ca^{2+} -abhängigen Mechanismus mit der präsynaptischen Membran verschmilzt und seinen Inhalt in den synaptischen Spalt frei gibt, wird Exozytose genannt.

Die Wirkung von Dopamin im synaptischen Spalt wird durch verschiedene Mechanismen begrenzt. Die selektive Aufnahme durch einen Na^+ -abhängigen, membranständigen Dopamin-Transporter (DAT) veranlasst die Wiederaufnahme von Dopamin in die Präsynapse. Es wird dort zur Auffüllung der Vesikel verwendet oder in größerer Menge abgebaut. Dabei wird Dopamin durch das Enzym Monoaminoxidase (MAO), welches in der äußeren Schicht von Mitochondrien vorkommt, zu Dihydroxyphenylelessigsäure oxidiert und anschließend durch das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu Homovanilinsäure (HVA) methyliert (Abbildung 15). Der Abbau von Dopamin kann auch direkt im synaptischen Spalt erfolgen. Das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) methyliert hierbei Dopamin. Die anschließende Oxidierung durch die MAO führt auch hier zum Endprodukt Homovanilinsäure. Homovanilinsäure hat keine bekannte biologische Aktivität und wird über den Urin ausgeschieden. Ein weiterer Mechanismus zur Begrenzung der Wirkung von Dopamin im synaptischen Spalt ist die Diffusion von Dopamin weg von den Rezeptoren in die extrazelluläre Flüssigkeit. So verdünnt sich die Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt (Bear et al., 2016).

6.5.2 DOPAMIN-REZEPTOREN

Ob Dopamin eine exzitatorische oder inhibitorische Wirkung auf die nachfolgende Nervenzelle hat, hängt vom Rezeptortyp an der Postsynapse ab. Bisher sind fünf verschiedene Dopamin-Rezeptortypen (D₁-D₅) bekannt. Bei diesen sogenannten metabotropen Rezeptoren handelt es sich um G-Protein gekoppelte Membranproteine mit spezifischen Dopamin-Bindestellen, die unterschiedliche Second-Messenger-Kaskaden in Gang setzen. Dabei lassen sich, abhängig vom G-Protein, welches an den Rezeptor gekoppelt ist, zwei Gruppen unterscheiden: die D₁- und die D₂-Rezeptorfamilie. Beide Rezeptorfamilien befinden sich unter anderem im Striatum.

Zur D₁-Rezeptorfamilie gehören die D₁- und D₅-Rezeptoren. Es handelt sich hierbei um postsynaptische Rezeptoren. Sie sind an stimulierende G_s-Proteine gekoppelt, wodurch die Bindung an den Rezeptor zur Aktivierung der Adenylatcyclase führt, welche die Umwandlung von ATP zum sekundären Botenstoff cAMP reguliert. Die Wirkung von cAMP besteht in der Stimulation von Protein-Kinasen, die ihrerseits eine Signalkaskade anstoßen. Beispielsweise kann bei einer Phosphorylierung die von ATP auf bestimmte zelluläre Proteine übertragene Phosphatgruppe zu einer Konformationsänderung des Proteins und damit zu einer Aktivitätsänderung führen. Dies bewirkt das Öffnen oder Schließen eines Membrankanals und führt so zur Erregung des Neurons. Die Funktion dieser Signalkaskaden ist in erster Linie die Signalverstärkung, da die Aktivierung eines G-Protein gekoppelten Membranproteins viele Ionenkanäle beeinflusst (Squire et al., 2008).

Die Familie der D₂-Rezeptoren beinhaltet die D₂-, D₃- und D₄-Rezeptoren. Da sie vorwiegend an inhibierende G_i-Proteine gekoppelt sind, bewirkt eine Aktivierung der Rezeptoren die Hemmung der Adenylatcyclase und somit eine Inhibition des postsynaptischen Neurons. Zusätzlich zu den postsynaptischen Rezeptoren gibt es auch präsynaptische Dopamin-Rezeptoren. Sie befinden sich in den Dendriten, dem Soma und den terminalen Endknöpfen. Dabei handelt es sich um Autorezeptoren, die den D₂-Rezeptoren ähnlich sind. Die Bindung von Dopamin führt hier zu einer verringerten Aktivität der TH und folglich zu einer verringerten Dopamin-Synthese. Dadurch sinkt die Menge an Transmitter pro freigesetzten Vesikel. Die Autorezeptoren des Neurons dienen also dazu, die eigene Aktivität zu regulieren und über negative Rückkopplungsprozesse die Transmitterfreisetzung zu kontrollieren (Hanser, 2005).

6.5.3 ANATOMIE DES DOPAMIN-SYSTEMS

Das Dopamin-System ist das wohl am besten untersuchte Neurotransmittersystem im Gehirn. Bereits im Jahr 1910 konnte Dopamin synthetisiert werden, wenngleich es zu Beginn vor allem als ein Vorläufermolekül von Noradrenalin angesehen wurde. Kathleen Montagu (1957) wies zum ersten Mal das Vorhandensein von Dopamin im Gehirn nach. Nahezu zeitgleich zeigten Avid Carlsson und Kollegen (1957), dass ein Absinken des Dopamin-Spiegels durch Verabreichung von Reserpin eine Bewegungsunfähigkeit bei Kaninchen auslöst. Durch die Gabe des Vorläufermoleküls L-Dopa wurde die Bewegungsfähigkeit wiederhergestellt. Hohe Konzentrationen von Dopamin sind dabei vorwiegend im Striatum zu finden, wo gleichzeitig ein geringer Spiegel an Noradrenalin vorliegt (Bertler und Rosengren, 1959). Die Datenlage weist darauf hin, dass die Funktion des Neurotransmitters Dopamin im Gehirn vor allem in der Steuerung von Bewegungen liegt. Im Einklang dazu zeigten Untersuchungen an verstorbenen Parkinson-Patienten einen verringerten Dopamin-Gehalt im Striatum (Ehringer und Hornykiewicz, 1960). Die daraufhin eingeführte Behandlung von Parkinson-Patienten mit L-Dopa mildert Einschränkungen im Bewegungsablauf ab und ist bis heute Bestandteil der Therapie.

Eine Weiterentwicklung immunhistochemischer Techniken ermöglichte eine Visualisierung der katecholaminergen und serotonergen Neuronen im Gehirn (Dahlstroem und Fuxe, 1965). Darauf aufbauend wurden neun dopaminerge Ursprungsareale identifiziert, die mit A8 bis A16 durchnummeriert werden und deren Verteilung sich vom Mesencephalon bis hin zum olfaktorischen Bulbus erstreckt (Abbildung 16). Die Areale A8, A9 und A10, die ihren Ursprung in der SN und der VTA haben, beinhalten eine große Anzahl an dopaminergen Neuronen und verfügen darüber hinaus über starke Projektionsbahnen in corticale Bereiche des Gehirns (Bjorklund und Dunnett, 2007).

Dank dem Einsatz fluoreszierender Methoden bei histochemischen Studien kristallisierten sich im Hinblick auf den Verlauf der Axone drei dopaminerge Hauptprojektionswege heraus. Die ersten beiden Projektionswege haben ihren Ursprung in der VTA, welche die Areale A8 und A10 umfasst. Dabei verläuft der mesolimbische Signalweg von der VTA zum limbischen System und der mesocorticale Signalweg sendet Projektionen von der VTA zum PFC (Marsden, 2006). Zusammen bilden sie den mesocorticolimbischen Signalweg,

dem zahlreiche Funktionen zugeschrieben werden. Neben dem Ausbilden belohnungsbezogener Verhaltensweisen, sind verschiedene psychiatrische Erkrankungen, wie beispielsweise Schizophrenie, auf Störungen in diesem Signalweg zurück zu führen (Bear et al., 2016).

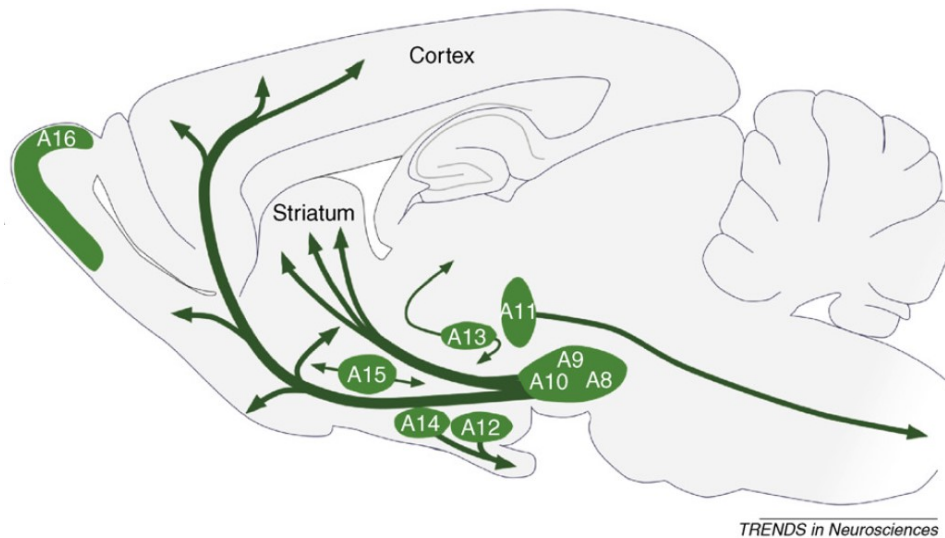


Abbildung 16: Verteilung der dopaminergen Ursprungsareale A8 bis A16 dargestellt in einem Sagittalschnitt durch das Gehirn der Ratte. Abbildung aus Bjorklund und Dunnett, 2007.

Beim nigrostriatalen Signalweg verlaufen die Axone der dopaminergen Neurone von der SN zum Striatum. Sie bewirken dort die Initiation von zahlreichen motorischen Prozessen. Bei der Parkinson-Erkrankung sind vor allem die dopaminergen Neurone, die ihren Ursprung in der SN haben, betroffen. Dies erklärt das veränderte Bewegungsmuster von Erkrankten, denen vor allem das Beginnen einer Bewegung schwerfällt (Bear et al., 2016). Die Einteilung in die drei dargestellten Hauptprojektionswege ist dabei nur eine stark vereinfachte Darstellung. Es ist längst bekannt, dass jeder Signalweg zusätzlich weniger starke Projektionswege in die Zielgebiete der jeweils anderen Systeme unterhält (Bjorklund und Dunnett, 2007).

6.5.4 FUNKTIONEN VON DOPAMIN

Die Entdeckung einer maßgeblichen Beteiligung von Dopamin an Erkrankungen wie Parkinson und Schizophrenie verdeutlicht, dass die Funktion von Dopamin über die Initiation von Bewegungen hinausgeht. Weiterreichende Untersuchungen wurden mit dem Wirkstoff

Reserpin durchgeführt, welcher eine Blockade der Aufnahme und Speicherung von Neurotransmittern in die synaptischen Vesikel bewirkt, da es an die vesikulären Monoamintransporter (VMAT) der Präsynapse bindet. Reserpin wirkt dabei nicht selektiv auf Dopamin, sondern ebenso auf Serotonin und Noradrenalin (Marsden, 2006). Eine weitere Möglichkeit den Catecholamin-Haushalt zu verändern bietet 6-Hydroxydopamin (6-OHDA). Da es die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, wird es durch intrazerebrale Eingriffe direkt in die Zielgebiete eingebracht, wo es eine Degeneration von dopaminergen und noradrenergen Neuronen induziert (Laverty und Taylor, 1970). Eine Injektion von 6-OHDA in die Ursprungsareale der dopaminergen Signalwege bewirkt nicht nur eine Degeneration der Zellkörper, sondern auch der Axone und Terminalen. Eine unilaterale Degeneration der dopaminergen Zellkörper in der SN, mittels intrazerebraler Injektion von 6-OHDA, führt zu einseitigem Rotationsverhalten (Ungerstedt, 1968). Diese weitergehende Forschung führte dazu, dass die Bedeutung von Dopamin neben der Bewegungsinitiation unter anderem mit stereotypem Verhalten, Lernprozessen, Motivation, Futteraufnahme und belohnungsbezogenem Verhalten verknüpft wurde (Marsden, 2006).

Zur Frage nach der Rolle des Neurotransmitters Dopamin auf Verhaltensfunktionen wurden verschiedene Hypothesen entwickelt. Sie beruhen auf der Annahme, dass belohnungsbezogenes Verhalten aus mehreren Komponenten besteht: dem „Wollen“, dem „Lernen“ und dem „Mögen“. Alle drei Komponenten sind notwendig damit ein bestimmtes Ziel erreicht werden kann. Ein Organismus muss das Ziel „mögen“, es erreichen „wollen“ und „gelernt“ haben, wie es erreicht werden kann (Cardinal et al., 2002). Die unterschiedlichen Hypothesen befassen sich mit der Frage welche Rolle der Neurotransmitter Dopamin bei den jeweiligen Komponenten von belohnungsbezogenem Verhalten spielt. Die bekanntesten Hypothesen werden nachfolgend vorgestellt und diskutiert.

Anhedonie-Hypothese. Der Begriff der Anhedonie im Zusammenhang mit dem Belohnungssystem wurde von Roy A. Wise (1982) geprägt. Er definiert Anhedonie als Lustverlust, also den Verlust der Fähigkeit beim Eintreffen einer Belohnung Freude zu empfinden. Die ursprüngliche Anhedonie-Hypothese weist Dopamin eine zentrale Rolle bei der Motivation und der Verstärkung einer Belohnung zu. Zudem beschreibt Wise das Empfinden von Freude („Mögen“) angesichts einer positiven Belohnung (Wise, 1982; Wise, 2008). Eine

Störung des Belohnungssystems durch die Verabreichung von Dopamin-Antagonisten führt dabei zu Anhedonie und der belohnende Effekt wird devaluiert (Wise et al., 1978). Im Gegensatz dazu bewirkt eine Stimulation des Belohnungssystems, hervorgerufen durch die Verabreichung von Dopamin-Agonisten, eine Verstärkung von Verhaltensweisen, die mit einem belohnenden Effekt einhergehen (Heinz, 2000). In den vergangenen Jahrzehnten bestätigten zahlreiche Studien eine Aktivierung des mesolimbischen Dopamin-Systems als Reaktion auf einen belohnenden Stimulus (de la Fuente-Fernandez et al., 2002; Tobler et al., 2006).

Es kamen allerdings auch zunehmende Zweifel bezüglich der Anhedonie-Hypothese auf. Einer der Hauptkritikpunkte stellt dabei die Rolle der Dopamin-Transmission für das Empfinden von Freude angesichts einer positiven Belohnung, also dem „Mögen“ einer Belohnung, infrage (Berridge, 2012). Berridge und Kollegen (2012) entwickelten einen Testaufbau, mit dem charakteristische Gesichtszüge als Reaktion auf bestimmte Nahrungsmittel analysiert werden konnten. Die Verabreichung einer süß schmeckenden Substanz löste dabei eine positive Reaktion aus, die als Empfinden von Freude („Mögen“) gedeutet wurde. Die charakteristischen Gesichtszüge, also das „Mögen“ einer Belohnung, als Reaktion auf ein bestimmtes Nahrungsmittel sind auch nach massiven Depletionen dopaminerger Neurone intakt und es handelt sich hierbei nicht um anhedonisches Verhalten (Berridge und Robinson, 1998; Berridge et al., 1989). Ebenso ist bei Parkinson-Patienten trotz der krankheitsbedingten Verarmung der dopaminergen Transmission das „Mögen“ eines süßschmeckenden Nahrungsmittels unverändert (Sienkiewicz-Jarosz et al., 2005). Zusätzlich zeigten Untersuchungen im T-Labyrinth mit genetisch veränderten, Dopamindefizienten Mäusen, dass für das „Mögen“ einer Belohnung Dopamin nicht vorhanden sein muss (Robinson et al., 2005). Auch eine Stimulation der Dopamin-Transmission durch Mikroinfusionen von Dopamin-Agonisten in den Acb verändern nicht die Freude hinsichtlich einer Belohnung (Smith et al., 2011). Bei Missbrauch von Suchtmitteln führt die wiederholte Verabreichung der Substanzen zu einer Sensibilisierung des mesolimbischen Dopamin-Systems und zu einem zunehmend gesteigerten Verlangen nach dem Suchtmittel. Allerdings bleibt die Freude beim Empfinden des Suchtstoffes unverändert oder stumpft sogar ab (Robinson et al., 2016).

Aus heutiger Sicht spricht eine Vielzahl an Untersuchungen dafür, dass nicht der Neurotransmitter Dopamin das Empfinden von Freude, also das „Mögen“ einer Belohnung, vermittelt. Zu dieser Ansicht ist inzwischen auch der Begründer der Anhedonie-Hypothese Roy A. Wise gelangt (Wickelgren, 1997).

Anreiz-Salienz-Hypothese. Basierend auf den neu gewonnenen Erkenntnissen, die die Auswertung charakteristischer Gesichtszüge als Reaktion auf bestimmte Nahrungsmittel ergaben, stellten Kent C. Berridge und Terry E. Robinson die sogenannte Anreiz-Salienz-Hypothese auf (Berridge und Robinson, 1998). Die Anreiz-Salienz-Hypothese betrifft vor allem das „Wollen“ einer Belohnung. Der Begriff Anreiz-Salienz beschreibt eine konditionierte Motivation bezogen auf und abrufbar durch einen bestimmten belohnungsbezogenen Stimulus (Berridge, 2007). Bei zielgerichtetem Verhalten bewirkt die Anreiz-Salienz einer Futterbelohnung beispielsweise eine erhöhte Motivation sich einer Belohnung anzunähern und sie zu fressen. Anders formuliert „mag“ das Tier die Belohnung und „will“ sie auch erreichen.

Die Anreiz-Salienz-Hypothese beruht auf der Annahme, dass die Ausbildung der Anreiz-Salienz eine Verschiebung eines neutral wahrgenommenen Stimulus zu einem attraktiven Stimulus, der mit hoher Motivation erreicht werden „will“, bedingt. Dieser Vorgang scheint dabei Dopamin-vermittelt zu sein (Berridge und Robinson, 1998). Deshalb können Veränderungen der Dopamin-Transmission im Gehirn das „Wollen“ eines belohnungsbezogenen Stimuli verändern ohne Änderungen bei den Komponenten „Lernen“ und „Mögen“ auszulösen. Unter natürlichen Bedingungen sind die Komponenten „Wollen“ und „Mögen“ oft schwer zu unterscheiden, allerdings ermöglichen bestimmte Versuchsanordnungen eine separate Betrachtung. Hyperdopaminerge Mäuse, die eine Knockdown-Mutation des Dopamin-Transporters aufweisen, zeigten im Vergleich zu Kontrolltieren eine erhöhte Nahrungsaufnahme und waren stärker bestrebt eine Futterbelohnung zu erreichen. Die chronische Erhöhung des extrazellulären Dopamin-Spiegels verstärkte hier das „Wollen“ einer Futterbelohnung während sich gleichzeitig das „Mögen“ der Futterbelohnung nicht veränderte (Pecina et al., 2003).

Die Anreiz-Salienz-Hypothese spielt auch beim Verständnis bei Missbrauch von Suchtmitteln eine zentrale Rolle. Bestimmte Suchtmittel wie Amphetamin, Kokain oder Methamphetamin bewirken eine Erhöhung der Dopamin-Transmission im mesolimbischen

System (Di Chiara und Imperato, 1988). Mit fortschreitendem Konsum erfolgt eine zunehmende Sensibilisierung gegenüber der Anreiz-Salienz der Suchtmittel und eine Abhängigkeit bildet sich aus. Hier wird das Suchtmittel immer stärker „gewollt“, wenn- gleich es immer weniger „gemocht“ wird, da es zunehmende Beeinträchtigungen auf das tägliche Leben bewirkt (Robinson und Berridge, 1993).

Die vorliegenden Erkenntnisse zur Anreiz-Salienz-Hypothese sprechen für eine modu- lierende Rolle von Dopamin bezüglich des „Wollens“, nicht aber des „Mögens“ einer Be- lohnung (Berridge, 2007).

Hypothesen des belohnungsbezogenen Lernens. Den Versuch die Rolle von Dopamin bei Lern- vorgängen zu erklären, unternimmt die Hypothese vom belohnungsbezogenen Lernen. Genau genommen handelt es sich dabei um verschiedene Einzelhypothesen, die alle für eine Beteiligung von Dopamin bei Lernvorgängen sprechen (Berridge, 2007).

Bei einer der Hypothesen ist Dopamin für die Stärkung der Assoziation (*stamp in*) zwischen einem Stimulus und einer Antwort oder zwischen zwei Stimuli verantwortlich. Um belohnungsbezogenes Lernen zu ermöglichen fungiert Dopamin als ein Verstärkersignal, dass beim Auftreten eines unconditionierten Stimulus die vorausgegangenen Assoziationen der Stimuli oder Antworten verstärkt. Veränderungen der Dopamin-Transmission unmit- telbar vor einem Lernvorgang beeinträchtigen das Erlernen von neuen Assoziationen (Wolterink et al., 1993). Dagegen verstärkt die Verabreichung von Dopamin-Agonisten unmittelbar nach dem erstmaligen Auftreten einer neuen Assoziation das belohnungs- bezogene Lernen für diesen Stimulus (Robbins und Everitt, 1996).

Die Hypothese vom automatisierten Lernen (*habit learning*) spezifiziert die Beteiligung von Dopamin bei belohnungsbezogenen Lernvorgängen. Unter einer automatisierten Hand- lung versteht man eine instrumentelle Handlung, die durch zahlreiche Wiederholungen nicht länger zielgerichtet, sondern automatisiert ausgeführt wird. Dabei steht vielmehr das Ausführen bestimmter Verhaltensweisen als das Erreichen eines Ziels im Vordergrund (Cardinal et al., 2002). Gemäß der Hypothese vom automatisierten Lernen bedingt Dopamin das Ausbilden neuer Stimulus-Antwort-Automatismen und verstärkt bereits vor- handene Automatismen (Everitt und Robbins, 2005). Suchtmittel, die zu einer erhöhten

Dopamin-Freisetzung führen, bilden besonders starke Automatismen aus, die ein zwanghaftes Verlangen nach erneuter Einnahme des Suchtmittels bewirken (Everitt et al., 2001).

Die wohl bekannteste Theorie des belohnungsbezogenen Lernens ist die Hypothese des Vorhersagefehlers (*prediction error*). Ihr Begründer Wolfram Schultz (1997) untersuchte die phasische Aktivität dopaminerger Zellkörper im Mittelhirn bei belohnungsbezogenem Lernen. Er fand heraus, dass eine unerwartete Futterbelohnung unmittelbar zu einem sprunghaften Anstieg der phasischen Aktivität führt (Abbildung 17).

Beim Auftreten eines prädiktiven Stimulus, der zuverlässig eine Futterbelohnung vorhersagt, verschiebt sich die phasische Aktivität vom Erhalten der Futterbelohnung zum Erscheinen des Stimulus. Zum Zeitpunkt des Erhaltens der Futterbelohnung erfolgt keine phasische Aktivität mehr, wenn die erwartete mit der tatsächlich erhaltenen Futterbelohnung übereinstimmt. Fällt die Futterbelohnung allerdings höher oder geringer aus als erwartet oder bleibt sogar ganz aus, reagieren die Neurone mit einer Erhöhung beziehungsweise mit einer Hemmung der phasischen Aktivität zum Zeitpunkt der Futterbelohnung. Erfolgt die erwartete Futterbelohnung früher oder später als erwartet, so wird dieser Zeitversatz ebenso als phasische Aktivität dargestellt. Zusammengefasst formuliert, bildet die phasische Aktivität von Dopamin im Mittelhirn gemäß dieser Hypothese ein Lernsignal und beschreibt einen Vorhersagefehler. Das heißt, es besteht eine Korrelation zwischen phasischer Aktivität und der Vorhersage des zu erwartenden Ergebnisses beim Erscheinen eines bekannten Stimulus. Zusätzlich werden auf diese Weise Abweichungen vom erwarteten Ergebnis angezeigt (Schultz, 1997; Schultz et al., 1997).

Die Hypothese des Vorhersagefehlers gibt allerdings keine Antwort drauf, in wie weit Dopamin für belohnungsbezogenes Lernen notwendig ist. Wenn Dopamin für belohnungsbezogenes Lernen zwingend erforderlich ist, so sollte es ohne Dopamin zu Schwierigkeiten im Lernverhalten kommen (Berridge, 2007). Erkenntnisse dazu lieferte eine Studie mit Tieren, bei denen eine Depletion der dopaminerger Neurone im Acb und im Neostriatum die Menge an Dopamin beinahe vollständig reduzierte. Im Test lernten die Tiere eine wohlschmeckende Substanz kennen und bekamen anschließend Lithiumchlorid verabreicht, welches Übelkeit auslöst. So wurde der positive Effekt der Belohnung mit

einem aversiven Reiz gepaart. Die Untersuchungen zeigten, dass Depletionen dopaminerger Neurone nicht die Fähigkeit beeinträchtigten, den Wechsel von einem hedonischen zu einem aversiven Reiz zu bewältigen (Berridge und Robinson, 1998).

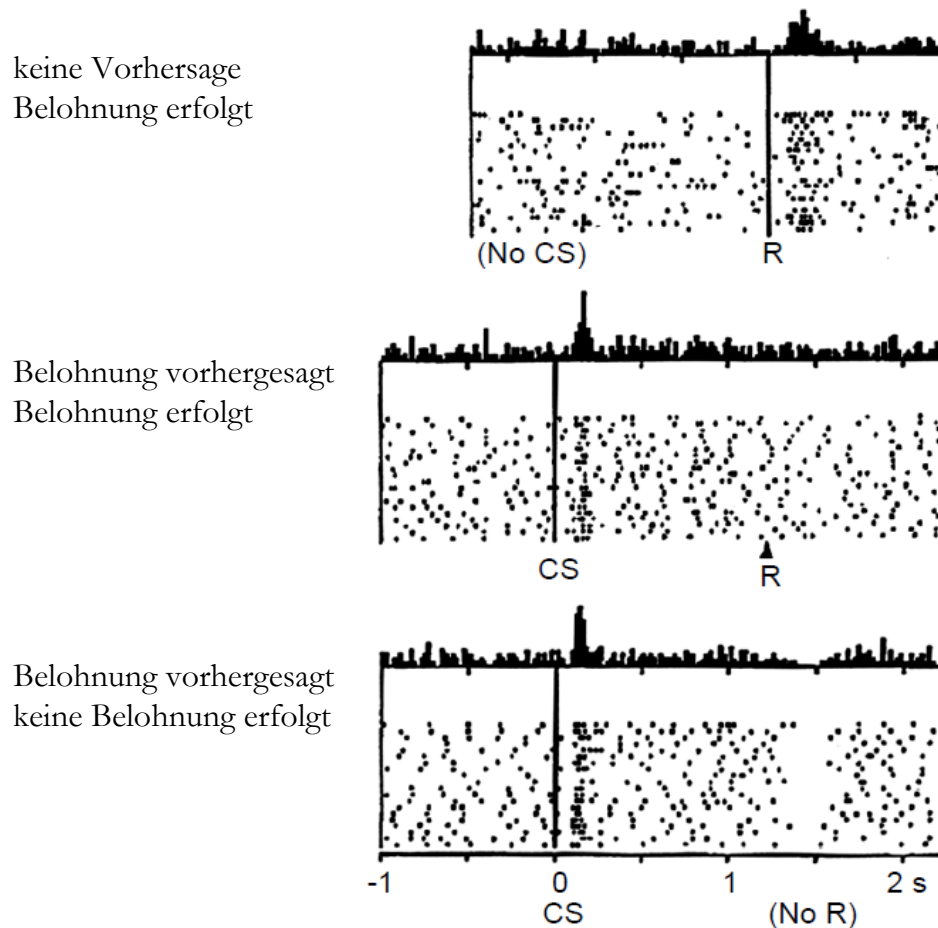


Abbildung 17: Der Vorhersagefehler von dopaminergen Neuronen beim Erwarten eines appetitiven Ereignisses. Oben: eine unerwartete Futterbelohnung führt zu einer starken phasischen Aktivierung der dopaminergen Neurone. Mitte: Beim Auftreten eines konditionierten Stimulus, der zuverlässig eine Belohnung vorhergesagt, verschiebt sich die phasische Aktivierung vom Erhalten der Futterbelohnung zum Auftreten des Stimulus. Unten: Beim Ausbleiben einer Belohnung nach Auftreten eines konditionierten Stimulus tritt zum Zeitpunkt der erwarteten Belohnung eine Hemmung der phasischen Aktivität auf. Abkürzungen: CS, konditionierter Stimulus; R, Belohnung. Abbildung modifiziert nach Schultz, 1997.

Weitere Untersuchungen dazu wurden mit einem dopamindefizienten Mäusestamm durchgeführt, bei dem das Fehlen des Enzyms TH die Synthese von Dopamin verhindert. Diese Tiere weisen parkinsonartige Symptome auf, welche durch die Verabreichung von L-Dopa soweit abgeschwächt werden, dass eine Nahrungsaufnahme möglich ist (Zhou und Palmiter, 1995). Trotz der Beeinträchtigungen entwickelten unbehandelte dopamindefiziente Mäuse eine Vorliebe für süße gegenüber neutral schmeckenden Substanzen

(Cannon und Palmiter, 2003). Zusätzlich unterschied sich das Lernverhalten dopamindefizienter Mäuse in verschiedenen belohnungsbezogenen Aufgabenstellungen nicht von Kontrolltieren (Hnasko et al., 2005; Robinson et al., 2005).

Zusammenfassend formuliert zeigen die bisherigen Erkenntnisse, dass Dopamin die Bildung von Stimulus-Ergebnis-Assoziationen stärkt und eine Korrelation mit dem Vorhersagefehler besteht. Allerdings gibt es keine Hinweise dafür, dass Dopamin für belohnungsbezogenes Lernen notwendig ist. Die Forschungen der letzten Jahre brachten keine allgemein gültige Hypothese für die Funktion von Dopamin im Gehirn zustande. Es ist vielmehr so, dass sich die aufgezeigten Hypothesen gegenseitig ergänzen und Dopamin offenbar unterschiedliche Funktionen erfüllen kann.

6.6 DIE ROLLE VON DOPAMIN BEI ENTSCHEIDUNGSVERHALTEN

Der Schaltkreis zur Steuerung von Kosten-Nutzen-abhängigen Entscheidungen ist bereits in Ansätzen identifiziert. Besondere Schlüsselstrukturen sind hierbei die Amygdala, der Acb und Bereiche des PFC. Diese Strukturen bilden einen Schaltkreis, der auch als limbische Funktionsschleife bezeichnet wird (Alexander et al., 1986). Auf welche Weise die aufgeführten Strukturen bei der Steuerung von Entscheidungsverhalten zusammenwirken und welche Rolle dopaminerge Signale dabei spielen, ist derzeit nur wenig verstanden.

Bei Untersuchungen am Tiermodell führten sowohl Schädigungen der genannten Strukturen als auch Eingriffe in die Dopamin-Modulation zu Veränderungen des Entscheidungsverhaltens. Die Auswirkungen der Eingriffe unterscheiden sich allerdings bei den verschiedenen Formen von Entscheidungsverhalten. Bei aufwandsabhängigen Entscheidungsaufgaben verringerte eine Läsion des ACC die Fähigkeit mehr Arbeit in eine höhere Belohnung zu investieren. Bei Untersuchungen im sogenannten T-Labyrinth, wählten Tiere mit einer Läsion des ACC nicht länger die hochbelohnte, aber kostenintensive Handlungsoption, sondern entschieden sich verstärkt für die geringer belohnte, aber kostenarme Handlungsoption (Schweimer und Hauber, 2005; Walton et al., 2003). Auf gleiche Weise veränderte eine Dopamin-Depletion im ACC und im AcbC das Entscheidungsverhalten der Tiere: im Gegensatz zu Kontrolltieren wählten Tiere mit einer Dopamin-Depletionen verstärkt die kostenarme Handlungsoption (Mai et al., 2012; Schweimer et al., 2005).

Bei zeitabhängigen Entscheidungsaufgaben veränderte eine Läsion des OFC das Entscheidungsverhalten, indem es die Bereitschaft veränderte länger auf eine hochbelohnte Handlungsoption zu warten, anstatt eine geringbelohnte aber sofort verfügbare Handlungsoption zu erhalten (Mobini et al., 2002; Winstanley et al., 2004). Nach systemischen Behandlungen mit Dopamin-Agonisten stieg die Bereitschaft der Tiere länger auf die hohe Belohnung zu warten (Wade et al., 2000; Winstanley et al., 2005). Im Gegensatz dazu verringerten systemische Behandlungen mit Dopamin-Antagonisten die Präferenz für die verspätete aber hochbelohnte Handlungsoption (Floresco, Tse, et al., 2008). Die Verhaltensänderungen, ausgelöst durch die systemischen Behandlungen, werden eher nicht über den AcbC vermittelt, da AcbC Dopamin-Depletionen das zeitabhängige Entscheidungsverhalten nicht verändern (Winstanley et al., 2005). Vielmehr scheint Dopamin innerhalb des OFC für die beobachteten Verhaltensänderungen verantwortlich zu sein (Bailey et al., 2016).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt deutet demnach viel darauf hin, dass das aufwandsabhängige Entscheidungsverhalten vorwiegend über das mesolimbische Dopamin-System und das zeitabhängige Entscheidungsverhalten vorrangig über das mesocorticale Dopamin-System moduliert wird (Rudebeck et al., 2006; Walton et al., 2002).

Die bislang bekannten Gehirnareale, die an der Steuerung des risikoabhängigen Entscheidungsverhaltens beteiligt sind, wurden in Abschnitt 6.4 im Detail dargestellt. Trotz erster Erkenntnisse um die beteiligten Gehirnareale bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten, war der Beitrag der einzelnen Teilstrukturen bei diesem Prozess zu Beginn meiner Arbeit weitgehend unerforscht. Aus tierexperimentellen Studien ging hervor, dass Tiere mit Läsionen des AcbC und der BLA eine reduzierte Präferenz für den riskanten Hebel zeigten (Cardinal und Howes, 2005; Ghods-Sharifi et al., 2009), wohingegen Tiere mit Läsionen des OFC die Präferenz für die riskante Handlungsoption verstärkten (Pais-Vieira et al., 2007). Ferner zeigten klinische Studien, dass Schädigungen des OFC und der Amygdala risikoabhängiges Entscheidungsverhalten veränderten (Bechara, 2004; Bechara et al., 1999). Darüber hinaus sind die vorliegenden Erkenntnisse zur Rolle der neuromodulatorischen Signale bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten bislang lückenhaft.

Sowohl der PFC als auch der Acb und die Amygdala erhalten starke dopaminerge Innervationen aus der VTA (siehe Abschnitt 6.5.3). Erste Befunde deuten darauf hin, dass die

dopaminerge Aktivität des mesocorticolimbischen Signalwegs eine regulatorische Funktion bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten besitzt. Elektrophysiologische Studien an Affen zeigten, dass Dopamin-Signale des Mesencephalons Informationen über die Wahrscheinlichkeit enthalten, die mit einer Handlungsoption einhergeht. Dabei kodierte die Aktivität der Dopamin-Neurone den Grad der Belohnungswahrscheinlichkeit und bei maximalem Risiko war die Aktivität der Neurone am höchsten (Fiorillo et al., 2003). Floresco und Kollegen stellten fest, dass die Verabreichung des Dopamin-Agonisten Amphetamin in einer Risikoaufgabe die Präferenz für den riskanten Hebel erhöhte (St Onge und Floresco, 2009). Auch klinische Studien zeigten, dass die Gabe von Dopamin-Agonisten Auswirkungen auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten hatte (Rogers, 2011).

Zusammenfassend formuliert spielen die Gehirnareale BLA, Acb und Bereiche des PFC eine wichtige Rolle bei der Steuerung von risikoabhängigem Entscheidungsverhalten. Erste Hinweise deuten auf eine Beteiligung der Dopamin-Signale des Mesencephalons bei der Regulation hin. Die Rolle dieser Signale in den jeweiligen Teilstrukturen ist bislang weitgehend unbekannt.

6.7 FRAGESTELLUNG

Entscheidungsverhalten zeichnet sich dadurch aus, dass die zur Auswahl stehenden instrumentellen Handlungsoptionen im Hinblick auf ihre Kosten und Nutzen bewertet werden müssen. Ziel des Entscheidungsprozesses ist es eine optimale Entscheidung zu treffen, bei der mit möglichst geringem Aufwand der Gewinn maximiert wird (McFarland, 1999). Das dazugehörige neuronale Netzwerk ist Gegenstand der Forschungen vieler Arbeitsgruppen in diesem Bereich. Während im Hinblick auf die neuronalen Grundlagen des arbeits- und zeitabhängigen Entscheidungsverhaltens bereits viele Erkenntnisse gesammelt wurden, ist für das risikoabhängige Entscheidungsverhalten wenig bekannt.

Das Ziel meiner Arbeit war es, die neuralen und neurochemischen Mechanismen des risikoabhängigen Entscheidungsverhaltens genauer zu charakterisieren und einen Überblick zu bekommen, ob und in welchen Gehirnarealen dopaminerge Signale das risikoabhängige Entscheidungsverhalten im Tiermodell unterstützen. Ein besseres Verständnis der neurobiologischen Grundlagen von Entscheidungsprozessen ist auch von erheblichem

klinischen Interesse. Verschiedene neuropsychiatrische Erkrankungen mit Störungen im Dopamin-System wie Schizophrenie (Zhang et al., 2015), Parkinson (Kobayakawa et al., 2008), Depression (Taylor Tavares et al., 2007) oder Missbrauch von Suchtmitteln (Bechara et al., 2001) gehen mit einem abnormen Entscheidungsverhalten einher. Beispielsweise entscheiden sich Patienten, die unter Suchtmittel-Missbrauch leiden häufiger für Handlungsoptionen mit hohem Risiko (Paulus, 2007).

Im Rahmen meiner Arbeit wurden Risikoaufgaben in der Skinner-Box verwendet. Das Tier hat dabei die Wahl zwischen zwei Hebeln: beim sicheren Hebel erhält es sicher eine geringe Futterbelohnung und beim riskanten Hebel erhält es entweder eine hohe oder gar keine Futterbelohnung. Im ersten Schritt meiner Arbeit fanden zur Validierung der verwendeten Risikoaufgaben systemische Behandlungen der Tiere mit Dopamin-Agonisten und -antagonisten statt. In anschließenden Experimenten wurde mittels lokaler Dopamin-Depletionen die Bedeutung der dopaminergen Signalübertragungsprozesse im mPFC, Acb und OFC bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten erfasst. Abschließend wurden intrazerebrale Applikationen eines D1/D2-Antagonisten in den Gehirnarealen OFC, AcbC und AcbS verwendet, um die Rolle des Neurotransmitters Dopamin weitergehend zu untersuchen.

Bislang ist die spezifische Funktion der einzelnen Gehirnareale bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten noch unklar. Elektrophysiologische Arbeiten lassen allerdings vermuten, dass eine Reduktion des Dopamin-Spiegels in den untersuchten Gehirnarealen Auswirkungen auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten hat und sich diese insbesondere durch eine veränderte Präferenz für den riskanten Hebel zeigen.

7 DURCHGEFÜHRTE ARBEITEN

7.1 PUBLIKATION 1

Mai B, Hauber W (2012) Intact risk-based decision making in rats with prefrontal or accumbens dopamine depletion. *Cogn Affect Behav Neurosci* 12:719-729. doi: 10.3758/s13415-012-0115-9.

Diese Publikation untersucht die Wirkungen von Dopamin-Depletionen auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten in der konstanten Risikoaufgabe.

Beiträge der Autoren

Mai B:

- Konzeption des experimentellen Designs
- Programmierung der verwendeten MED-PC Programme
- Erprobung und Etablierung der Risikoaufgaben
- Durchführung der Risikoaufgaben
- Ausführung der stereotaktischen Eingriffe
- Erfassung, Auswertung und Analyse der Daten
- Histologische Auswertung
- Erstellung der Abbildungen
- Schreiben und Editieren der Publikation

Hauber W:

- Konzeption des experimentellen Designs
- Unterstützung bei der Diskussion der Daten
- Unterstützung beim Schreiben und Editieren der Publikation

Intact risk-based decision making in rats with prefrontal or accumbens dopamine depletion

Bettina Mai & Wolfgang Hauber, 2012

Abstract

The medial prefrontal cortex (mPFC) and the core region of the nucleus accumbens (AcbC) are key regions of a neural system that subserves risk-based decision making. Here, we examined whether dopamine (DA) signals conveyed to the mPFC and AcbC are critical for risk-based decision making. Rats with 6-hydroxydopamine or vehicle infusions into the mPFC or AcbC were examined in an instrumental task demanding probabilistic choice. In each session, probabilities of reward delivery after pressing one of two available levers were signaled in advance in forced trials followed by choice trials that assessed the animal's preference. The probabilities of reward delivery associated with the large/risky lever declined systematically across four consecutive blocks but were kept constant within four subsequent daily sessions of a particular block. Thus, in a given session, rats need to assess the current value associated with the large/risky versus small/certain lever and adapt their lever preference accordingly. Results demonstrate that the assessment of within-session reward probabilities and probability discounting across blocks were not altered in rats with mPFC and AcbC DA depletions relative to sham controls. These findings suggest that the capacity to evaluate the magnitude and likelihood of rewards associated with alternative courses of action seems not to rely on intact DA transmission in the mPFC or AcbC.

Key words: decision making, risk, prefrontal cortex, nucleus accumbens, dopamine, rat

Introduction

For optimal decision making in an uncertain and changing environment animals often need to evaluate the expected costs and benefits of the available response options - for example, the magnitude and likelihood of rewards associated with alternative courses of action. Considerable evidence suggests that animals as diverse as fish, birds, and mammals are able to estimate the probability ("risk") of obtaining different rewards when making decisions as to which course of action to choose (Kacelnik & Bateson, 1997). Furthermore, when offered a choice between response option with small/certain and large/risky rewards, many animals, including humans, prefer the small/certain response option and, therefore, display risk aversion (Kacelnik & Bateson, 1997; Stephens & Krebs, 1986).

Recent studies suggest that the medial prefrontal cortex (mPFC) and the nucleus accumbens (Acb) are key structures of a neural system that subserves risk-based decision making, with risk referring to choice situations with known distributions of possible rewards associated with the available response options. For instance, in rats tested in probabilistic choice tasks, transient or permanent inactivation of the mPFC and Acb, but not of the anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex, altered the preferences for large/risky reward relative to small/certain reward (Cardinal & Howes, 2005; St Onge & Floresco, 2010; Stopper & Floresco, 2011). Furthermore, a growing body of evidence suggests that brain dopamine (DA) systems are involved in different forms of cost/benefit-

related decision making (Cousins, Atherton, Turner, & Salamone, 1996; Gan, Walton, & Phillips, 2010; Mai, Sommer, & Hauber, 2012; Ostlund & Maidment, 2012; Phillips, Walton, & Jhou, 2007; Schweimer & Hauber, 2006; Schweimer, Saft, & Hauber, 2005), including risk-based decision making (Day, Jones, Wightman, & Carelli, 2010; Simon et al., 2011; St Onge, Abhari, & Floresco, 2011; St Onge, Chiu, & Floresco, 2010; Sugam, Day, Wightman, & Carelli, 2012; Zeeb, Robbins, & Winstanley, 2009). Recent electrophysiological studies demonstrated that midbrain DA neurons are activated by stimuli predicting risky rewards and generate a neuronal signal that varies monotonically with risk (Fiorillo, Tobler, & Schultz, 2003). Moreover, drug-induced manipulations of DA activity influence risk-based decision making. For instance, alcohol can alter risk-based decision making by compromising DA signaling to risk (Nasrallah et al., 2011). Furthermore, a systemic D1- and/or D2-receptor blockade in rats markedly reduced the preference for large/risky rewards, suggesting that a decreased brain DA transmission can reduce risky choice, possibly due to increased probability discounting (St Onge & Floresco, 2009). However, little is known about the contribution of DA signals in target regions of midbrain DA neurons in controlling risk-based decision making. Recent studies demonstrated that prefrontal DA receptors contribute in a dissociable manner to risk-based decision making; that is, an intra-mPFC D1-receptor blockade reduced risky choice, whereas an intra-mPFC D2-receptor blockade increased risky choice (St Onge et al., 2011). Furthermore, phasic DA release in the core subregion of the nucleus accumbens (AcbC) encodes the subjective value of upcoming rewards, a signal that may influence decisions to take risks (Sugam et al., 2012). Here, we sought to characterize the role of DA in risk-based decision making in more detail and examined in rats the effects of DA depletions in the mPFC (experiment 1) and AcbC (experiment 2) in a probabilistic choice task.

Method

Experiment 1

Subjects

Naive male Lister hooded rats (Harlan Winkelmann, Borchon, Germany) weighting between 200 and 224 g upon arrival were used. They were housed in groups of up to 4 animals in transparent plastic cages (55 × 39 × 27 cm; Ferplast, Nuernberg, Germany) in a 12:12-h light:dark cycle (lights on at 7.00 a.m.) with ad lib access to water. Standard laboratory chow (Altromin, Lage, Germany) was given ad lib for at least 5 days after arrival. Thereafter, food was restricted to 15 g per animal and day to maintain them at approximately 85% of their free-feeding weight. For environmental enrichment, a plastic tube (20 cm, Ø 12 cm) was fixed on the lid of each cage. Temperature (22 ± 2 °C) and humidity (50 ± 10 %) were kept constant in the animal house. All animal experiments were performed according to the German Law on Animal Protection and were approved by the proper authorities.

Apparatus

Training and testing took place in identical operant chambers (24 x 21 x 30 cm; Med Associates, St. Albans, VT) housed within sound-attenuating cubicles. An electric fan integrated into the cubicle provided a constant background noise. One wall of each operant chamber contained a central food magazine where casein pellets (45-mg dustless precision pellets; Bioserv, Frenchtown, NJ) were delivered by a pellet dispenser. The food magazine

was equipped with an infrared head entry detector and a stimulus light was installed above the food magazine. Two retractable levers were on either side of the food magazine. A houselight mounted on the top center of the opposite wall illuminated the chamber. A computer system (MedPCSoftware; Med Associates) controlled the equipment and recorded the data.

Habituation and leverpress training

First, all rats were habituated to the operant chamber on two consecutive days in a 15-min session with free access to 25 pellets on the food magazine. The chamber was illuminated by the houselight and stimulus light. Thereafter, rats received a 30-min session with pellet delivery after a variable interval (average interval, 60 s; minimum interval, 10 s; maximum interval, 110 s); pellet delivery was paired with illumination of the stimulus light. After habituation, animals were trained for 5 days in daily 15-min sessions to leverpress using a fixed ratio-1 (FR-1) schedule, first for one lever and then repeated for the other lever. Each lever was extended for the entire session, and the houselight was always illuminated. Subsequently, rats were trained on a simplified version of the full task for 3 days with one daily session. Each of the 48 training trials per session started with houselight and stimulus light illumination and with the levers retracted. A nose-poke response in the food magazine within 10 s extinguished the stimulus light and extended one of the levers. Each lever was presented on 24 trials; the order of presentation was chosen pseudo-randomly. If the rat responded to the lever within 10 s, the lever retracted and a single pellet was delivered. Then the houselight extinguished, and the intertrial interval (ITI), set at 35 s, was started. Failure to respond within 10 s, either by starting the trial with a nose-poke response or by lever pressing, resulted in a time-out period of 35 s, during which all lights were extinguished and levers retracted. These trials were recorded as omissions. Rats were removed once all trials were completed or after 45 min had elapsed. After leverpress training, 1 animal was excluded due to a strong bias to one lever.

Probabilistic choice task

The probabilistic choice task was based on procedures described by Cardinal and Howes (2005) and Nasrallah, Yang, and Bernstein (2009) (see Figure 1). For all testing sessions, one of the two levers was designated as being the small/certain lever, and the other as the large/risky lever, which remained constant for each animal throughout the study and was counterbalanced across rats. Choice of the certain lever had a certain delivery of one pellet and choice of the risky lever had a probabilistic delivery of four pellets. The probabilistic delivery of the risky lever changed in the course of the experiment, but probabilities were kept static within a session and were altered only between sessions.

Each daily 30-min session consisted of 24 forced trials followed by 24 free-choice trials. Each trial started with houselight and stimulus light illumination and with the levers retracted. Upon a nose-poke response to the food magazine within 10 s, the stimulus light extinguished. On forced trials, one of the levers was extended to expose a rat to a response option and its associated value. Each lever was presented on 12 forced trials; the order of presentation was chosen pseudorandomly. On free-choice trials, both levers were extended at the same time. If the rat responded to a lever on forced or choice trials within 10 s, all levers were retracted, and a reward was delivered on the basis of the associated probability. Multiple pellets were delivered 0.5 s apart. After pellet delivery, the houselight was extinguished to mark the end of a trial. The ITI was set at 35 s. Failure to respond within 10 s, either by starting the trial with a nose-poke response or by leverpressing, resulted in a

time-out period of 35 s, during which all lights were extinguished and levers retracted. These trials were recorded as omissions.

After termination of leverpress training, rats were tested preoperatively on the probabilistic choice task on four consecutive days, with the probability of obtaining large/risky reward (4 pellets) set to $p = 1$ and with the small/certain lever leading to a delivery of 1 pellet ($p = 1$). Thereafter, animals were subjected to stereotaxic surgery. After a recovery period of at least 5 days, rats were tested in the probabilistic choice task, with probabilities of obtaining the large/risky reward systematically declining across four blocks. Each block comprised four sessions, one per day. In block 1 (four pellets at $p = 1$, denoted as “4p at $p = 1$ ”), the probability of obtaining the large/risky reward was set to $p = 1$; in block 2 (“4p at $p = .5$ ”) to $p = .5$; in block 3 (“4p at $p = .25$ ”) to $p = .25$; and in block 4 (“4p at $p = .125$ ”) to $p = .125$; with the probability of getting a small reward of one pellet always set at $p = 1$ (denoted as “1p at $p = 1$ ”).

Programmed and experienced probabilities can differ in such probabilistic tasks - in particular, if a limited number of forced trials were given to assess low reward probabilities. For instance, in block 4, if using programmed probabilities on 12 forced trials to the large/risky lever (“4p at $p = .125$ ”), theoretically, one rat could experience 3 rewarded and 9 unrewarded trials ($p_{\text{experienced}} = .25$), whereas another rat could experience 0 rewarded and 12 unrewarded trials ($p_{\text{experienced}} = 0$). An earlier study provided evidence that such effects may not influence choice behavior (Cardinal & Howes, 2005). Nevertheless, in our task, rewards across blocks with different reward probabilities were delivered in a pseudorandom, rather than probabilistic, manner to exclude such discrepancies in experienced probabilities. On choice trials, large/risky and small/certain leverpresses were measured. Additionally, body weights were monitored across blocks.

Surgery

Subjects received either 6-OHDA lesions or sham lesions of the mPFC. After pretreatment with atropine sulfate (0.05 mg/kg, s.c.; Braun, Melsungen, Germany), the animals were anesthetized with sodium pentobarbital (60 mg/kg, i.p.; Narcoren, Merial, Hallbergmoos, Germany) and xylazine (4 mg/kg, i.m.; Rompun, Bayer, Leverkusen, Germany) and were secured in a stereotaxic apparatus with atraumatic ear bars (Kopf Instruments, Tujunga). The skull was exposed, and two small holes were drilled bilaterally above the target region.

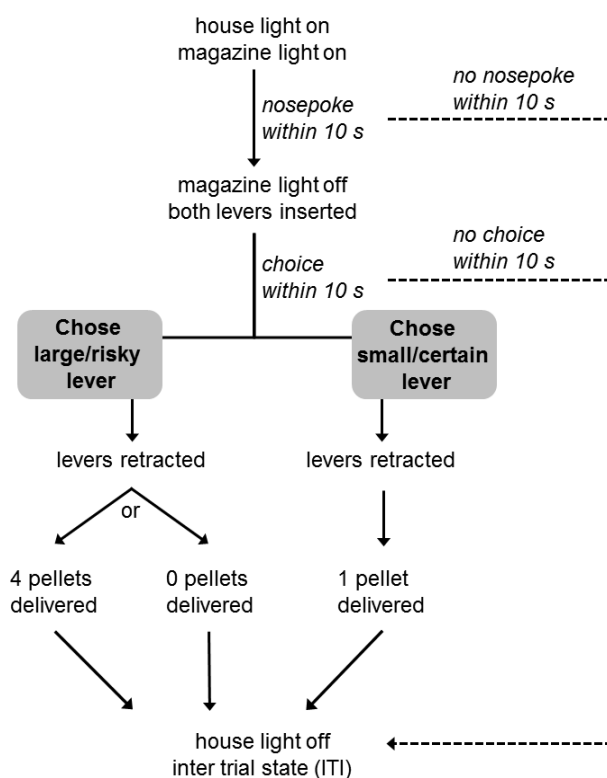


Figure 1 Schematic of a single free-choice trial in the probabilistic choice task: Choice of the small/certain lever led to a certain delivery of one pellet, and choice of the large/risky lever led to a delivery of four pellets. The probability of delivery of the large/risky lever was varied systematically across blocks from $p = 1$, to .5, .25 and .125.

For DA depletions of the mPFC, animals received bilateral injections of 6 µg 6-OHDA hydrochlorid (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) in 0.4 µl saline containing 0.01 % ascorbic acid (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany), using a 1-µl Hamilton syringe, at the following coordinates: AP +3.0 mm; ML ±0.8 mm; DV -4.5 mm and -3.5 mm (tooth bar at -3.3 mm below interaural line according to the atlas of Paxinos & Watson, 1998). Sham controls received injections of 0.4 µl saline containing 0.01 % ascorbic acid at the same coordinates. Infusion time was 2 min, and the needle was left in place for an additional 5 min to allow for diffusion. After surgery, rats received an injection of 2 ml saline and an analgesic drug (Rimadyl; Pfizer, Karlsruhe, Germany; 4 mg/kg, s.c.).

Histology

Tyrosine hydroxylase (TH) immunohistochemistry was used to assess the exact location and extent of the loss of DA terminals within the mPFC. On completion of the behavioral testing, animals were euthanized by an overdose of isoflurane (Abbott, Wiesbaden, Germany) and were perfused transcardially with 0.01 % heparin sodium salt in phosphate-buffered saline (PBS) followed by 4 % paraformaldehyde in PBS. The brains were removed, postfixed in paraformaldehyde for 24 h, and dehydrated in 30 % sucrose for at least 48 h. Coronal brain sections were cut (30 µm; Microm, Walldorf, Germany) in the region of the mPFC. The slices were initially washed in TRIS-buffered saline (TBS; 3 x 10 min), treated for 15 min with TBS containing 2 % hydrogen peroxide and 10 % methanol, washed again in TBS (3 x 10 min) and then blocked for 20 min with 4 % natural horse serum (NHS; Vector Laboratories Burlingame, CA) in TBS containing 0.2 % Triton X-100 (TBS-T; Sigma Aldrich). Slices were incubated overnight at 4 °C in a primary antibody (mouse, anti-TH, 1:7500 in TBS-T containing 4 % NHS; Immunostar, Hudson, WI), then washed in TBS-T (3 x 10 min) and incubated in a secondary antibody (horse, antimouse, rat-adsorbed, biotinylated IgG (H + L), 1:500 in TBS-T containing 4 % NHS; Vector Laboratories) for 90 min at room temperature. Using the biotin-avidin system, slices were washed in TBS-T containing the avidin–biotinylated enzyme complex (1:500, ABC-Elite Kit; Vector Laboratories) for 60 min at room temperature, washed in TBS (3 x 10 min) and stained with 3,3'-diaminobenzidine (DAB Substrate Kit, Vector Laboratories). The brain slices were then washed in TBS (3 x 10 min), mounted on coated slides, dried overnight, dehydrated in ascending alcohol concentrations, treated with xylene, and finally coverslipped using DePex (Serva, Heidelberg, Germany). To determine the size and placement of the lesions, the TH-immunoreactivity was analyzed under a microscope, with reference to the atlas of Paxinos and Watson (1998).

Data analysis and statistics

Percentage choices of the large/risky reward lever and body weights are given as means ± standard error of the mean (SEM). Data were subjected to a repeated measures analysis of variance (ANOVA) with three within-subjects factors (block, days of testing, large reward probability condition) and one between-subjects factor (treatment). All statistical computations were carried out with STATISTICA (version 7.1, StatSoft, Inc., Tulsa, OK). The level of statistical significance (α -level) was set at $p \leq .05$ (α -levels $> .05$ were designated as n.s., not significant).

Experiment 2

Unless otherwise noted, the same procedures as those in Experiment 1 were used.

Habituation and lever press training

Animals in Experiment 2 had 5 days of leverpress training (Experiment 1: 2 days) and were trained for 2 days (Experiment 1: 3 days) in the simplified version of the full task.

Surgery

For DA depletions of the AcbC, animals received bilateral injections of 6 μg 6-OHDA hydrochlorid (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) in 0.4 μl saline containing 0.01 % ascorbic acid (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) at the following coordinates, using a 1- μl Hamilton syringe: AP +1.2 mm; ML \pm 2.1 mm; DV -7.0 mm (tooth bar at -3.3 mm below interaural line according to the atlas of Paxinos & Watson 1998). Sham AcbC controls received injections of 0.4 μl saline containing 0.01 % ascorbic acid at the same coordinates. Infusion time was 4 min, and the needle was left in place for an additional 6 min to allow for diffusion.

Results

Experiment 1

Histology

The lesion size and placement were assessed by reconstructing the damaged areas on stereotaxic atlas templates from Paxinos and Watson (1998). No animal was excluded due to misplaced mPFC DA depletions. Sample sizes were as follows: sham controls, $n = 14$; rats with mPFC DA depletions, $n = 15$. Figure 2 provides photomicrographs of a representative sham-lesioned rat and a 6-OHDA-induced lesion. TH-positive fibers in the mPFC were abundant in sham-lesioned rats, as shown by earlier studies (Berger, Gaspar, & Verney, 1991; Berger, Thierry, Tassin, & Moyne, 1976), but were rare in rats with 6-OHDA lesions. The areas that were nearly devoid of TH immunoreactivity appeared from about 3.7 mm to 2.2 mm relative to bregma and were restricted predominantly to the prelimbic and infralimbic cortex, with minimal damage to the anterior cingulate cortex.

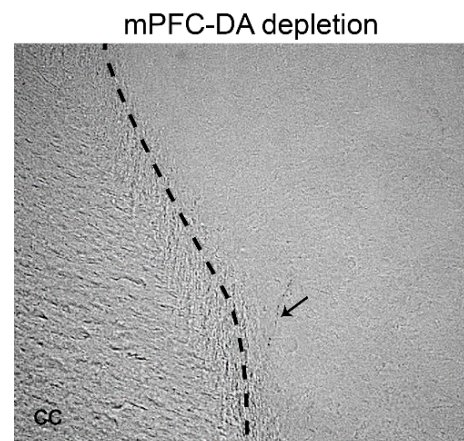
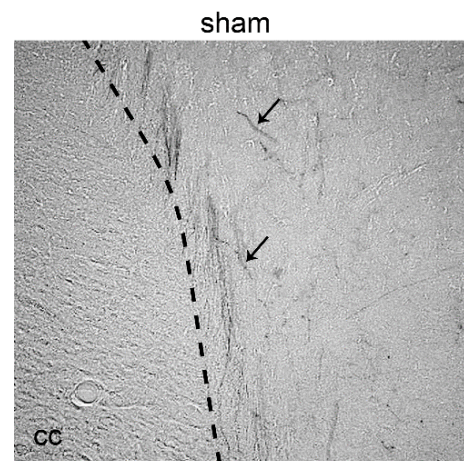
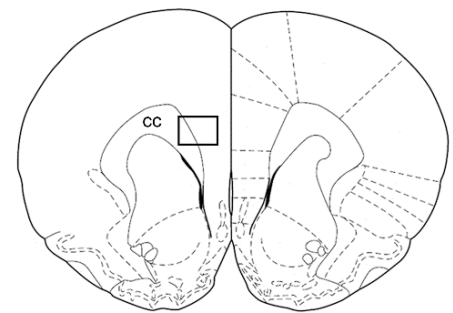


Fig. 2 Loss of TH-positive fibers in the mPFC of 6-OHDA-lesioned animals in Experiment 1. Representative microphotographs of a 6-OHDA-induced loss of TH-immunoreactive fibers in the mPFC (middle, mPFC sham lesion; bottom, mPFC DA depletion). Top: schematic representation of coronal section in which photographs were taken (Bregma + 2.2 mm) (Paxinos & Watson, 1998). Arrows indicate dopaminergic fibers; cc: corpus callosum.

Choice behavior

Preoperatively, rats to be subjected to sham lesions and mPFC DA depletions displayed a clear preference (~70%) for choosing the large/risky lever (Fig. 3). An ANOVA showed that there were no significant main effects of treatment [$F(1,27) = 1.79$, n.s.] but a significant main effect of days [$F(3,81) = 10.76$, $p < .001$]. Furthermore, there was no day x treatment interaction [$F(3,81) = 1.81$, n.s.] Results further revealed that choice behavior of sham controls and rats with mPFC DA depletions was sensitive to changes of large reward probabilities across blocks, but, notably, a lesion effect was not evident. In line with this description, an ANOVA revealed main effects of block [$F(3,81) = 220.73$, $p < .001$] and days [$F(3,81) = 40.59$, $p < .001$], but no main effect of treatment [$F(1,27) = 0.34$, n.s.]. Furthermore, there was no block x treatment interaction [$F(3,81) = 0.42$, n.s.], but there was a significant block x day interaction [$F(9,243) = 7.40$, $p < .001$]. Furthermore, there was no block x day x treatment interaction [$F(9,243) = 0.30$, n.s.].

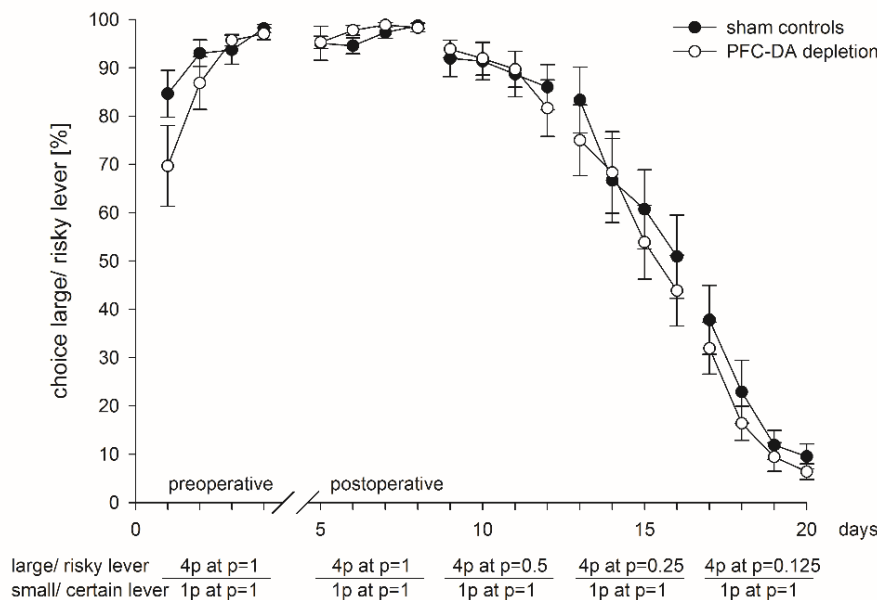


Fig. 3 Effects of 6-OHDA lesions of the mPFC on the probabilistic choice. Mean (\pm SEM) percentages of large/risky lever choices per day in sham-lesioned ($n = 14$, filled circles) and 6-OHDA-lesioned ($n = 15$, open circles) rats are given. During post-operative testing, the probability of obtaining the large/risky reward systematically declined across the four blocks.

Body weights

At time of surgery, body weights of the sham controls and rats with mPFC DA depletion did not differ [sham controls, 272.1 ± 3.5 g; lesioned rats, 275.3 ± 4.1 g; $t(27) = 0.59$, n.s.]. Postoperatively, body weight gain was marginally enhanced in rats with mPFC DA depletions, relative to sham controls. An ANOVA revealed significant main effects of days [$F(1,27) = 72.80$, $p < .001$], but not of treatment [$F(1,27) = 1.48$, n.s.] and there was a day x treatment interaction [$F(1,27) = 6.04$, $p < .05$]. Body weights at the last test day were 297.1 ± 4.8 g (sham controls) and 309.7 ± 4.5 g (rats with mPFC DA depletion).

Experiment 2

Histology

The lesion size and placement were assessed by reconstructing the damaged areas on stereotaxic atlas templates from Paxinos and Watson (1998). Due to incomplete AcbC DA depletions, 3 animals were excluded from further analysis; ultimate sample sizes were as

follows: sham controls, $n = 14$; rats with AcbC DA depletions, $n = 11$. Figure 4A provides a schematic representation of the animals with the minimum and the maximum extent of AcbC lesion, respectively, as well as an animal with a representative AcbC lesion. A photomicrograph of a representative 6-OHDA-induced lesion is shown in Fig. 4B. TH-positive fibers in the AcbC were abundant in sham-lesioned rats but were rare in rats with 6-OHDA lesions. In most animals, loss of TH-positive fibers in the AcbC appeared from about 2.2 to 0.2 mm relative to bregma, with the maximum extension at approximately 1.2 mm relative to bregma. Furthermore, 6-OHDA lesions largely spared the shell region of the Acb.

Choice behavior

As is shown in Figure 5, preoperatively, rats to be subjected to sham lesions and AcbC DA depletions displayed a strong preference ($\sim 95\%$) for choosing the large/risky lever. An ANOVA showed that there were no significant main effects of treatment [$F(1,23) = 2.39$, n.s.] and of days [$F(3,69) = 0.68$, n.s.] and there was no day x treatment interaction [$F(3,69) = 1.60$, n.s.].

Results further revealed that choice behavior of sham controls and rats with AcbC DA depletions was sensitive to changes of large reward probabilities across blocks, but, importantly, there was no discernible lesion effect. In line with this description, an ANOVA revealed significant main effects of block [$F(3,69) = 206.63$, $p < .001$] and days [$F(3,69) = 73.89$, $p < .001$], but no main effect of treatment [$F(1,23) = 0.26$, n.s.]. Furthermore, there was no block x treatment interaction [$F(3,69) = 0.06$, n.s.], but there was a block x day interaction [$F(9,207) = 7.65$, $p < .001$], and there was no block x day x treatment interaction [$F(9,207) = 1.08$, n.s.].

Body weights

At time of surgery, body weights of the sham controls and rats with AcbC DA depletion did not differ [sham controls, 278.4 ± 3.5 g; lesioned rats, 274.0 ± 4.6 g; $t(23) = 0.77$, n.s.]. However, postoperatively, the body weight gain over days was somewhat lower in rats with AcbC DA depletion relative to sham controls. In line with this observation, an ANOVA

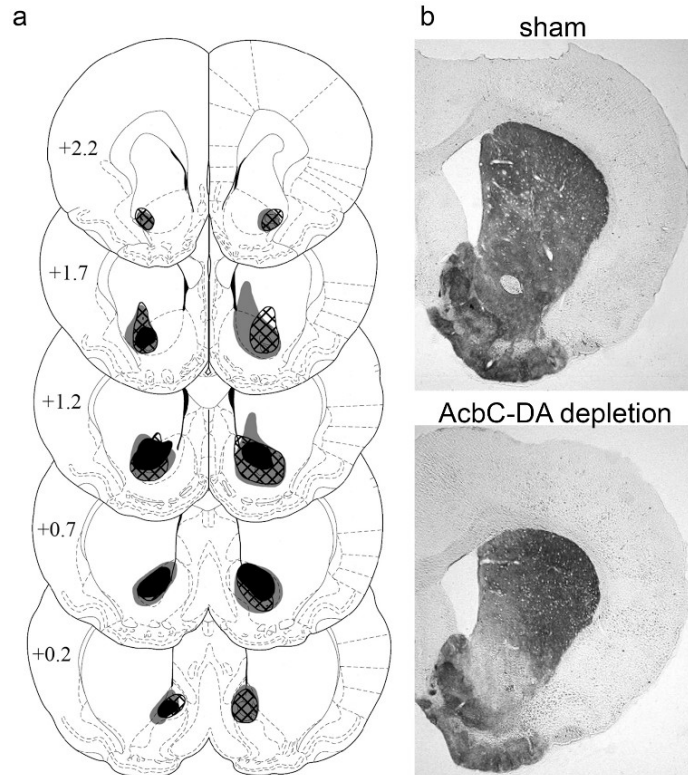


Fig. 4 (a) Loss of TH-positive fibers in the AcbC of 6-OHDA-lesioned animals in Experiment 2. The drawing shows a reconstruction of the regions that were nearly devoid of TH-immunoreactive fibers, indicating in each slice the animal with the largest lesion (gray areas) and the animal with the smallest lesion (black areas). An animal with a representative lesion is also shown (cross-hatched areas). The numbers indicate the distances from bregma, in millimeters. (b) Representative photomicrograph of a 6-OHDA-induced loss of TH-immunoreactive fibers in the AcbC (top, AcbC sham lesion; bottom, AcbC-DA depletion).

revealed main effects of days [$F(1,23) = 150.97, p < .001$] and treatment [$F(1,23) = 5.90, p < .05$] as well as a block x day interaction [$F(3,69) = 50.40, p < .001$]. Body weights at the last test day were 305.1 ± 4.1 g (sham controls) and 292.2 ± 4.7 g (rats with AcbC DA depletion).

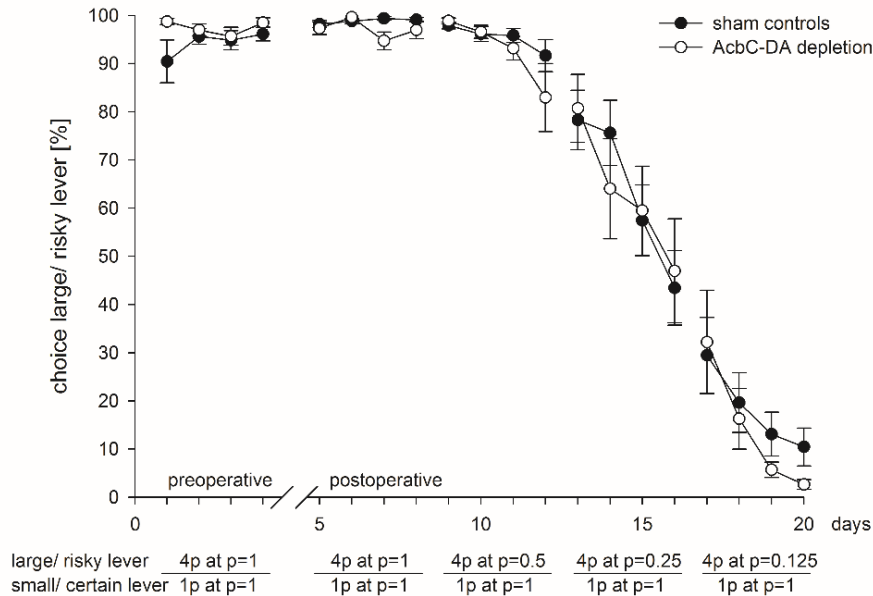


Fig. 5 Effects of 6-OHDA lesions of the AcbC on the probabilistic choice. Mean (\pm SEM) percentages of large/risky lever choices per day in sham-lesioned ($n = 14$, filled circles) and 6-OHDA-lesioned ($n = 11$, open circles) rats are given. During post-operative testing the probability of obtaining the large/risky reward systematically declined across the four blocks.

Discussion

This study demonstrates that, relative to sham controls, the assessment of reward probabilities as well as probability discounting was not altered in rats with prefrontal and Acb DA depletions. Thus, the capacity to evaluate the magnitude and likelihood of rewards associated with alternative courses of action seems not to rely on intact DA transmission in the mPFC or AcbC.

Probabilistic choice task

In each session, probabilities of reward delivery were signaled in advance in forced trials followed by choice trials that assessed the animal's preference. The probabilities of reward delivery associated with the large/risky lever declined systematically over four consecutive blocks but were kept constant within four subsequent daily sessions of a particular block, as in related choice paradigms (Schweimer & Hauber, 2006; Walton, Bannerman, Alterescu, & Rushworth, 2003). Thus, in a given session, rats need to assess the current value associated with the large/risky versus small/certain lever and adapt their lever preference accordingly.

As was demonstrated in Experiments 1 and 2, in the present task sham controls consistently displayed probability discounting across blocks, with indifferent choice behavior in the neutral block (four pellets at $p = .25$ versus one pellet at $p = 1$) as predicted by the value matching law (Herrnstein, 1961). Furthermore, consistent with theoretical (Herrnstein, 1961) and empirical (Kacelnik & Bateson, 1997) accounts, sham controls showed risk aversion if the large reward was relatively uncertain (four pellets at $p = .125$ versus one pellet at $p = 1$) as also had been observed in various earlier studies (Cardinal & Howes, 2005; Mobini et al., 2002; Simon, Gilbert, Mayse, Bizon, & Setlow, 2009). Some probabilistic

choice tasks, rather than across-block shifts as used here, involved within-session shifts of reward probabilities (Cardinal & Howes, 2005; St Onge & Floresco, 2009), demanding a persistent evaluation and updating of the current values associated with the available response options. Probably due to enhanced cognitive demands, including sustained attention and switching, such tasks require extended training over 12-26 sessions to achieve stable performance (Cardinal & Howes, 2005; Floresco & Whelan, 2009). By contrast, our task with fixed within-session probabilities was less demanding and, thus, relatively easy to learn with limited pretraining (four sessions), as also had been shown in studies using similar tasks (Nasrallah et al., 2011; Nasrallah et al., 2009). Yet we observed preference shifts across sessions within a given block and higher variance in choice behavior, which, as compared with other probabilistic choice tasks with extended pretraining, may reduce the sensitivity of our task to small treatment effects. Our pilot experiments revealed that, by increasing the number of trials per session or the number of days per block, performance became more stable and less variable, but, importantly, at the same time the preference for the large/risky lever remained higher across blocks and did not fall below ~50% in the last block (4p at $p = .125$ versus 1p at $p = 1$). In other words, these schedules did not allow showing risk aversion, a major feature of risk-based decision making (Kacelnik & Bateson, 1997; Stephens & Krebs, 1986). By contrast, with the current schedule, sham controls eventually displayed, in the last block (4p at $p = .125$ versus 1p at $p = 1$), a low preference for the large/risky lever (~10%)-that is, marked risk aversion. Thus, the task in its present form should be sensitive to experimental manipulations that both increase and decrease risky choices. Furthermore, we cannot exclude the possibility that the use of task variants that include, for example, a monotonic decrease, rather than an increase, in probability to obtain large reward, might have revealed altered decision making in rats with mPFC or AcbC DA depletions. However, our preliminary results obtained with such task variants provide no evidence in favor of this possibility.

Prefrontal dopamine and probabilistic choice

Our histological analysis revealed an almost total loss of prefrontal TH-positive fibers. Likewise, previous studies showed that prefrontal 6-OHDA infusions had relatively restricted effects around the infusion site (Lex & Hauber, 2010a; Pycock, Carter, & Kerwin, 1980). Moreover, prefrontal 6-OHDA infusions of markedly lower concentrations (4-6 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) reduced DA levels by up to 80% (Bubser, 1994; McGregor, Baker, & Roberts, 1996; Pycock et al., 1980) and caused cognitive impairments in maze tasks (Bubser & Schmidt, 1990) and operant tasks (Kheramin et al., 2004). In addition, DA depletions after prefrontal 6-OHDA injections are relatively persistent (Bubser & Schmidt, 1990); therefore, recovery of DA terminals seems unlikely. Collectively, these findings suggest that the failure to detect behavioral changes in our animals with prefrontal DA depletion may not reflect behavioral plasticity accounted for by minimal amounts of residual DA.

Furthermore, prefrontal 6-OHDA injections markedly reduce prefrontal noradrenaline (NA) levels, although to a lesser extent than DA levels, even after pretreatment with the NA/serotonin reuptake inhibitor desipramine (which we did not use) (e.g., Koch & Bubser, 1994, Morrow, Elsworth, Rasmusson, & Roth, 1999). These findings suggest that in our rats, NA input to the mPFC might be affected as well. To our knowledge, the role of NA in risk-based decision making is yet unknown.

Intact risk-based decision making in animals with prefrontal DA depletions was unexpected, given that a blockade of prefrontal D1 and D2 receptors influenced probability discounting in a dissociable manner (St Onge, et al., 2011). Specifically, St Onge and

colleagues (2011) suggested that a reduced mPFC D2 receptor activity rendered animals less sensitive to reward probability shifts, whereas a reduced mPFC D1 receptor activity rendered animals more sensitive to reward omissions experienced during risky choices, thereby increasing lose-shift tendencies and reducing risky choice. By contrast, our data suggest that mPFC DA depletion did not alter risk-based decision making. One could argue that our task is insensitive to DA dysfunction, yet this possibility seems unlikely, because a similar version of this task was able to detect altered risk-based decision making caused by drug-induced signaling impairments in DA neurons (Nasrallah et al., 2011). However, several other reasons might account for these discrepant findings. First, regarding the basic experimental design, it is important to note that many earlier studies analyzing effects of DA receptor ligands (e.g., St Onge et al., 2011) used a within-subjects design that provides greater sensitivity, as compared with a between-subjects design employed here to analyze probabilistic choice in sham controls versus rats with DA depletions. Second, behavioral effects of an impaired DA transmission induced by a transient and selective DA receptor blockade (St Onge et al., 2011) and a permanent DA depletion as used here can differ for a number of reasons, for example, permanent DA depletion could facilitate behavioral control by alternative neural circuits more effectively. Third, cognitive demands of probabilistic choice tasks employed in both studies vary considerably; that is, our decision-making task involves probability discounting across blocks with fixed within-session reward probabilities, while in the task used by St Onge and Floresco (2010), large-reward probabilities were variable within sessions. Importantly, the authors of this study demonstrated that the mPFC is not critical for the assessment of reward probabilities if they are fixed across a session but supports assessment of reward probabilities if they vary within a given session. In other words, the mPFC seems to be critical for assessing rapid *changes* in reward probabilities and may subserve an updating function. Our present study extends these findings and implies that normal mPFC DA transmission is neither necessary for estimating the relative risk of available response options nor critical for long-term probability discounting across blocks but leaves open the possibility that, as proposed by St Onge et al. (2011), mPFC DA could support detection of rapid changes of reward probabilities.

Accumbens dopamine and probabilistic choice

Consistent with earlier studies using an almost identical protocol (Lex & Hauber, 2010b; Mai et al., 2012), TH-positive fibers in the AcbC were abundant in sham controls but were rare in rats with 6-OHDA lesions. Correspondingly, previous studies revealed that similar doses of 6-OHDA produced massive striatal DA depletions (Amalric & Koob, 1987; Meredith, Ypma, & Zahm, 1995). In line with earlier findings (e.g., Mai et al., 2012), AcbC DA depletions moderately reduced body weight gains during the course of the experiment. Collectively, these findings point to the view that the 6-OHDA-lesioned rats examined here had pronounced AcbC DA depletions. Furthermore, because 6-OHDA-induced loss of striatal DA terminals remained stable over 4 weeks (Blandini, Levandis, Bazzini, Nappi, & Armentero, 2007), it is unlikely that AcbC lesions recovered during the course of our experiments.

The assessment of reward probabilities and probability discounting was intact in animals with DA depletions, thus indicating that AcbC DA may not mediate the capacity to evaluate the magnitude and likelihood of rewards associated with alternative courses of action, at least in a decision-making task that involves probability discounting across blocks with fixed within-session reward probabilities. Considerable evidence suggests that risk-based decision

making engages not only the AcbC (Cardinal & Howes, 2005), but also mesoaccumbens DA systems as well. For instance, DA neurons display higher neuronal activity to cues predicting large, immediate, or highly probable rewards, as opposed to cues that predict low, delayed, or improbable rewards (Day, Jones, & Carelli, 2011; Roesch, Calu, & Schoenbaum, 2007). Furthermore, phasic DA release in the AcbC encodes information about the relative values of the available response options, regardless of the actual choice of an animal (Day, et al., 2010; Sugam et al., 2012). On the basis of these findings, it has been proposed that phasic DA in the AcbC may support the evaluation of risky behaviors and, in turn, risk-based decision making (Sugam et al., 2012). By contrast, our observation that AcbC DA depletion did not compromise the capacity to assess reward probabilities of the available response to bias action selection accordingly calls into question a causal role of normal AcbC DA signaling in risk-based decision making. However, it is important to note that abnormal DA signaling in the AcbC—for example, as result of chronic drug intake—can induce profound changes in risk valuation and, thus, risk-based decision making (Nasrallah et al., 2011). Likewise, aberrant increases of AcbC DA activity—for example, after systemic amphetamine (St Onge et al., 2010)—may contribute to alter risk-based decision making. Furthermore, recent studies revealed that the shell subregion, rather than the AcbC, seems to play a more critical role in risk-based decision making (Stopper & Floresco, 2011), pointing to the possibility that normal DA signaling in the shell region could support this form of decision making.

Conclusions

Midbrain DA neurons play a critical role in risk-based decision making (Fiorillo et al., 2003). Consistent with this account, maladaptive risk taking was observed in a number of neuropsychiatric disorders with dysfunctional DA systems such as attention-deficit-hyperactivity disorder, schizophrenia, major depression, addiction, and Parkinson's disease (Bechara et al., 2001; Ernst et al., 2003; Kobayakawa, Koyama, Mimura, & Kawamura, 2008; Ludewig, Paulus, & Vollenweider, 2003; Taylor Tavares et al., 2007). However, little is known about the contribution of DA signals in target regions of midbrain DA neurons in controlling risk-based decision making. Recent studies implicated mPFC and AcbC DA signaling in mediating different components of risk-based decision making. For instance, St Onge et al. (2011) revealed that mPFC DA D1 and D2 receptor activity contributes in a dissociable manner to risk-based decision making, possibly by supporting distinct underlying psychological processes. Furthermore, Sugam et al. (2012) recently showed that DA projections to the AcbC encode the subjective value of future rewards that may influence behavioral risk preferences. Our present study examined for the first time the effects of DA depletions on probabilistic choice and showed intact risk-based decision making in rats with mPFC and AcbC DA depletion. Our findings point to the view that the basal capacity to evaluate the magnitude and likelihood of rewards associated with alternative courses of action, as well as the assessment of long-term changes of reward probabilities, seems not to rely on intact prefrontal or AcbC DA transmission, at least in a simple probabilistic choice task such as that used here. However, it is important to note that mPFC or AcbC DA may well support risk-based decision making in more complex tasks that, for instance, demand an assessment of short-term changes in reward probabilities. Furthermore, a considerable body of evidence suggests that an abnormal or enhanced Acb or prefrontal DA activity can induce profound changes in risk-based decision making (Nasrallah et al., 2011; St Onge et al., 2011; St Onge & Floresco, 2010). Likewise, repeated

amphetamine exposure can increase risky choice by inducing numerous neural changes, including an enhanced Acb DA activity (Floresco & Whelan, 2009). Together, these findings in animal models, along with clinical data (Rogers, 2011), point to a complex role of DA in risk-based decision making. Our findings would suggest that a loss of DA activity in the mPFC and AcbC *per se* is not sufficient to alter probabilistic choice.

Acknowledgements

Supported by a grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (HA2340/9-1). We are grateful to Igor Nevar for assistance in animal husbandry.

References

- Amalric, M., & Koob, G. F. (1987). Depletion of dopamine in the caudate nucleus but not in nucleus accumbens impairs reaction-time performance in rats. *The Journal of Neuroscience*, *7*(7), 2129-2134.
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hinds, A., Anderson, S. W., & Nathan, P. E. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*, *39*(4), 376-389.
- Berger, B., Gaspar, P., & Verney, C. (1991). Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *Trends in Neurosciences*, *14*(1), 21-27.
- Berger, B., Thierry, A. M., Tassin, J. P., & Moyne, M. A. (1976). Dopaminergic innervation of the rat prefrontal cortex: a fluorescence histochemical study. *Brain Research*, *106*(1), 133-145.
- Blandini, F., Levandis, G., Bazzini, E., Nappi, G., & Armentero, M. T. (2007). Time-course of nigrostriatal damage, basal ganglia metabolic changes and behavioural alterations following intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine in the rat: new clues from an old model. *The European Journal of Neuroscience*, *25*(2), 397-405. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05285.x
- Bubser, M. (1994). 6-Hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex of rats do not affect dopamine metabolism in the basal ganglia at short and long postsurgical intervals. *Neurochemical Research*, *19*(4), 421-425.
- Bubser, M., & Schmidt, W. J. (1990). 6-Hydroxydopamine lesion of the rat prefrontal cortex increases locomotor activity, impairs acquisition of delayed alternation tasks, but does not affect uninterrupted tasks in the radial maze. *Behavioural Brain Research*, *37*(2), 157-168.
- Cardinal, R. N., & Howes, N. J. (2005). Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neuroscience*, *6*, 37. doi: 10.1186/1471-2202-6-37
- Cousins, M. S., Atherton, A., Turner, L., & Salamone, J. D. (1996). Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behavioural Brain Research*, *74*(1-2), 189-197.
- Day, J. J., Jones, J. L., & Carelli, R. M. (2011). Nucleus accumbens neurons encode predicted and ongoing reward costs in rats. *The European Journal of Neuroscience*, *33*(2), 308-321. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07531.x
- Day, J. J., Jones, J. L., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2010). Phasic nucleus accumbens dopamine release encodes effort- and delay-related costs. *Biological Psychiatry*, *68*(3), 306-309. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.03.026
- Ernst, M., Grant, S. J., London, E. D., Contoreggi, C. S., Kimes, A. S., & Spurgeon, L. (2003). Decision making in adolescents with behavior disorders and adults with substance abuse. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(1), 33-40.
- Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, *299*(5614), 1898-1902. doi: 10.1126/science.1077349
- Floresco, S. B., & Whelan, J. M. (2009). Perturbations in different forms of cost/benefit decision making induced by repeated amphetamine exposure. *Psychopharmacology (Berl)*, *205*(2), 189-201. doi: 10.1007/s00213-009-1529-0
- Gan, J. O., Walton, M. E., & Phillips, P. E. (2010). Dissociable cost and benefit encoding of future rewards by mesolimbic dopamine. *Nature Neuroscience*, *13*(1), 25-27. doi: 10.1038/nn.2460
- Herrnstein, R. J. (1961). Relative and absolute strength of response as a function of frequency of

- reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 4, 267-272. doi: 10.1901/jeab.1961.4-267
- Kacelnik, A., & Bateson, M. (1997). Risk-sensitivity: crossroads for theories of decision-making. *Trends in Cognitive Sciences*, 1(8), 304-309.
- Kheramin, S., Body, S., Ho, M. Y., Velazquez-Martinez, D. N., Bradshaw, C. M., Szabadi, E., Deakin, J. F., Anderson, I. M. (2004). Effects of orbital prefrontal cortex dopamine depletion on inter-temporal choice: a quantitative analysis. *Psychopharmacology*, 175(2), 206-214. doi: 10.1007/s00213-004-1813-y
- Kobayakawa, M., Koyama, S., Mimura, M., & Kawamura, M. (2008). Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. *Movement Disorders*, 23(4), 547-552. doi: 10.1002/mds.21865
- Koch, M., & Bubser, M. (1994). Deficient sensorimotor gating after 6-hydroxydopamine lesion of the rat medial prefrontal cortex is reversed by haloperidol. *The European Journal of Neuroscience*, 6(12), 1837-1845.
- Lex, B., & Hauber, W. (2010a). The role of dopamine in the prelimbic cortex and the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Cerebral Cortex*, 20(4), 873-883. doi: 10.1093/cercor/bhp151
- Lex, B., & Hauber, W. (2010b). The role of nucleus accumbens dopamine in outcome encoding in instrumental and Pavlovian conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93(2), 283-290. doi: 10.1016/j.nlm.2009.11.002
- Ludewig, K., Paulus, M. P., & Vollenweider, F. X. (2003). Behavioural dysregulation of decision-making in deficit but not nondeficit schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 119(3), 293-306.
- Mai, B., Sommer, S., & Hauber, W. (2012). Motivational states influence effort-based decision making in rats: the role of dopamine in the nucleus accumbens. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 12(1), 74-84. doi: 10.3758/s13415-011-0068-4
- McGregor, A., Baker, G., & Roberts, D. C. (1996). Effect of 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex on intravenous cocaine self-administration under a progressive ratio schedule of reinforcement. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 53(1), 5-9.
- Meredith, G. E., Ypma, P., & Zahm, D. S. (1995). Effects of dopamine depletion on the morphology of medium spiny neurons in the shell and core of the rat nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience*, 15(5 Pt 2), 3808-3820.
- Mobini, S., Body, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., Szabadi, E., Deakin, J. F., & Anderson, I. M. (2002). Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)*, 160(3), 290-298. doi: 10.1007/s00213-001-0983-0
- Morrow, B. A., Elsworth, J. D., Rasmusson, A. M., & Roth, R. H. (1999). The role of mesoprefrontal dopamine neurons in the acquisition and expression of conditioned fear in the rat. *Neuroscience*, 92(2), 553-564.
- Nasrallah, N. A., Clark, J. J., Collins, A. L., Akers, C. A., Phillips, P. E., & Bernstein, I. L. (2011). Risk preference following adolescent alcohol use is associated with corrupted encoding of costs but not rewards by mesolimbic dopamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(13), 5466-5471. doi: 10.1073/pnas.1017732108
- Nasrallah, N. A., Yang, T. W., & Bernstein, I. L. (2009). Long-term risk preference and suboptimal decision making following adolescent alcohol use. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(41), 17600-17604. doi: 10.1073/pnas.0906629106
- Ostlund, S. B., & Maidment, N. T. (2012). Dopamine receptor blockade attenuates the general incentive motivational effects of noncontingently delivered rewards and reward-paired cues without affecting their ability to bias action selection. *Neuropsychopharmacology*, 37(2), 508-519. doi: 10.1038/npp.2011.217
- Paxinos, G., & Watson, C. (1998). *The rat brain in stereotaxic coordinates (4th ed.)* (4th ed.). San Diego: Academic Press.
- Phillips, P. E., Walton, M. E., & Jhou, T. C. (2007). Calculating utility: preclinical evidence for cost-benefit analysis by mesolimbic dopamine. *Psychopharmacology*, 191(3), 483-495. doi: 10.1007/s00213-006-0626-6
- Pycocock, C. J., Carter, C. J., & Kerwin, R. W. (1980). Effect of 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex on neurotransmitter systems in subcortical sites in the rat. *Journal of Neurochemistry*, 34(1), 91-99.
- Roesch, M. R., Calu, D. J., & Schoenbaum, G. (2007). Dopamine neurons encode the better option in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *Nature Neuroscience*, 10(12), 1615-1624. doi: 10.1038/nn2013
- Rogers, R. D. (2011). The roles of dopamine and serotonin in decision making: evidence from pharmacological experiments in humans. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 114-132. doi: 10.1038/npp.2010.165
- Schweimer, J., & Hauber, W. (2006). Dopamine D1 receptors in the anterior cingulate cortex regulate effort-

- based decision making. *Learning & Memory*, 13(6), 777-782. doi: 10.1101/lm.409306
- Schweimer, J., Saft, S., & Hauber, W. (2005). Involvement of catecholamine neurotransmission in the rat anterior cingulate in effort-related decision making. *Behavioral Neuroscience*, 119(6), 1687-1692. doi: 10.1037/0735-7044.119.6.1687
- Simon, N. W., Gilbert, R. J., Mayse, J. D., Bizon, J. L., & Setlow, B. (2009). Balancing risk and reward: a rat model of risky decision making. *Neuropsychopharmacology*, 34(10), 2208-2217. doi: 10.1038/npp.2009.48
- Simon, N. W., Montgomery, K. S., Beas, B. S., Mitchell, M. R., LaSarge, C. L., Mendez, I. A., Banuelos, C., Vokes, C. M., Taylor, A. B., Haberman, R. P., Bizon, J. L., Setlow, B. (2011). Dopaminergic modulation of risky decision-making. *The Journal of Neuroscience*, 31(48), 17460-17470. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3772-11.2011
- St Onge, J. R., Abhari, H., & Floresco, S. B. (2011). Dissociable contributions by prefrontal D1 and D2 receptors to risk-based decision making. *The Journal of Neuroscience*, 31(23), 8625-8633. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1020-11.2011
- St Onge, J. R., Chiu, Y. C., & Floresco, S. B. (2010). Differential effects of dopaminergic manipulations on risky choice. *Psychopharmacology (Berl)*, 211(2), 209-221. doi: 10.1007/s00213-010-1883-y
- St Onge, J. R., & Floresco, S. B. (2009). Dopaminergic modulation of risk-based decision making. *Neuropsychopharmacology*, 34(3), 681-697. doi: 10.1038/npp.2008.121
- St Onge, J. R., & Floresco, S. B. (2010). Prefrontal cortical contribution to risk-based decision making. *Cerebral Cortex*, 20(8), 1816-1828. doi: 10.1093/cercor/bhp250
- Stephens, D. W., & Krebs, J. R. (1986). *Foraging Theory*. Princeton, N.J.: Princeton University Press.
- Stopper, C. M., & Floresco, S. B. (2011). Contributions of the nucleus accumbens and its subregions to different aspects of risk-based decision making. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 11(1), 97-112. doi: 10.3758/s13415-010-0015-9
- Sugam, J. A., Day, J. J., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2012). Phasic nucleus accumbens dopamine encodes risk-based decision-making behavior. *Biological Psychiatry*, 71(3), 199-205. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.09.029
- Taylor Tavares, J. V., Clark, L., Cannon, D. M., Erickson, K., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2007). Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biological Psychiatry*, 62(8), 917-924. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.034
- Walton, M. E., Bannerman, D. M., Alterescu, K., & Rushworth, M. F. (2003). Functional specialization within medial frontal cortex of the anterior cingulate for evaluating effort-related decisions. *The Journal of Neuroscience*, 23(16), 6475-6479.
- Zeeb, F. D., Robbins, T. W., & Winstanley, C. A. (2009). Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology*, 34(10), 2329-2343. doi: 10.1038/npp.2009.62

7.2 PUBLIKATION 2

Mai B, Hauber W (2015) Orbitofrontal or accumbens dopamine depletion does not affect risk-based decision making in rats. *Cogn Affect Behav Neurosci* 15:507-522. doi: 10.3758/s13415-015-0353-8.

Diese Publikation beschreibt die Etablierung der konstanten Risikoaufgabe und die Auswirkungen von Dopamin-Depletionen auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten.

Beiträge der Autoren

Mai B:

- Konzeption des experimentellen Designs
- Programmierung der verwendeten MED-PC Programme
- Erprobung und Etablierung der Risikoaufgaben
- Durchführung der Risikoaufgaben
- Ausführung der stereotaktischen Eingriffe und Behandlungen
- Erfassung, Auswertung und Analyse der Daten
- Histologische Auswertung
- Erstellung der Abbildungen und Tabellen
- Schreiben und Editieren der Publikation

Hauber W:

- Konzeption des experimentellen Designs
- Unterstützung bei der Diskussion der Daten
- Unterstützung beim Schreiben und Editieren der Publikation

Orbitofrontal or accumbens dopamine depletion does not affect risk-based decision making in rats

Bettina Mai & Wolfgang Hauber

Abstract

Considerable evidence implicated dopamine (DA) signals in target regions of midbrain DA neurons such as the medial prefrontal cortex or the core region of the nucleus accumbens in controlling risk-based decision making. However, as yet, little is known about the contribution of DA in the orbitofrontal cortex (OFC) and the medial shell region of the nucleus accumbens (AcbS) to risk-based decision making. Here we examined in rats the effects of 6-hydroxydopamine-induced DA depletions of the OFC and AcbS on risky choice using an instrumental two-lever choice task that requires the assessment of fixed within-session reward probabilities that were shifted across subsequent sessions, i.e., rats had to choose between two levers, a small/certain lever that delivered one certain food reward (one pellet at $p = 1$) and a large/risky lever that delivered a larger uncertain food reward with decreasing probabilities across subsequent sessions (four pellets at $p = 0.75, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625$). Results show that systemic administration of amphetamine or cocaine increased the preference for the large/risky lever. Results further demonstrate that, like sham controls, rats with OFC or AcbS DA depletion were sensitive to changes of probabilities to obtain the large/risky reward across sessions and displayed probabilistic discounting. These findings point to the view that the basal capacity to assess evaluate the magnitude and likelihood of rewards associated with alternative courses of action as well as long-term changes of reward probabilities does not rely on DA input to the AcbS or OFC.

Key words: Decision making, risk, orbitofrontal cortex, nucleus accumbens, amphetamine, cocaine, dopamine, rat

Introduction

Considerable evidence suggests that brain dopamine (DA) transmission supports risk-based decision making. For instance, midbrain DA neurons are activated by stimuli predicting risky rewards and generate a neuronal signal that varies monotonically with risk (Fiorillo, Tobler, & Schultz, 2003). Furthermore, systemic D1- and/or D2-receptor blockade markedly reduced the preference for large/risky rewards suggesting that decreased DA transmission can reduce risky choice (St Onge & Floresco, 2009). Moreover, drug-induced manipulations of DA transmission altered risk-based decision making, e.g., a history of alcohol intake in adolescent rats compromised DA signaling to risk and increased risk preference (Nasrallah et al., 2011).

DA signaling in two terminal regions of midbrain DA neurons, that is the medial prefrontal cortex (mPFC) and the nucleus accumbens (Acb), plays a crucial role in risk-based decision making. Pharmacological studies revealed that intra-mPFC D1-receptor blockade reduced, whereas intra-mPFC D2-receptor blockade increased risk taking suggesting that mPFC DA receptors contribute to risk-based decision making in a dissociable manner (St Onge,

Abhari, & Floresco, 2011). Studies using fast scan cyclic voltammetry further indicated that phasic DA release in the core subregion of the Acb (AcbC) encodes reward value, a signal that could influence decisions to take risks (Sugam, Day, Wightman, & Carelli, 2012). Also, microdialysis studies recently revealed that slow fluctuations of mPFC and Acb DA release are associated with different aspects of risk-based decision making (St Onge, Ahn, Phillips, & Floresco, 2012).

Of note, the effects of experimental manipulations of DA transmission on risk-based decision making critically depend on the task employed. For instance, DA in the mPFC and Acb plays a crucial role in risk-based decision making in complex instrumental tasks that demand an assessment of short-term within-session changes in reward probabilities associated with different levers (St Onge, et al., 2011; Stopper, Khayambashi, & Floresco, 2013). By contrast, DA in the mPFC and AcbC does not support risk-based decision making in simpler instrumental choice tasks involving fixed within-session reward probabilities that were shifted across subsequent sessions (Mai & Hauber, 2012).

The orbitofrontal cortex (OFC) (O'Neill & Schultz, 2010; Roitman & Roitman, 2010) and the shell region of the Acb (AcbS) (Stopper and Floresco, 2011) are two other terminal regions of midbrain DA neurons and key structures of the neural network that governs risk-based decision making. However, as yet, little is known about the contribution of DA in these two regions to risk-based decision making. Therefore, this study sought to examine the effects of OFC and AcbS DA depletions on risky choice. If DA risk signals to these regions support the evaluation of reward risk, we hypothesize that animals subjected to DA depletions in the OFC or AcbS are impaired in assessing the likelihood of rewards in risky choice tasks. We used a simple instrumental two-lever choice task in which rats had to choose between two levers, a small/certain lever that delivered one certain food reward and a large/risky lever that delivered a larger uncertain food reward with decreasing probabilities across subsequent sessions. To assess the sensitivity of this task to experimental manipulations of brain DA transmission, we also examined the effects of systemic administration of amphetamine and cocaine.

Methods

All animal experiments were performed according to the German Law on Animal Protection and approved by the proper authorities.

Experiment 1

Across experiments 1-3, rats were examined in a probabilistic choice task in which rats chose between two levers, a small/certain lever that delivered one food pellet at $p = 1$ and a large/risky lever that delivered four food pellets with decreasing probabilities ($p = 0.75, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625$) across five subsequent test days (one test session per day). This task is referred here to as probabilistic discounting task ("pDISC-task"). In experiment 1, we examined whether this task is sensitive to systemic manipulations of DA transmission by amphetamine and cocaine.

Subjects

Male Lister hooded rats (Charles River, Sulzfeld, Germany) weighting between 200 and 225 g upon arrival were used. They were housed in groups of up to four animals in transparent plastic cages (60 cm × 38 cm × 20 cm, Tecniplast, Milan, Italy) in a 12:12-h light-dark cycle (lights on at 7.00 a.m.) with *ad libitum* access to water. Upon arrival standard laboratory

chow (Altromin, Lage, Germany) was given *ad libitum* for at least five days. Thereafter, food was restricted to 15 g per animal and day to maintain them on approximately 85% of their free-feeding weight. For environmental enrichment, a plastic tube (length 20 cm, diameter 12 cm) was fixed on the lid of each cage. Temperature (22 ± 2 °C) and humidity (50 ± 10 %) were kept constant in the animal house.

Apparatus

Training and testing took place in identical operant chambers (24 x 21 x 30 cm; Med Associates, St. Albans, VT, USA) housed within sound-attenuating cubicles. Each operant chamber contained a central food magazine that was positioned in right wall. Casein pellets (45-mg dustless precision pellets®; Bioserv, Frenchtown, NJ, USA) were delivered by a pellet dispenser to the food magazine. The food magazine was equipped with an infrared head entry detector and a stimulus light was installed above the food magazine. Two retractable levers were on either side of the food magazine. A house light mounted on the top centre of the opposite wall illuminated the chamber. A computer with the PC program MED-PC IV (MedPCSoftware; Med Associates) controlled the equipment and recorded the data.

Habituation and lever press training

On the first day, all rats were habituated to the operant chamber on one day in a 15-min session with free access to 25 pellets on the food magazine. For the entire session, the chamber was illuminated by the house and stimulus light. On the next day, rats received a 30-min session with pellet delivery after a variable interval (average interval 60 s, minimum interval 10 s; maximum interval 110 s) and pellet delivery was paired with illumination of the stimulus light. Thereafter, animals were trained for 2 days in two daily 15 min-sessions to lever press under a fixed ratio-1 (FR-1) schedule for each lever. A lever was extended for the entire session and the house light always illuminated. Lever press training was followed by training on a simplified version of the full task for three days with one daily session. The task comprised 48 training trials per session; each trial started with house and stimulus light illumination and with the levers retracted. A nosepoke response in the food magazine within 10 s extinguishes the stimulus light and extends one of the levers. The order of lever presentation was chosen pseudo-randomly, but each lever was presented in 24 trials. If the rat responded to the lever within 10 s, the lever retracted and a single pellet was delivered and the house light extinguished. The inter-trial interval (ITI) was set at 35 s. Failure to respond within 10 s to start the trial with a nosepoke response or to lever press resulted in a time-out period of 35 s during with all lights extinguished and levers retracted. These trials were recorded as omissions. Animals were removed once all trials were completed or after 60 min had elapsed.

Choice task with probabilistic discounting (pDISC-task)

The pDISC-task used here was based on protocols described by Cardinal and Howes (2005) and Nasrallah, Yang and Bernstein (2009) (Fig. 1). For all testing sessions one of the two levers was designated as being the small/certain lever (1 pellet, $p = 1$) and the other as the large/risky lever (four pellets with decreasing odds; $p = 0.75, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625$). This assignment was kept constant for each rat throughout the study and was counterbalanced across rats. After choosing the certain lever a small reward (1 pellet, $p = 1$) was delivered, after choosing the risky lever a large reward (four pellets with different odds). The odds of obtaining a risk/large reward was kept constant within a session but was reduced across 5

subsequent sessions.

Each session in the pDISC-task consisted of 32 forced trials followed by 24 free-choice trials. At the beginning of each trial, house and stimulus lights were illuminated, levers remained retracted. Upon a nosepoke response to the food magazine within 10 s, the stimulus light extinguished. In forced trials, one of the levers was extended, respectively, in order to expose a rat to the current response option and its associated value. Each lever was presented in 16 forced trials with the order of presentation chosen pseudo-randomly. To examine choice behavior of rats, in free-choice trials both levers were extended at the same time. After a response to a lever in forced or choice trials within 10 s, all levers were retracted and a reward was delivered with the associated probability. Multiple pellets were delivered 0.5 s apart without any prior cue. After pellet delivery, the house light extinguished to mark the end of a trial. Then the inter-trial interval (ITI), which was set at 35 s, started. Failure to respond within 10 s to start the trial with a nosepoke response or to lever press resulted in a time-out period of 35 s during which all lights were extinguished and levers retracted. These trials were recorded as trial omissions. Rats were removed once all trials were completed or after 60 min had elapsed. Testing of rats on the pDISC-task was performed upon completion of training on the simplified task version (see above). Testing on the pDISC-task was performed across subsequent blocks; one block always consisted of five consecutive testing days, on each testing day the odds of obtaining the large/risky reward was constant but declines across subsequent days ($p = 0.75, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625$).

Effects of **d-amphetamine and cocaine on risk-based decision making**

Rats ($n = 20$) were tested across 4 subsequent blocks each consisting of five testing days as described above. On block 1, task performance of rats was assessed without drug administration; rats were assigned to two treatment groups matched on the basis of choice behavior during this block. On block 2 one treatment group received vehicle (0.9 % saline, 1 ml/kg, i.p.), the other *d*-amphetamine (Sigma Aldrich, Steinheim, Germany, 2 mg/kg, i.p.) 30 min prior testing. On block 3 animals received re-training without drug treatment. On block 4, one group received vehicle (0.9 % saline, 1 ml/kg, i.p.), the other cocaine (Sigma Aldrich, Steinheim, Germany, 15 mg/kg, i.p.) 15 min prior testing using a cross-over design,

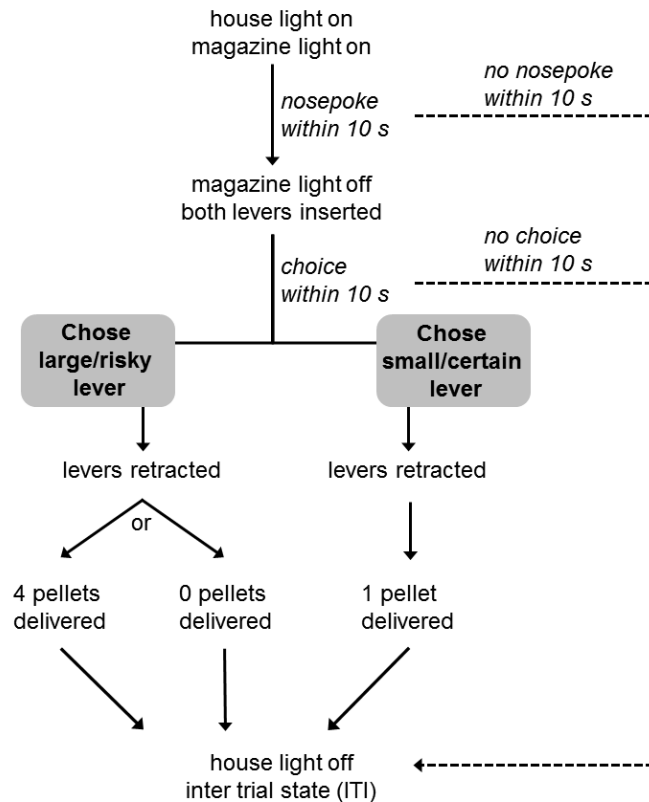


Fig. 1. Schematic of a single free-choice trial in the probabilistic discounting task: Choice of the small/certain lever led to a certain delivery of one pellet and choice of the large/risky lever led to a delivery of four pellets. The probability of delivery of the large/risky lever was declined systematically across sessions from $p = 0.75, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625$.

i.e. the treatment group that received vehicle in block 2 was given cocaine in block 4, the treatment group that received amphetamine in block 2 was given vehicle in block 4.

The dose of amphetamine (2 mg/kg, i.p.) was chosen according to our pilot studies, lower doses used in other risk tasks in rats that employed a within-subject design (Simon, Gilbert, Mayse, Bizon, & Setlow, 2009; St Onge & Floresco, 2009) had only moderate effects in our task that employed an in-between subject design. The dose for cocaine (15 mg/kg, i.p.) was chosen because this dose produced equipotent effects on lever pressing as the dose of amphetamine used here (Poncelet, Chermat, Soubrie, & Simon, 1983).

Data analysis and statistics

In choice trials, large/risky and small/certain lever presses were recorded. In addition, response latencies for the large/risky lever in forced trials as well as trial omissions in forced and choice trials were measured. Percentage choices of the large/risky reward lever, response latencies and trial omissions are given as means \pm standard error of the mean (SEM). The data were subjected to a repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with two within-subject factors (days of testing, large reward probability condition) and one between-subjects factor (treatment). All statistical computations were carried out with STATISTICA™ (version 7.1, StatSoft®, Inc., Tulsa, OK, USA). The level of statistical significance (α -level) was set at $p \leq 0.05$ (α -levels > 0.05 were designated as n.s., not significant).

Experiment 2

Here we examined the effects of DA depletion within the medial AcbS on risk-based decision making in the pDISC-task. Unless otherwise noted, the same procedures as in Experiment 1 were used.

Training

Animals were trained on the pDISC-task and tested in one block, i.e. 5 subsequent daily sessions with the odds for the large risky reward decreasing across sessions. Rats were assigned to treatment groups matched on the basis of their choice behavior during the first block and received either 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesions or sham lesions of the AcbS.

Surgery

For stereotaxic surgery, the animals were anesthetized with sodium pentobarbital (60 mg/kg, i.p.; Narcoren, Merial, Hallbergmoos, Germany) and xylazine (4 mg/kg, i.m.; Rompun, Bayer, Leverkusen, Germany) and secured in a stereotaxic apparatus with atraumatic ear bars (Kopf Instruments, Tujunga, USA). The skull surface was exposed and small holes were drilled bilaterally above the target region. Animals subjected to AcbS DA depletion received 2 injections per hemisphere of 6 μ g 6-OHDA hydrochlorid (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) in saline containing 0.01 % ascorbic acid (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) in a volume of 0.25 μ l using a 1 μ l Hamilton syringe with the tooth bar set at -3.3 mm below interaural line (coordinates: AP +1.3 mm; ML \pm 0.9 mm; DV -7.2 mm and -7.6 mm). Sham controls received 2 injections per hemisphere of 0.25 μ l saline containing 0.01 % ascorbic acid. Infusion time was 2 min and needle was left in place to allow diffusion for 5 min, respectively. After surgery, rats were sutured and received a subcutaneous injection of 2 ml saline and an analgesic drug (Rimadyl, Pfizer, Karlsruhe,

Germany; 4 mg/kg). Animals were allowed to recover for 10 - 14 days before the onset of behavioral testing.

Behavioral procedures

Post-lesion, animals were tested on the pDISC-task across five consecutive testing days, on each testing day the odds of obtaining the large/risky reward was constant but declines across subsequent days ($p = 0.75, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625$). Results indicated that rats with AcbS DA depletion seemed to have a reduced preference for the large reward/risky lever in the first session with $p = 0.75$. To investigate this possibility in more detail, upon completion of the pDISC task, we trained both treatment groups subsequently in a simpler task variant with a fixed probability for the large reward (termed here as choice task with fixed probabilities, “pFIX-task”), i.e. rats chose between small/certain lever that delivered one single food pellet at $p = 1$ and a large/risky lever that delivered 4 food pellets at $p = 0.75$ over 4 consecutive testing days (one test session per day).

Furthermore, we performed an additional study with a separate cohort of naïve male Lister hooded rats ($n = 13$) to test for the sensitivity of the pFIX-task to reduced DA activity induced by systemic administration of flupenthixol. Animals were first trained on the pDISC task as described above and, subsequently, on the pFIX task with the probability to obtain the large/risky reward set at 75 % for several days. Then, animals were assigned to two treatment groups that received 60 min prior behavioral testing either saline (1 ml/kg, i.p.) or the mixed D1/D2 receptor antagonist cis-(z)-flupenthixol dihydrochloride (Sigma Aldrich) (0.25 mg/kg, i.p.) dissolved in saline. Drug effects were assessed in one session on a single test day.

Histology

Tyrosine hydroxylase (TH) immunohistochemistry was used to assess the exact location and extent of the loss of DA terminals. On completion of the behavioral testing, animals were euthanized by an overdose of isoflurane (Abbott, Wiesbaden, Germany) and perfused transcardially with 0.01 % heparin sodium salt in phosphate-buffered saline (PBS) followed by 4 % paraformaldehyde in PBS. The brains were extracted, postfixed in paraformaldehyde for 24 h and dehydrated in 30 % sucrose for at least 48 h. Coronal brain sections were cut (35 - 40 μm ; Microm, Walldorf, Germany). The slices were initially washed in TRIS-buffered saline (TBS; 3 x 10 min), treated for 15 min with TBS containing 2 % hydrogen peroxide and 10 % methanol, washed again in TBS (3 x 10 min) and then blocked for 20 min with 4 % natural horse serum (NHS; Vector Laboratories Burlingame, CA, USA) in TBS containing 0.2 % Triton X-100 (TBS-T; Sigma Aldrich). Slices were incubated overnight at 4 °C in a primary antibody (mouse, anti-TH, 1:7500 in TBS-T containing 4 % NHS; Immunostar, Hudson, WI, USA), then washed in TBS-T (3 x 10 min) and incubated in a secondary anti-body (horse, anti-mouse, rat-adsorbed, biotinylated IgG (H + L), 1:500 in TBS-T containing 4 % NHS; Vector Laboratories) for 90 min at room temperature. Using the biotin-avidin system, slices were washed in TBS-T containing the avidin–biotinylated enzyme complex (1:500, ABC-Elite Kit; Vector Laboratories) for 60 min at room temperature, washed in TBS (3 x 10 min) and stained with 3,3'-diaminobenzidine (DAB Substrate Kit, Vector Laboratories). The brain slices were then washed in TBS (3 x 10 min), mounted on coated slides, dried overnight, dehydrated in ascending alcohol concentrations, treated with xylene and finally coverslipped using DePex (Serva, Heidelberg, Germany). To determine the size and placement of the lesions the TH-immunoreactivity was analyzed with reference to the atlas of Paxinos and Watson (1998).

We performed a qualitative reconstruction of lesioned prefrontal or accumbens regions which, relative to sham controls, displayed lower TH-immunoreactivity, i.e. reduced TH staining (see Fig. 3b).

Experiment 3

Here we examined the effects of OFC DA depletion on risk-based decision making in the pDISC-task and subsequently in the pFIX-task. Unless otherwise noted, the same procedures as in Experiment 2 were used.

Surgery

For DA depletion of the OFC, rats received 6-OHDA (8 µg/µl) in saline containing 0.01 % ascorbic acid at the following coordinates: 0.2 µl at AP +4.0 mm; ML ±0.8 mm; DV -4.6 mm; 0.3 µl at AP +3.7 mm; ML ±2.0 mm; DV -4.5 mm; 0.3 µl at AP +3.2 mm; ML ±2.6 mm; DV -5.1 mm. Sham controls received injections of the same volume of saline containing 0.01 % ascorbic acid at the same coordinates. Infusion time was 3 min and needle was left in place to allow for diffusion for 2 min.

Behavioral procedures

Treatment groups were tested in the pDISC and, subsequently, the pFIX-task as described above.

Results

Experiment 1

Results showed that, in rats to be treated with drugs in subsequent blocks, the preference for the large/risky lever markedly declined across subsequent days with the odds obtaining large reward becoming increasingly lower (Fig 2). An ANOVA revealed no main effect of treatment ($F(1, 18) = 0.05$, n.s.), but a main effect of days ($F(4, 72) = 37.92$, $p < 0.001$), and no days x treatment interaction ($F(4, 72) = 0.19$, n.s.). By contrast, relative to vehicle controls, amphetamine-treated animals had an increased preference for the large/risky reward, but still display probabilistic discounting across days. Accordingly, an ANOVA revealed main effects of treatment ($F(1, 18) = 7.09$, $p < .05$) and days ($F(4, 72) = 22.63$, $p < 0.001$), but no day x treatment interaction ($F(4, 72) = 1.12$, n.s.). Likewise, relative to vehicle controls, the number of trial omissions was increased in amphetamine-treated animals (Table 1). An ANOVA revealed main effects of treatment ($F(1, 18) = 15.90$, $p < 0.001$), days ($F(4, 72) = 3.25$, $p < 0.05$) and a day x treatment interaction ($F(4, 72) = 3.24$, $p < 0.05$). By contrast, response latencies were not altered in amphetamine-treated animals (Table 1). An ANOVA showed no main effects of treatment ($F(1, 18) = 2.43$, n.s.), but of days ($F(4, 72) = 4.76$, $p < 0.01$) and no day x treatment interaction ($F(4, 72) = 1.35$, n.s.). Cocaine-treated rats showed an increased preference for the large/risky lever if the odds of obtaining large reward were high. In line with this description, an ANOVA revealed no main effect of treatment ($F(1, 18) = 1.78$, n.s), but of days ($F(4, 72) = 19.21$, $p < 0.001$) and an almost significant day x treatment interaction ($F(4, 72) = 2.41$, $p = 0.06$). In addition, the number of trial omissions was increased in cocaine-treated animals (Table 1). An ANOVA revealed a main effect of treatment ($F(1, 18) = 9.88$, $p < 0.01$) but not of days ($F(4, 72) = 1.37$, n.s.) and there was no day x treatment interaction ($F(4, 72) = 1.24$, n.s.). Moreover, relative to vehicle controls, cocaine-treated animals had increased response

latencies (Table 1). An ANOVA showed a main effect of treatment ($F(1, 18) = 5.53, p < 0.05$), and a near significant main effect of days ($F(4, 72) = 2.31, p = 0.07$) and a day x treatment interaction ($F(4, 72) = 3.00, p < 0.05$).

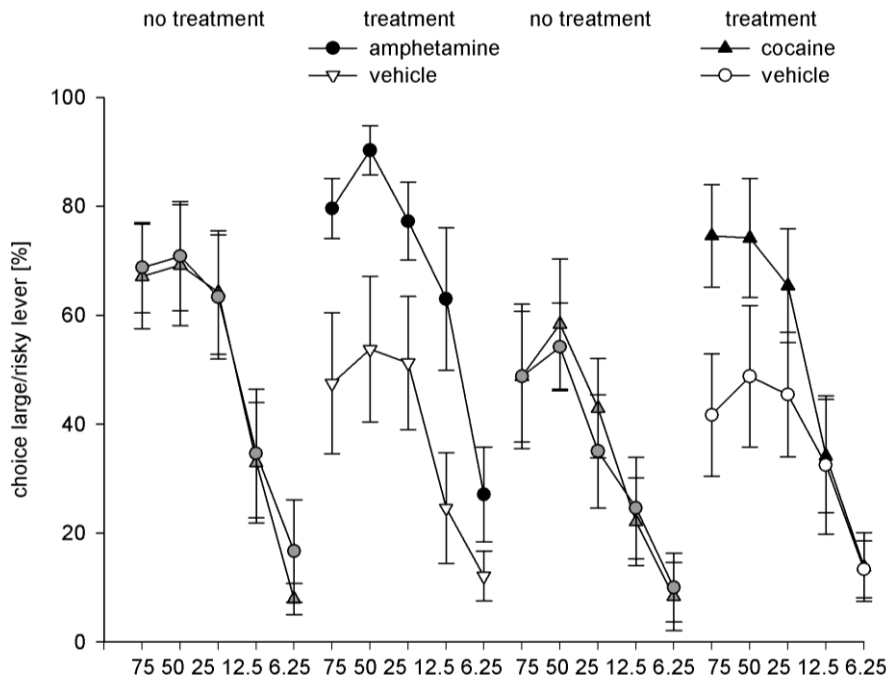


Fig. 2. Effects of amphetamine (2 mg/kg, i.p.) and cocaine (15 mg/kg, i.p.) on probabilistic choice. Mean (\pm SEM) percentages of large/risky lever choices per day are shown for both groups ($n = 10$, circles and $n = 10$, triangles). Amphetamine (black circles) and cocaine (black triangles) increased preference for the large/risky reward. In blocks without drug treatment (grey symbols), the preference for the large/risky lever markedly declined across days but did not differ between the groups.

Table 2. Mean (\pm SEM) trial omissions and response latencies from all sessions and from sessions with decreasing reward probabilities - experiment 2 and 3

large/risky lever probability (%)	overall mean	pDISC					pFIX			
		75 %	50 %	25 %	12.5 %	6.25 %	75 %	75 %	75 %	75 %
experiment 2										
sham control										
omissions (number of trials per session)	0.2 (0.0)	0.9 (0.2)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.2 (0.2)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.2 (0.2)
response latency (s)	0.9 (0.1)	1.3 (0.2)	0.9 (0.2)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.9 (0.1)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)
AcbS DA depletion										
omissions (number of trials per session)	0.3 (0.1)	1.2 (0.5)	0.0 (0.0)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.0 (0.0)	0.1 (0.1)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
response latency (s)	1.1 (0.1)	2.0 (0.2)	1.1 (0.1)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0.8 (0.1)	0.7 (0.1)	0.7 (0.1)
experiment 3										
sham control										
omissions (number of trials per session)	0.3 (0.2)	0.6 (0.3)	0.2 (0.1)	0.4 (0.2)	0.4 (0.2)	0.1 (0.1)	0.4 (0.2)	0.3 (0.3)	0.2 (0.1)	0.4 (0.2)
response latency (s)	1.1 (0.1)	1.4 (0.2)	1.0 (0.1)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	1.4 (0.1)	1.0 (0.1)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0.8 (0.1)
OFC DA depletion										
omissions (number of trials per session)	0.2 (0.1)	0.4 (0.3)	0.0 (0.0)	0.1 (0.1)	0.0 (0.0)	0.2 (0.1)	0.1 (0.1)	0.0 (0.0)	0.2 (0.1)	0.1 (0.1)
response latency (s)	1.1 (0.1)	1.6 (0.2)	1.0 (0.1)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	1.1 (0.2)	1.2 (0.2)	1.0 (0.1)	0.9 (0.1)	0.8 (0.1)

$p < 0.01$ probability x treatment interaction (ANOVA)

Experiment 2

The lesion size and placement were assessed by reconstructing the damaged areas on stereotaxic atlas templates from Paxinos and Watson (1998). No animal was excluded due to misplaced AcbS DA depletions. Final sample sizes were as follows: sham controls, $n = 10$, rats with AcbS DA depletion, $n = 14$. Figure 3a provides a schematic representation of the animals with the minimum and the maximum extent of AcbS lesion, respectively. Additionally, a photomicrograph of a representative 6-OHDA-induced lesion is shown in Figure 3b. The analysis shows that TH-positive fibers in the AcbS were abundant in sham-lesioned rats but rare in rats with 6-OHDA lesions. In most animals, loss of TH-positive

fibers in the AcbS appeared from 2.2 to 0.2 mm relative to bregma, with the maximum extension at approximately 1.5 mm relative to bregma. Furthermore, 6-OHDA lesions caused some damage to the medial part of the AcbC and the olfactory tubercle.

Pre- and post-surgery, the preference for the large/risky lever became increasingly lower in animals of both treatment groups over subsequent days with declining odds to obtain the large/risky reward (Fig. 4a). An overall ANOVA with the factors treatment group (sham, lesion) and surgery (pre-surgery, post-surgery) revealed no main effects of treatment group ($F(1, 22) = 0.23$, n.s.) and surgery ($F(1, 22) = 0.001$, n.s.) and no surgery x treatment group interaction ($F(1, 22) = 0.46$, n.s.). However, the ANOVA showed a main effect of days ($F(4, 88) = 61.21$, $p < 0.001$) and a surgery x day interaction ($F(4, 88) = 3.94$, $p < 0.01$) but no day x treatment interaction ($F(4, 88) = 0.18$, n.s.) and no surgery x day x treatment interaction ($F(4, 88) = 0.26$, n.s.). A separate ANOVA on post-surgery data confirmed that choice behavior of sham controls and animals with AcbS DA depletion was sensitive to changes of probabilities to obtain the large/risky reward. There was no main effect of treatment, ($F(1, 22) = 0.47$, n.s.), but of days ($F(4, 88) = 28.61$, $p < 0.001$) and no day x treatment interaction ($F(4, 88) = 0.23$, n.s.). Moreover, the number of trial omissions did not differ between sham controls and animals with AcbS DA depletion (Table 2). An ANOVA revealed no main effect of treatment ($F(1, 22) = 0.69$, n.s.) but of days ($F(4, 88) = 11.10$, $p < 0.001$) and there was no day x treatment interaction ($F(4, 88) = 0.22$, n.s.). In addition, relative to sham controls, animals with AcbS DA depletion had increased response latencies (Table 2). An ANOVA showed no main effects of treatment ($F(1, 22) = 1.19$, n.s.), but of days ($F(4, 88) = 25.38$, $p < 0.001$) and a day x treatment interaction ($F(4, 88) = 4.96$, $p < 0.01$).

Given the considerable pre- and postsurgical variability in choice behavior, we performed an additional analysis to assess the potential influence of individual risk preferences. Based on their preference for the large/risky lever in the initial pre-operative session (four pellets at $p = 0.75$), half of the rats in each treatment group was categorized as either risk-seeking or risk-avoiding using a median split based upon the respective group. An ANOVA with the factors risk preference (risk-seeking, risk-averse), treatment group (sham, lesion) and surgery (pre-surgery, post-surgery) revealed a main effects of risk preference ($F(1, 20) = 5.2$, $p < 0.05$) but no risk preference x surgery x treatment group interaction ($F(1, 20) = 3.2$, n.s.). Thus, there is no evidence that AcbS DA depletion selectively impaired risky choice, for instance, in animals classified as being more risky during pre-surgical training.

As animals with AcbS DA depletion displayed a moderately reduced preference for the large/risky lever at $p = 0.75$, we subsequently used the pFIX-task to test for their sensitivity to assess constant odds over 4 consecutive days (Fig. 4b). Preferences for the large/risky lever were similar in both treatment groups but increased moderately over days, an observation that possibly reflects learning. Accordingly, an ANOVA revealed no main effect of treatment ($F(1, 22) = 0.003$, n.s.) but a significant main effect of days ($F(3, 66) = 13.20$, $p < 0.001$) and no day x treatment interaction ($F(3, 66) = 0.20$, n.s.). Furthermore, the number of trial omissions did not differ between sham controls and animals with AcbS DA depletion (Table 2). An ANOVA revealed no main effect of treatment ($F(1, 22) = 1.89$, n.s.) and of days ($F(3, 66) = 1.18$, n.s.) and there was no day x treatment interaction ($F(3, 66) = 0.60$, n.s.). In addition, response latencies did not differ between sham controls and animals with AcbS DA depletion (Table 2). An ANOVA showed no main effects of treatment ($F(1, 22) = 0.001$, n.s.), and of days ($F(3, 66) = 2.66$, n.s.) and no day x treatment interaction ($F(3, 66) = 1.69$, n.s.).

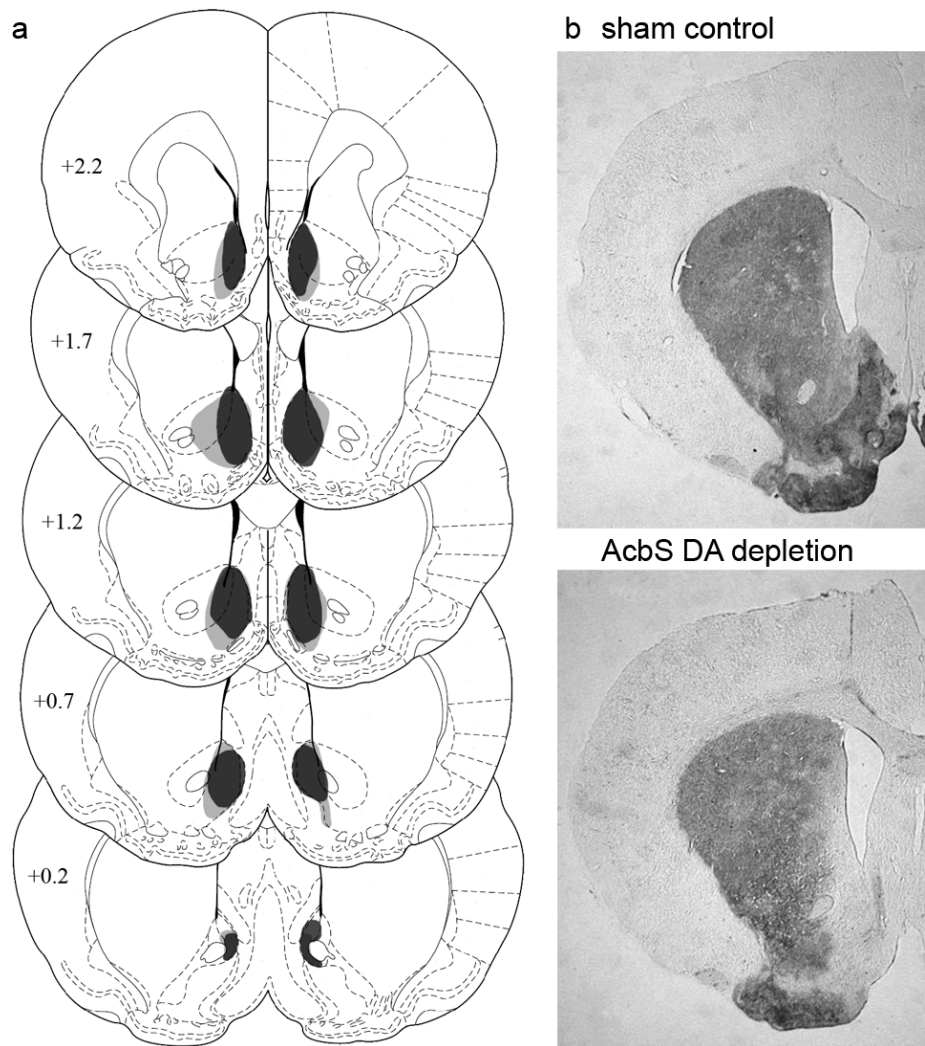


Fig. 3. (a) Loss of TH-positive fibers in the AcbS of 6-OHDA-lesioned rats. Qualitative reconstruction of the region with, relative to sham controls, reduced TH-staining, indicating in each slice the animal with the largest lesion (grey areas) and the animal with the smallest lesion (black areas). The numbers indicate the distances from bregma, in millimeters. (b) Representative photomicrograph of a 6-OHDA-induced loss of TH-immunoreactive fibers in the AcbS (top: AcbS sham lesion; bottom: AcbS DA depletion).

Table 2. Mean (\pm SEM) trial omissions and response latencies from all sessions and from sessions with decreasing reward probabilities - experiment 2 and 3

large/risky lever probability (%)	overall mean	pDISC					pFIX			
		75 %	50 %	25 %	12.5 %	6.25 %	75 %	75 %	75 %	75 %
experiment 2										
sham control										
omissions (number of trials per session)	0.2 (0.0)	0.9 (0.2)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.2 (0.2)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.2 (0.2)
response latency (s)	0.9 (0.1)	1.3 (0.2)	0.9 (0.2)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.9 (0.1)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)
AcbS DA depletion										
omissions (number of trials per session)	0.3 (0.1)	1.2 (0.5)	0.0 (0.0)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.0 (0.0)	0.1 (0.1)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
response latency (s)	1.1 (0.1)	2.0 (0.2)	1.1 (0.1)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0.8 (0.1)	0.7 (0.1)	0.7 (0.1)
#										
experiment 3										
sham control										
omissions (number of trials per session)	0.3 (0.2)	0.6 (0.3)	0.2 (0.1)	0.4 (0.2)	0.4 (0.2)	0.1 (0.1)	0.4 (0.2)	0.3 (0.3)	0.2 (0.1)	0.4 (0.2)
response latency (s)	1.1 (0.1)	1.4 (0.2)	1.0 (0.1)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	1.4 (0.1)	1.0 (0.1)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0.8 (0.1)
OFC DA depletion										
omissions (number of trials per session)	0.2 (0.1)	0.4 (0.3)	0.0 (0.0)	0.1 (0.1)	0.0 (0.0)	0.2 (0.1)	0.1 (0.1)	0.0 (0.0)	0.2 (0.1)	0.1 (0.1)
response latency (s)	1.1 (0.1)	1.6 (0.2)	1.0 (0.1)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	1.1 (0.2)	1.2 (0.2)	1.0 (0.1)	0.9 (0.1)	0.8 (0.1)
# p < 0.01 probability x treatment interaction (ANOVA)										

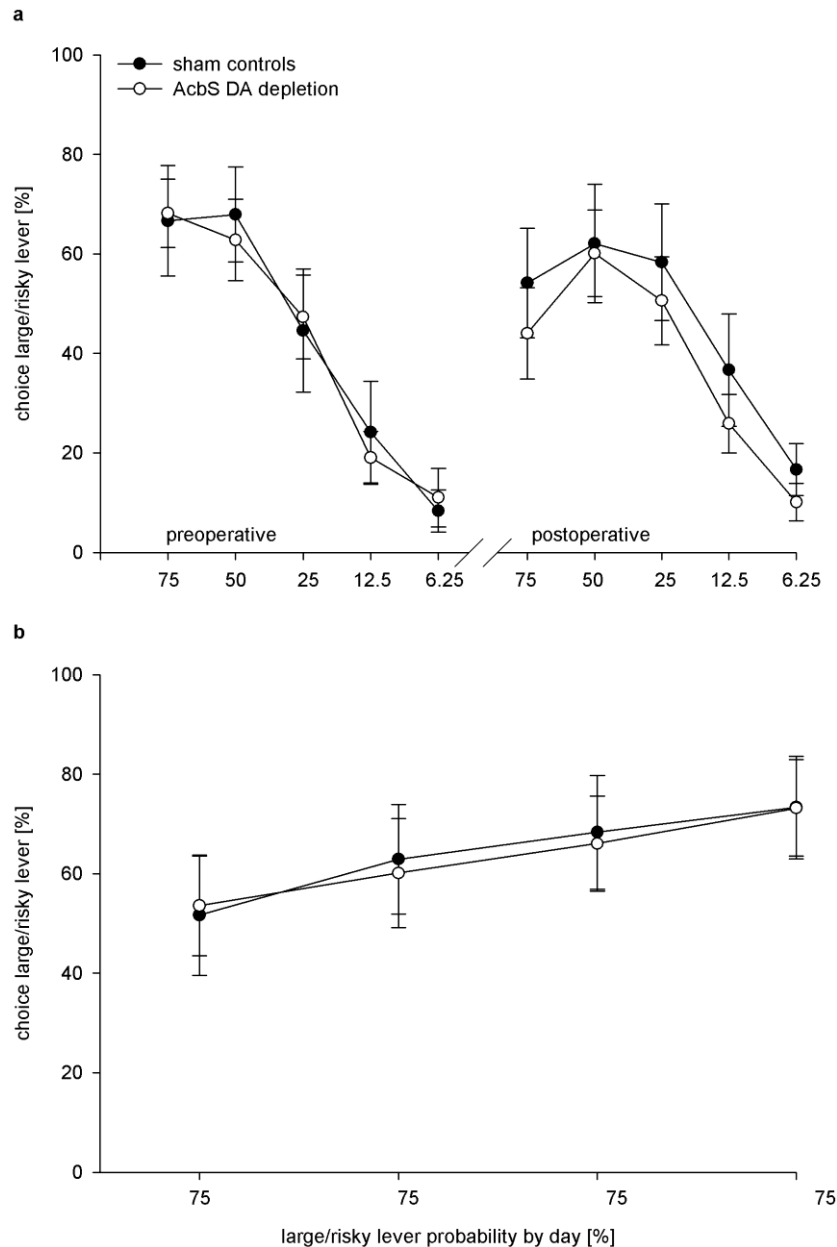


Fig. 4. Effects of 6-OHDA lesions of the AcbS on probabilistic choice. Mean (\pm SEM) percentages of large/risky lever choices per day in sham-lesioned ($n = 10$, filled circles) and 6-OHDA-lesioned ($n = 14$, open circles) rats are given. (a) Percentage choice for the large/risky lever in the pDISC task is depicted as a function of the large/risky lever probability by day. During pre- and postoperative testing there were no differences between treatment groups. (b) Percentage choice for the large/risky lever over days in the pFIX task is depicted. Treatment groups did not differ significantly.

In a separate group of otherwise intact rats trained on the pFIX task, we assessed the effects of systemic flupenthixol (0.25 mg/kg, i.p.) on a single test day (Fig. 5). Results revealed that, relative to vehicle controls, animals that received flupenthixol displayed a significantly reduced preference for the large/risky lever (vehicle, $97.6 \pm 1.8\%$; flupenthixol, $86.6 \pm 3.4\%$; t-test: $t(11) = 2.99$, $p = 0.012$). Moreover, relative to vehicle controls, animals that received flupenthixol showed similar response latencies (vehicle, 0.8 ± 0.1 s; flupenthixol, 1.3 ± 0.4 s; t-test: $t(11) = 1.37$, n.s.) and an increased number of trial omissions (vehicle, 0.0 ± 0.0 ; flupenthixol, 13.7 ± 8.2 ; t-test: $t(11) = 1.81$, $p = 0.098$).

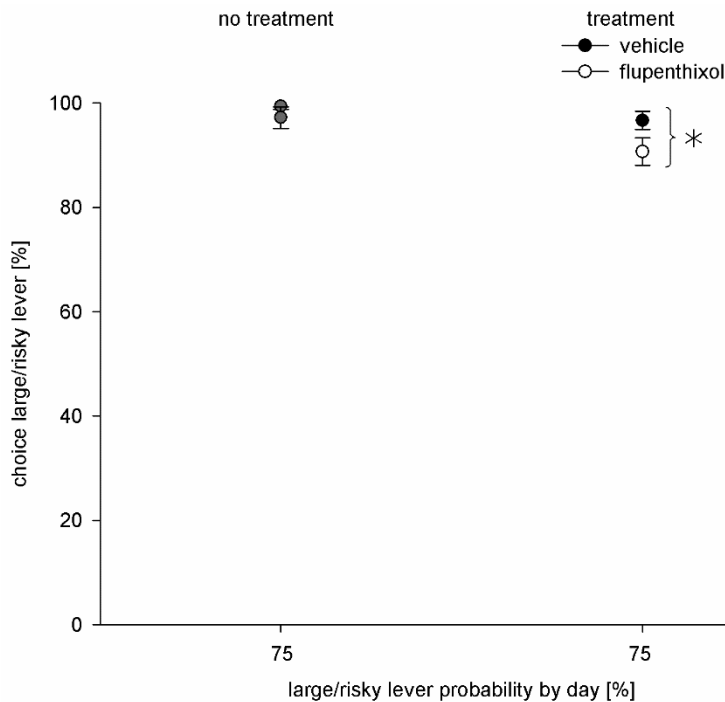


Fig. 5. Mean percentages (\pm SEM) of large/risky lever choices in the pFIX task on the last training day (“no treatment”) and on the test day, i.e., after systemic administration of flupenthixol (0.25 mg/kg, i.p.; $n = 6$) and vehicle (1 ml/kg, i.p., $n = 7$) (“treatment”), are depicted. * $p < 0.05$, t-test.

Experiment 3

Figure 6 indicates damaged areas on stereotaxic atlas templates from Paxinos and Watson (1998). No animal was excluded due to misplaced OFC DA depletions. TH-positive fibers were present in the OFC of sham-lesioned rats, but rare in rats with 6-OHDA lesions. The areas that were nearly devoid of TH immunoreactivity appeared from about 4.2 mm to 3.7 mm relative to bregma and were restricted to the lateral and ventrolateral OFC. One animal was excluded, due to strong bias to the small/certain lever throughout all preoperative days regardless of the actual odds of receiving large reward ($>90\%$), three animals died during or after surgery. Final sample sizes were as follows: sham controls, $n = 10$, rats with OFC DA depletion, $n = 16$.

Pre- and post-surgery, the preference for the large/risky lever became increasingly lower in animals of both treatment groups over subsequent days with declining odds to obtain the large/risky reward (Fig. 7a). An overall ANOVA with the factors treatment group (sham, lesion) and surgery (pre-surgery, post-surgery) showed no main effects of treatment ($F(1, 24) = 0.48$, n.s.) and surgery ($F(1, 24) = 0.33$, n.s.) and no surgery \times treatment interaction ($F(1, 24) = 0.42$, n.s.). In addition, the ANOVA showed a

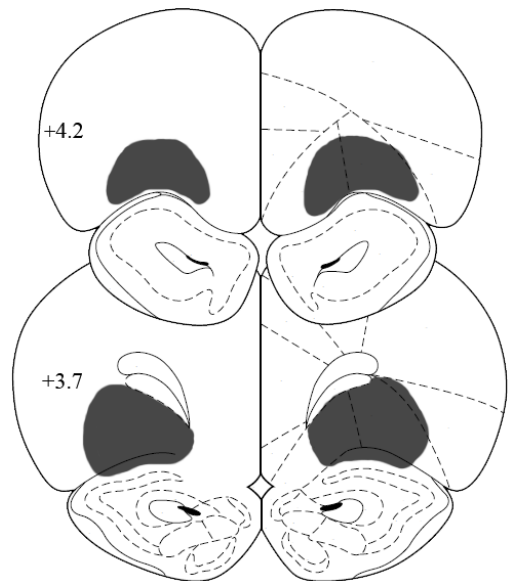


Fig. 6. Loss of TH-positive fibers in the OFC of 6-OHDA-lesioned rats. Qualitative reconstruction of the prefrontal region with,

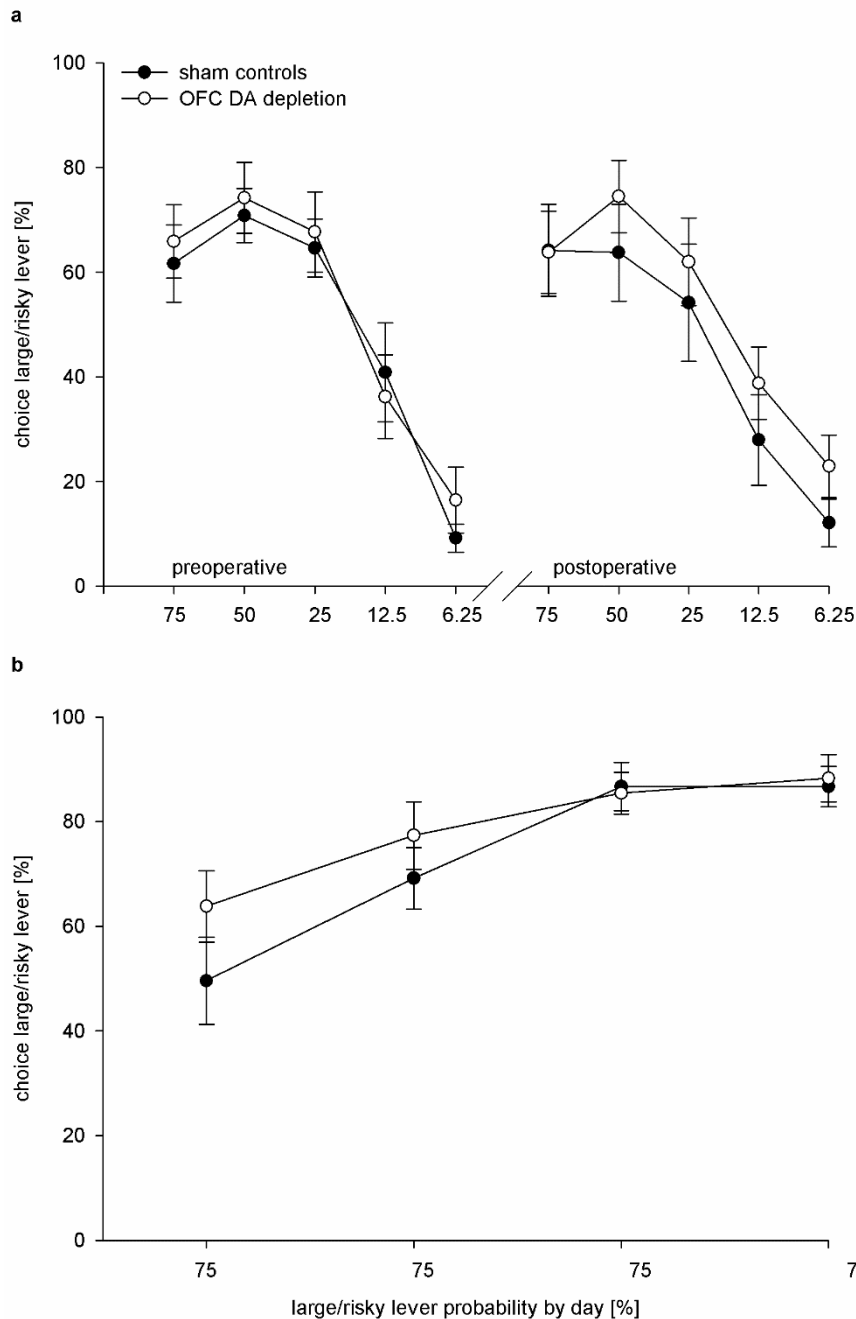


Fig. 7. Effects of 6-OHDA lesions of the OFC on probabilistic choice. Mean percentages (\pm SEM) of large/risky lever choices per day in sham-lesioned ($n = 10$, filled circles) and 6-OHDA-lesioned ($n = 16$, open circles) rats are given. (a) Percentage choice for the large/risky lever in the pDISC task is depicted as a function of the large/risky lever probability by day. During pre- and postoperative testing there were no differences between treatment groups. (b) Percentage choice for the large/risky lever over days in the pFIX task is depicted. Treatment groups did not differ significantly.

main effect of days ($F(4, 96) = 67.06, p < 0.001$) but no surgery \times day interaction ($F(4, 96) = 1.02, n.s.$), no day \times treatment interaction ($F(4, 96) = 0.25, n.s.$) and no surgery \times day \times treatment interaction ($F(4, 96) = 0.55, n.s.$). A separate ANOVA on post-surgery data confirmed that animals with sham lesion and OFC DA depletions were sensitive to changing odds of obtaining the large reward across days, i.e. there was no main effect of treatment ($F(1, 24) = 0.77, n.s.$), but of days ($F(4, 96) = 31.46, p < 0.001$) and there was no day \times treatment interaction ($F(4, 96) = 0.38, n.s.$). Relative to sham controls, the number of trial omissions was moderately reduced in animals with OFC DA depletion (Table 2). An ANOVA revealed trends for treatment ($F(1, 24) = 3.24, p = 0.08$) and day effects ($F(4, 96) = 2.17, p = 0.08$) and no day \times treatment interaction ($F(4, 96) = 0.64, n.s.$). Furthermore, response latencies in both treatment groups did not differ (Table 2). An ANOVA revealed no main effects of treatment ($F(1, 24) = 0.02, n.s.$), but of days ($F(4, 96) = 16.99, p < 0.001$) and no day \times treatment interaction ($F(4, 96) = 1.55, n.s.$). As described in Experiment

2, rats were categorized as either risk-seeking or risk-avoiding using a median split. An ANOVA with the factors risk preference (risk-seeking, risk-averse), treatment group (sham, lesion) and surgery (pre-surgery, post-surgery) revealed a main effect of risk preference ($F(1, 20) = 4.72, p < 0.05$) but no risk preference x surgery x treatment group interaction ($F(1, 20) = 0.08, n.s.$). Thus, there is no evidence that OFC DA depletion selectively impaired risky choice, e.g. in animals classified as being more risky during pre-surgical training.

We investigated animals subsequently in the pFIX-task to test for their sensitivity to assess constant odds over 4 consecutive days (Fig 7b). Preferences for the large/risky lever were similar in both treatment groups but increased moderately over days possibly reflecting learning. Accordingly, An ANOVA revealed no main effect of treatment ($F(1, 24) = 0.57, n.s.$), but of days ($F(3, 72) = 39.67, p < 0.001$), and a trend for a day x treatment interaction ($F(3, 72) = 2.33, p = 0.08$). Furthermore, the number of trial omissions did not differ between sham controls and animals with OFC DA depletion (Table 2). An ANOVA revealed no main effect of treatment ($F(1, 24) = 2.44, n.s.$) and of days ($F(3, 72) = 0.33, n.s.$) and no day x treatment interaction ($F(3, 72) = 0.77, n.s.$). In addition, response latencies were similar in sham controls and animals with OFC DA depletion (Table 2). An ANOVA showed no main effects of treatment ($F(1, 24) = 0.37, n.s.$), but of days ($F(3, 72) = 5.45, p < 0.05$) and no day x treatment interaction ($F(3, 72) = 1.18, n.s.$).

Discussion

Here we show that the capacity to assess the magnitude and likelihood of rewards associated with alternative courses of action does not rely on DA input to the AcbS or OFC.

Probabilistic choice task

In this study we used a probabilistic choice task in which rats chose between two levers, a small/certain lever that delivered one food pellet at $p = 1$ and a large/risky lever that delivered 4 food pellets with decreasing probabilities across 5 subsequent test days ($p = 0.75, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625$) with one session per day. In all experiments, control animals displayed probabilistic discounting over days, and, consistent with predictions of the value matching law (Herrnstein, 1961), showed indifferent choice behavior if the large/risky and small/certain lever had about the same expected value (i.e., four pellets at $p = 0.25$ *vs.* 1 pellet at $p = 1$). Moreover, in line with theoretical (Herrnstein, 1961) and empirical (Kacelnik & Bateson, 1997) accounts, control animals in our experiments exhibited considerable risk aversion if the large/risky lever had a low expected value compared to the small/certain lever (i.e., four pellets at $p = 0.0625$ *vs.* 1 pellet at $p = 1$). Overall, these data are consistent with earlier findings using a very similar task (Nasrallah, et al., 2009) and suggest that this task may be sensitive to experimental manipulations of DA transmission. In line with this notion, amphetamine at a dose previously shown to alter choice behavior in various other instrumental tasks (Evenden & Robbins, 1983a, 1983b) increased the preference for the large/risky lever. Likewise, a large body of evidence suggests that amphetamine can increase or decrease risk taking (Mitchell, Vokes, Blankenship, Simon, & Setlow, 2011; St Onge & Floresco, 2009) depending on the type of task (Cocker, Dinelle, Kornelson, Sossi, & Winstanley, 2012; St Onge, Chiu, & Floresco, 2010), training protocol (St Onge, et al., 2010) or individual preferences for risk taking (Cocker, et al., 2012). In addition, results reveal that cocaine at a dose that impaired rats' sensitivity to changes in

punishment risk (Simon, et al., 2009) tended to increase in our rats the preference for the large/risky lever on the first three days, yet the day x treatment interaction nearly missed significance ($p = 0.06$). The lack of effects on the last two test days with lower large reward probabilities might not be accounted for by behavioral tolerance as such an effect was not observed after repeated injections of cocaine of the same dose as used here (3 x 15 mg/kg; 1 h apart) (Caster, Walker, & Kuhn, 2005). Correspondingly, tolerance to the effects of psychostimulants on cognition has only been demonstrated with considerably higher doses and much longer regimens (Dalley et al., 2005; Simon, Mendez, & Setlow, 2007). Furthermore, repeated administration of amphetamine and cocaine can induce behavioral sensitization (Pierce and Kalivas, 1997). In amphetamine-treated, but not cocaine-treated animals, the number of trial omissions became increasingly higher over days. We can not exclude that this observation reflects to some extent behavioral sensitization to the effects of amphetamine, e.g. stereotypies competing with lever pressing.

Overall, the task used here was sensitive to changes of risk taking induced by two prototypical DAergic drugs that has been previously shown to alter risk-based decision making in rats (Simon, et al., 2009; St Onge & Floresco, 2009) and humans (Rogers, 2011; Verdejo-Garcia et al., 2007). However, mechanisms through which amphetamine or cocaine could increase risk taking in our task are likely to be complex and not necessarily identical given that these drugs differ in part in their monoamine transporter affinities and can both increase or decrease risk taking in a dose and task-dependent manner (see Simon et al. 2009, for a comprehensive discussion). Of note, the risky decision-making task used in our study employed reward omission probabilities associated with the large reward as the discounting factor. Thus, it is conceivable that stimulation of mesolimbic DA transmission by amphetamine and cocaine amplifies the influence of rewarding stimuli thereby shifting choice towards the large, risky reward.

AcbS dopamine and probabilistic choice

Unlike in sham controls, TH-positive fibers in the AcbS were rare in lesioned rats. These findings are consistent with previous data demonstrating that intra-AcbS infusions of the same or lower doses of 6-OHDA clearly reduced the striatal DA innervation assessed by an analysis of DA transporter density (Boye, Grant, & Clarke, 2001) and DA tissue content (Nelson et al., 2011; Sokolowski & Salamone, 1998). Likewise, intra-AcbC infusions of 6-OHDA at a lower dose markedly decreased TH-immunoreactivity (Lex & Hauber, 2010b; Mai & Hauber, 2012; Mai, Sommer, & Hauber, 2012). It should be noted that in most lesioned rats, TH-immunoreactivity was also reduced in an area restricted to the most medial part of adjacent AcbC (Fig.3). As 6-OHDA-induced loss of striatal DA terminals remained stable over 4 weeks (Blandini, Levandis, Bazzini, Nappi, & Armentero, 2007), it is unlikely that DA depletions recovered during the course of our experiments.

Behavioral results demonstrate that, like sham controls, rats with AcbS DA depletion were sensitive to changes of probabilities to obtain the large/risky reward across days but displayed increased response latencies. Of note, post-surgery, sham controls do not show a discernible bias to the large/risky reward lever during high probability blocks, but a marked risk-aversion during low probability blocks. By contrast, in other studies (St Onge & Floresco, 2009; Stopper & Floresco, 2011) sham controls displayed a considerable bias to the large/risky reward lever during high probability blocks but relatively little risk-aversion during low probability blocks. Together these findings suggest that rats develop a bias towards the more advantageous option either during the high or during the low large

reward probability blocks.

Given the considerable pre- and postsurgical variability in choice behavior, particularly at higher probability blocks, we performed an additional analysis to assess the potential influence of individual risk preferences. Results suggest that, using the preference for the large/risky lever in the pre-operative session with indifferent choice as criterion, rats exhibited individual differences in risk-taking behavior, i.e. there were subgroups of rats that were more risk-seeking or risk-averse. While such individual differences in risk preferences might in part explain enhanced variability of pre- and postsurgical choice, we found no evidence that, for instance, AcbS DA depletion preferentially altered choice in animals considered as risk-seeking. The preference for the large reward/risky lever in particular at $p = 0.75$ seemed to be marginally reduced in lesioned rats. Therefore, we subsequently used a task variant to test for their sensitivity to assess large reward at constant high odds ($p = 0.75$) versus small/certain reward over 4 consecutive days. Yet, we found no evidence for a shift in choice behavior in rats with AcbS DA depletions relative to sham controls. Previous studies suggest that the Acb as such supports risky choice in tasks with fixed reward probabilities when the risky option was more advantageous in the long term (Stopper and Floresco, 2011), however, in view of considerable methodological discrepancies between these studies, respective conclusions are difficult to draw.

As yet, little is known about the role of the AcbS and its DA innervation in risk-based decision making. The available evidence suggest that, unlike AcbC lesions, AcbS lesions had no effects on choice between delayed, certain and immediate, uncertain rewards (Pothuizen, Jongen-Relo, Feldon, & Yee, 2005). By contrast, in a probabilistic learning and reversal task, AcbS inactivation reduced selection of those actions that more likely yield reward (Dalton, Phillips, & Floresco, 2014). Furthermore, in a risk discounting task that involved within-session shifts of large reward probabilities, inactivation of the AcbS reduced the bias toward larger-magnitude rewards (Stopper & Floresco, 2011) suggesting that the AcbS may play a subtle and task-depend role in risk-based decision making. DA signals in the whole Acb support risk-based decision making (Stopper, et al., 2013), however, the selective contribution of DA signals in the AcbS has not been investigated so far. Our data suggest that AcbS DA input may not play a major role to support the capacity to evaluate magnitude and likelihood of rewards associated with different levers, at least in a probabilistic choice task that involves probability discounting across sessions with fixed within-session reward probabilities. However, it is possible that AcbC DA depletion, similar to intra-Acb infusion of DA receptor antagonists (Stopper, et al., 2013), alters risky choice in tasks that involve within-session shifts of reward probabilities (Cardinal & Howes, 2005; St Onge & Floresco, 2009) demanding more complex cognitive processes, i.e. a persistent evaluation and updating of the current values associated with the available response options.

OFC dopamine and probabilistic choice

Our histological analysis demonstrates in lesioned rats a loss of TH-positive fibers largely limited to the OFC. Correspondingly, the same dose of 6-OHDA, if infused into the adjacent medial prefrontal cortex, markedly reduced the DA innervation around the infusion site (Lex & Hauber, 2010a; Mai & Hauber, 2012; Pycock, Carter, & Kerwin, 1980). As DA depletions after prefrontal 6-OHDA injections are persistent (Bubser & Schmidt, 1990), recovery of DA terminals seems unlikely. Thus, the failure to detect behavioral changes in our lesioned animals may not reflect behavioral plasticity mediated by residual OFC DA. Consistent with this notion, cortical DA depletion using a similar protocol

produced persistent impairments of other forms of cost/benefit-related decision making (Nelson, Cooper, Thur, Marsden, & Cassaday, 2011; Schweimer, Saft, & Hauber, 2005). It is well known that mPFC 6-OHDA injections can also reduce noradrenaline (NA) levels, although to a lesser extent than DA levels, even after pretreatment with the NA/serotonin reuptake inhibitor desipramine (which we did not use) (e.g., Koch and Bubser (1994), Morrow, Elsworth, Rasmusson and Roth (1999)). Thus, we can not exclude that the NA input to the OFC was affected in our rats as well. To our knowledge, the role of NA in risk-based decision making is unknown to date.

Like sham controls, rats with OFC DA depletion, were sensitive to changes of probabilities to obtain the large/risky reward across days. In addition, if tested in a task variant, lesioned rats, like sham controls, displayed a preference for constant odds ($p = 0.75$) for large reward over small/certain reward across 4 test days. Considerable evidence implicated the OFC in risk taking, however, its exact role is still a matter of debate. For instance, transient or permanent OFC inactivation increased, decreased or left unaffected risk-taking and these mixed effects might be accounted for in part by the type of task, time point of inactivation during task acquisition or targeted OFC subregion (Floresco, St Onge, Ghods-Sharifi, & Winstanley, 2008; Ishii, Ohara, Tobler, Tsutsui, & Iijima, 2012; Jentsch, Woods, Groman, & Seu, 2010; Mobini et al., 2002; Pais-Vieira, Lima, & Galhardo, 2007; St Onge & Floresco, 2010; Zeeb & Winstanley, 2011). Of note, a recent study using a probabilistic discounting task similar as the one used here showed that OFC lesions promoted risk aversion (Abela & Chudasama, 2013). This latter and our present finding implies that the capacity to assess the magnitude and likelihood of rewards in such tasks does rely on the integrity of the OFC but appears not to be supported by OFC DA input. However, given that inactivation of the medial but not lateral OFC altered risky choice in well-trained rats tested in a probabilistic discounting task (St. Onge and Floresco, 2010; Stopper, Green, & Floresco, 2014), the possibility remains that OFC DA depletions in our study that were induced by 3 6-OHDA microinfusions per hemisphere at different anteroposterior/mediolateral coordinates did only partially target the medial OFC. A preliminary analysis (data not shown) revealed that a subgroup of rats in which reduced TH immunoreactivity was most evident in the anteromedial OFC showed a trend for increased risk-taking relative to the remaining rats with OFC DA depletion. However, this analysis is limited as reduced TH staining in these lesion subgroups also varies in targeted more caudal OFC regions. Additional research using focal medial *vs.* lateral OFC DA depletions will be needed to address this issue.

Concluding comments

In a probabilistic choice task that involved within-session shifts of reward probabilities, a blockade or stimulation of DA signaling in the mPFC or Acb altered different components of risk-based decision making (Nelson, Cooper, et al., 2011; St Onge, et al., 2011; Stopper, et al., 2013). By contrast, in less demanding probabilistic choice tasks that involved fixed within-session probabilities that were shifted across subsequent sessions, risk-based decision making including probabilistic discounting was intact after mPFC and AcbC DA depletion (Mai & Hauber, 2012) and, as shown here, OFC and AcbS DA depletion. Importantly, our present study also shows that amphetamine or cocaine-induced enhancement of DA activity induced profound changes in a probabilistic choice task that involved fixed within-session probabilities. Moreover, ethanol exposure that produced abnormal AcbC DA signaling to risk impaired choice behavior in a similar task (Nasrallah, et al., 2011). Together, these findings point to the view that, in tasks as used here, the

capacity to evaluate the magnitude and likelihood of rewards associated with alternative courses of action is sensitive to aberrant or increased DA signaling but insensitive to DA depletion in the mPFC, OFC and Acb.

Of note, patients with Parkinson's disease (PD), a disorder associated with midbrain DA depletion and associated areas, show deficits in risk-based decision making, however, data are mixed in part due to the influence of DA medications and the use of different behavioral tasks (Clark & Dagher, 2014; Santangelo, Barone, Trojano, & Vitale, 2013; Sharp et al., 2013). Notwithstanding, one of the few available studies that investigated decisions under risk in unmedicated PD patients revealed that they were similar as controls when evaluating magnitude and probability of gains, but more sensitive to losses relative to controls (Sharp, et al., 2013). Furthermore, the first neuroimaging study that assessed risky decision making in a two-choice gambling task revealed intact choice behavior in newly diagnosed drug-naïve PD patients but reduced neural responses to the reward outcome in many core regions of the meso-corticolimbic DA system including ventral tegmental area, ventral striatum or orbitofrontal cortex (van der Vegt et al., 2013). In other words, many regions of the meso-corticolimbic DA system are already compromised in the early stages of unmedicated PD without concomitant changes in risk-based decision making. These clinical findings bear similarities to our present and previous (Mai and Hauber, 2012) rodent data suggesting that a loss of DA activity in the mPFC, OFC, AcbC or AcbS *per se* is not sufficient to alter probabilistic choice in simple tasks that requires an evaluation of the probability of fixed within-session gains.

Acknowledgements

Supported by a grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (HA2340/9-1).

References

- Abela, A. R., & Chudasama, Y. (2013). Dissociable contributions of the ventral hippocampus and orbitofrontal cortex to decision-making with a delayed or uncertain outcome. *The European Journal of Neuroscience*, *37*(4), 640-647. doi: 10.1111/ejn.12071
- Blandini, F., Levandis, G., Bazzini, E., Nappi, G., & Armentero, M. T. (2007). Time-course of nigrostriatal damage, basal ganglia metabolic changes and behavioural alterations following intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine in the rat: new clues from an old model. *The European Journal of Neuroscience*, *25*(2), 397-405. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05285.x
- Boye, S. M., Grant, R. J., & Clarke, P. B. (2001). Disruption of dopaminergic neurotransmission in nucleus accumbens core inhibits the locomotor stimulant effects of nicotine and D-amphetamine in rats. *Neuropharmacology*, *40*(6), 792-805.
- Bubser, M., & Schmidt, W. J. (1990). 6-Hydroxydopamine lesion of the rat prefrontal cortex increases locomotor activity, impairs acquisition of delayed alternation tasks, but does not affect uninterrupted tasks in the radial maze. *Behavioural Brain Research*, *37*(2), 157-168.
- Cardinal, R. N., & Howes, N. J. (2005). Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neuroscience*, *6*, 37. doi: 10.1186/1471-2202-6-37
- Caster, J. M., Walker, Q. D., & Kuhn, C. M. (2005). Enhanced behavioral response to repeated-dose cocaine in adolescent rats. *Psychopharmacology*, *183*(2), 218-225. doi: 10.1007/s00213-005-0159-4
- Clark, C. A., & Dagher, A. (2014). The role of dopamine in risk taking: a specific look at Parkinson's disease and gambling. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*, 196. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00196
- Cocker, P. J., Dinelle, K., Kornelson, R., Sossi, V., & Winstanley, C. A. (2012). Irrational choice under uncertainty correlates with lower striatal D(2/3) receptor binding in rats. *The Journal of Neuroscience*, *32*(44), 15450-15457. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0626-12.2012
- Dalley, J. W., Laane, K., Pena, Y., Theobald, D. E., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Attentional and

- motivational deficits in rats withdrawn from intravenous self-administration of cocaine or heroin. *Psychopharmacology*, 182(4), 579-587. doi: 10.1007/s00213-005-0107-3
- Dalton, G. L., Phillips, A. G., & Floresco, S. B. (2014). Preferential involvement by nucleus accumbens shell in mediating probabilistic learning and reversal shifts. *The Journal of Neuroscience*, 34(13), 4618-4626. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5058-13.2014
- Evenden, J. L., & Robbins, T. W. (1983a). Dissociable effects of d-amphetamine, chlordiazepoxide and alpha-flupenthixol on choice and rate measures of reinforcement in the rat. *Psychopharmacology*, 79(2-3), 180-186.
- Evenden, J. L., & Robbins, T. W. (1983b). Increased response switching, perseveration and perseverative switching following d-amphetamine in the rat. *Psychopharmacology*, 80(1), 67-73.
- Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299(5614), 1898-1902.
- Floresco, S. B., St Onge, J. R., Ghods-Sharifi, S., & Winstanley, C. A. (2008). Cortico-limbic-striatal circuits subserving different forms of cost-benefit decision making. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 8(4), 375-389. doi: 10.3758/CABN.8.4.375
- Herrnstein, R. J. (1961). Relative and absolute strength of response as a function of frequency of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 4, 267-272. doi: 10.1901/jeab.1961.4-267
- Ishii, H., Ohara, S., Tobler, P. N., Tsutsui, K., & Iijima, T. (2012). Inactivating anterior insular cortex reduces risk taking. *The Journal of Neuroscience*, 32(45), 16031-16039. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2278-12.2012
- Jentsch, J. D., Woods, J. A., Groman, S. M., & Seu, E. (2010). Behavioral characteristics and neural mechanisms mediating performance in a rodent version of the Balloon Analog Risk Task. *Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1797-1806. doi: 10.1038/npp.2010.47
- Kacelnik, A., & Bateson, M. (1997). Risk-sensitivity: crossroads for theories of decision-making. *Trends in Cognitive Sciences*, 1(8), 304-309.
- Koch, M., & Bubser, M. (1994). Deficient sensorimotor gating after 6-hydroxydopamine lesion of the rat medial prefrontal cortex is reversed by haloperidol. *The European Journal of Neuroscience*, 6(12), 1837-1845.
- Lex, B., & Hauber, W. (2010a). The role of dopamine in the prelimbic cortex and the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Cerebral Cortex*, 20(4), 873-883. doi: 10.1093/cercor/bhp151
- Lex, B., & Hauber, W. (2010b). The role of nucleus accumbens dopamine in outcome encoding in instrumental and Pavlovian conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93(2), 283-290. doi: 10.1016/j.nlm.2009.11.002
- Mai, B., & Hauber, W. (2012). Intact risk-based decision making in rats with prefrontal or accumbens dopamine depletion. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 12(4), 719-729. doi: 10.3758/s13415-012-0115-9
- Mai, B., Sommer, S., & Hauber, W. (2012). Motivational states influence effort-based decision making in rats: the role of dopamine in the nucleus accumbens. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 12(1), 74-84. doi: 10.3758/s13415-011-0068-4
- Mitchell, M. R., Vokes, C. M., Blankenship, A. L., Simon, N. W., & Setlow, B. (2011). Effects of acute administration of nicotine, amphetamine, diazepam, morphine, and ethanol on risky decision-making in rats. *Psychopharmacology*, 218(4), 703-712. doi: 10.1007/s00213-011-2363-8
- Mobini, S., Body, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., Szabadi, E., Deakin, J. F., & Anderson, I. M. (2002). Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology*, 160(3), 290-298.
- Morrow, B. A., Elsworth, J. D., Rasmusson, A. M., & Roth, R. H. (1999). The role of mesoprefrontal dopamine neurons in the acquisition and expression of conditioned fear in the rat. *Neuroscience*, 92(2), 553-564.
- Nasrallah, N. A., Clark, J. J., Collins, A. L., Akers, C. A., Phillips, P. E., & Bernstein, I. L. (2011). Risk preference following adolescent alcohol use is associated with corrupted encoding of costs but not rewards by mesolimbic dopamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(13), 5466-5471. doi: 10.1073/pnas.1017732108
- Nasrallah, N. A., Yang, T. W., & Bernstein, I. L. (2009). Long-term risk preference and suboptimal decision making following adolescent alcohol use. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(41), 17600-17604. doi: 10.1073/pnas.0906629106
- Nelson, A. J., Cooper, M. T., Thur, K. E., Marsden, C. A., & Cassaday, H. J. (2011). The effect of catecholaminergic depletion within the prelimbic and infralimbic medial prefrontal cortex on recognition memory for recency, location, and objects. *Behavioral Neuroscience*, 125(3), 396-403. doi: 10.1037/a0023337
- Nelson, A. J., Thur, K. E., Horsley, R. R., Spicer, C., Marsden, C. A., & Cassaday, H. J. (2011). Reduced

- dopamine function within the medial shell of the nucleus accumbens enhances latent inhibition. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 98(1), 1-7. doi: 10.1016/j.pbb.2010.11.025
- O'Neill, M., & Schultz, W. (2010). Coding of reward risk by orbitofrontal neurons is mostly distinct from coding of reward value. *Neuron*, 68(4), 789-800. doi: 10.1016/j.neuron.2010.09.031
- Pais-Vieira, M., Lima, D., & Galhardo, V. (2007). Orbitofrontal cortex lesions disrupt risk assessment in a novel serial decision-making task for rats. *Neuroscience*, 145(1), 225-231.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1998). *The rat brain in stereotaxic coordinates (4th ed.)*. San Diego: Academic Press.
- Pierce RC, Kalivas PW (1997). A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Research*, 25(2): 192-216.
- Poncelet, M., Chermat, R., Soubrie, P., & Simon, P. (1983). The progressive ratio schedule as a model for studying the psychomotor stimulant activity of drugs in the rat. *Psychopharmacology*, 80(2), 184-189.
- Pothuizen, H. H., Jongen-Relo, A. L., Feldon, J., & Yee, B. K. (2005). Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive-choice behaviour and salience learning in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 22(10), 2605-2616. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04388.x
- Pycock, C. J., Carter, C. J., & Kerwin, R. W. (1980). Effect of 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex on neurotransmitter systems in subcortical sites in the rat. *Journal of Neurochemistry*, 34(1), 91-99.
- Rogers, R. D. (2011). The roles of dopamine and serotonin in decision making: evidence from pharmacological experiments in humans. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 114-132. doi: 10.1038/npp.2010.165
- Roitman, J. D., & Roitman, M. F. (2010). Risk-preference differentiates orbitofrontal cortex responses to freely chosen reward outcomes. *The European Journal of Neuroscience*, 31(8), 1492-1500. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07169.x
- Santangelo, G., Barone, P., Trojano, L., & Vitale, C. (2013). Pathological gambling in Parkinson's disease. A comprehensive review. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(7), 645-653. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.02.007
- Schweimer, J., Saft, S., & Hauber, W. (2005). Involvement of catecholamine neurotransmission in the rat anterior cingulate in effort-related decision making. *Behavioral Neuroscience*, 119(6), 1687-1692. doi: 10.1037/0735-7044.119.6.1687
- Sharp, M. E., Viswanathan, J., McKeown, M. J., Appel-Cresswell, S., Stoessl, A. J., & Barton, J. J. (2013). Decisions under risk in Parkinson's disease: preserved evaluation of probability and magnitude. *Neuropsychologia*, 51(13), 2679-2689. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.08.008
- Simon, N. W., Gilbert, R. J., Mayse, J. D., Bizon, J. L., & Setlow, B. (2009). Balancing risk and reward: a rat model of risky decision making. *Neuropsychopharmacology*, 34(10), 2208-2217. doi: 10.1038/npp.2009.48
- Simon, N. W., Mendez, I. A., & Setlow, B. (2007). Cocaine exposure causes long-term increases in impulsive choice. *Behavioral Neuroscience*, 121(3), 543-549. doi: 10.1037/0735-7044.121.3.543
- Sokolowski, J. D., & Salamone, J. D. (1998). The role of accumbens dopamine in lever pressing and response allocation: effects of 6-OHDA injected into core and dorsomedial shell. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 59(3), 557-566.
- St Onge, J. R., Abhari, H., & Floresco, S. B. (2011). Dissociable contributions by prefrontal D1 and D2 receptors to risk-based decision making. *The Journal of Neuroscience*, 31(23), 8625-8633. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1020-11.2011
- St Onge, J. R., Ahn, S., Phillips, A. G., & Floresco, S. B. (2012). Dynamic fluctuations in dopamine efflux in the prefrontal cortex and nucleus accumbens during risk-based decision making. *The Journal of Neuroscience*, 32(47), 16880-16891. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3807-12.2012
- St Onge, J. R., Chiu, Y. C., & Floresco, S. B. (2010). Differential effects of dopaminergic manipulations on risky choice. *Psychopharmacology*, 211(2), 209-221. doi: 10.1007/s00213-010-1883-y
- St Onge, J. R., & Floresco, S. B. (2009). Dopaminergic modulation of risk-based decision making. *Neuropsychopharmacology*, 34(3), 681-697.
- St Onge, J. R., & Floresco, S. B. (2010). Prefrontal cortical contribution to risk-based decision making. *Cerebral Cortex*, 20(8), 1816-1828. doi: 10.1093/cercor/bhp250
- Stopper, C. M., & Floresco, S. B. (2011). Contributions of the nucleus accumbens and its subregions to different aspects of risk-based decision making. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 11(1), 97-112. doi: 10.3758/s13415-010-0015-9
- Stopper, C. M., Khayambashi, S., & Floresco, S. B. (2013). Receptor-specific modulation of risk-based decision making by nucleus accumbens dopamine. *Neuropsychopharmacology*, 38(5), 715-728. doi: 10.1038/npp.2012.240
- Stopper, C. M., Green, E. B., & Floresco, S. B. (2014). Selective involvement by the medial orbitofrontal

- cortex in biasing risky, but not impulsive, choice. *Cerebral Cortex*, 24(1), 154-162. doi: 10.1093/cercor/bhs297
- Sugam, J. A., Day, J. J., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2012). Phasic nucleus accumbens dopamine encodes risk-based decision-making behavior. *Biological Psychiatry*, 71(3), 199-205. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.09.029
- van der Vegt, J. P., Hulme, O. J., Zittel, S., Madsen, K. H., Weiss, M. M., Buhmann, C., . . . Siebner, H. R. (2013). Attenuated neural response to gamble outcomes in drug-naive patients with Parkinson's disease. *Brain*, 136(Pt 4), 1192-1203. doi: 10.1093/brain/awt027
- Verdejo-Garcia, A., Benbrook, A., Funderburk, F., David, P., Cadet, J. L., & Bolla, K. I. (2007). The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. *Drug and Alcohol Dependence*, 90(1), 2-11. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.02.004
- Zeeb, F. D., & Winstanley, C. A. (2011). Lesions of the basolateral amygdala and orbitofrontal cortex differentially affect acquisition and performance of a rodent gambling task. *The Journal of Neuroscience*, 31(6), 2197-2204. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5597-10.2011

7.3 PUBLIKATION 3

Mai B, Sommer S, Hauber W (2015) Dopamine D1/D2 receptor activity in the nucleus accumbens core but not in the nucleus accumbens shell and orbitofrontal cortex modulates risk-based decision making. *Int J Neuropsychopharmacol* 18:pyv043. doi: 10.1093/ijnp/pyv043.

Im Rahmen dieser Publikation wurden die Auswirkungen von Mikroinfusionen mit einem D1/D2-Rezeptor-Antagonisten auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten untersucht.

Beiträge der Autoren

Mai B:

- Konzeption des experimentellen Designs
- Programmierung der verwendeten MED-PC Programme
- Erprobung und Etablierung der Risikoaufgaben
- Durchführung der Risikoaufgaben
- Ausführung der stereotaktischen Eingriffe und Behandlungen
- Erfassung, Auswertung und Analyse der Daten
- Histologische Auswertung
- Erstellung der Abbildungen und Tabellen
- Schreiben und Editieren der Publikation

Sommer S:

- Unterstützung bei der Programmierung der MED-PC Programme
- Unterstützung bei den stereotaktischen Eingriffen und Behandlungen
- Histologische Auswertung

Hauber W:

- Konzeption des experimentellen Designs
- Unterstützung bei der Diskussion der Daten
- Unterstützung beim Schreiben und Editieren der Publikation



RESEARCH ARTICLE

Dopamine D1/D2 Receptor Activity in the Nucleus Accumbens Core But Not in the Nucleus Accumbens Shell and Orbitofrontal Cortex Modulates Risk-Based Decision Making

Bettina Mai, Dipl. Biol.; Susanne Sommer; Wolfgang Hauber, PhD

Department Animal Physiology, University of Stuttgart, Stuttgart, Germany (Mrs Mai, Sommer, and Dr Hauber).

Correspondence: Wolfgang Hauber, PhD, University of Stuttgart, Department Animal Physiology, Pfaffenwaldring 57, D-70550 Stuttgart, Germany (hauber@bio.uni-stuttgart.de).

Abstract

Background: It is well known that brain dopamine (DA) signals support risk-based decision making; however, the specific terminal regions of midbrain DA neurons through which DA signals mediate risk-based decision making are unknown.

Methods: Using microinfusions of the D1/D2 receptor antagonist flupenthixol, we sought to explore the role of D1/D2 receptor activity in the rat orbitofrontal cortex (OFC) and core and shell regions of the nucleus accumbens (AcbC and AcbS, respectively) in the regulation of risky choices. A risk-discounting task was used that involves choices between a certain small-reward lever that always delivered 1 pellet or a risky large-reward lever which delivered 4 pellets but had a decreasing probability of receiving the reward across 4 subsequent within-session trial blocks (100%, 50%, 25%, 12.5%). To validate task sensitivity to experimental manipulations of DA activity, we also examined the effects of systemic amphetamine and flupenthixol.

Results: Systemic amphetamine increased while systemic flupenthixol reduced risky choices. Results further demonstrate that rats that received intra-AcbC flupenthixol were able to track increasing risk associated with the risky lever but displayed a generally reduced preference for the risky lever across all trial blocks, including in the initial trial block (large reward at 100%). Microinfusions of flupenthixol into the AcbS or OFC did not alter risk-based decision making.

Conclusions: Our data suggest that intra-AcbC D1/D2 receptor signaling does not support the ability to track shifts in reward probabilities but does bias risk-based decision making. That is, it increased the rats' preference for the response option known to be associated with higher risk-related costs.

Keywords: Decision making, dopamine, nucleus accumbens, orbitofrontal cortex, rat, risk

Introduction

For adaptive decision making in an uncertain and ever-changing environment, animals often have to analyze expected costs and benefits of the available response options, as for instance the probability and magnitude of rewards associated with alternative courses of action. The capacity to assess the probability

(risk) of receiving rewards relies on a complex neural network including the medial prefrontal cortex (mPFC), orbitofrontal cortex (OFC), core and shell regions of the nucleus accumbens (AcbC and AcbS, respectively), and basolateral amygdala (BLA; [Cardinal, 2006](#); [Roitman and Roitman, 2010](#); [Stopper](#)

Received: January 19, 2015; Revised: April 8, 2015; Accepted: April 9, 2015

© The Author 2015. Published by Oxford University Press on behalf of CINP.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

and Floresco, 2011; Zeeb and Winstanley, 2011; Abela and Chudasama, 2013; Morgado et al., 2014). For instance, electrophysiological studies revealed neurons within the OFC that code information about reward risk, defined as variance in the spread of outcomes (O'Neill and Schultz, 2010). Moreover, inactivation of the mPFC, the AcbC/AcbS, or BLA altered the preference for the risky reward relative to the certain reward in probabilistic tasks in which risk refers to choice situations with known distributions of potential reward related to particular actions (Cardinal and Howes, 2005; Ghods-Sharifi et al., 2009; St Onge and Floresco, 2010; Stopper and Floresco, 2011). A considerable body of evidence suggests that the mesocorticolimbic dopamine (DA) system supports risk-based decision making. For instance, midbrain DA neurons are activated by stimuli predicting risky rewards and generate a neuronal signal that varies monotonically with risk (Fiorillo et al., 2003). Such DA risk signals may have several functions: they could provide input to brain structures involved in the evaluation of reward and risk and serve as teaching signals to enhance learning (Schultz, 2010). Furthermore, there is evidence that DA receptor expression patterns can predict risk bias: lower striatal D2 receptor mRNA expression in a subgroup of adolescent rats with greater risk-taking correlates with greater cocaine self-administration in adulthood (Mitchell et al., 2014). Moreover, drug-induced manipulations of DA activity affect risk-based decision making. For instance, sustained alcohol intake can alter risk-based decision making in rats by compromising DA signaling of risk (Nasrallah et al., 2011).

Terminal regions of midbrain DA neurons, through which DA signals mediate risk-based decision making, have been identified in part. For instance, mPFC DA receptors contribute in a dissociable manner to risk-based decision making: an intra-mPFC D1-receptor blockade reduced risky choices whereas an intra-mPFC D2-receptor blockade increased them (St Onge et al., 2011). Moreover, a previous receptor type-specific analysis revealed that a D1, but not D2, receptor blockade within the whole Acb reduced risky choices (Stopper et al., 2013).

The role of DA signals in the AcbC, AcbS, and OFC in risk-based decision making remains to be addressed. Therefore, by means of a probabilistic choice task used in previous work (St Onge et al., 2010), the present study sought to explore whether D1/D2 receptor activity in the AcbC, AcbS, or OFC supports risk-based decision making using local microinfusions of flupenthixol. To validate task sensitivity to experimental manipulations of DA activity, we also examined the effects of systemic amphetamine and flupenthixol, two prototypical DAergic drugs with prominent effects on risky choice.

Methods

All animal experiments were performed according to the German Law on Animal Protection and approved by the proper authorities.

Experiment 1: Effects of Flupenthixol and Amphetamine on Risky Choice

Subjects

Male Lister hooded rats (Charles River) weighting between 200 and 225 g upon arrival were used. They were housed in transparent plastic cages (60 cm × 38 cm × 20 cm, Tecniplast) in groups of up to four animals. Rats had a 12:12-h light-dark cycle (lights on at 07:00) with *ad libitum* access to water. Upon arrival, standard laboratory chow (Altromin) was given *ad libitum* for at least 5 days. To maintain rats at approximately 85% of

their free-feeding weight, food was restricted to 15 g per animal per day. For environmental enrichment, a plastic tube (20 cm, Ø 12 cm) was fixed on the lid of each cage. Temperature (22 ± 2°C) and humidity (50 ± 10%) were kept constant in the animal house.

Apparatus, Habituation, and Lever Press Training

Training and testing took place in identical operant chambers (24 × 21 × 30 cm; Med Associates), which were surrounded by sound attenuating cubicles (for details see Supplementary Material). Habituation and lever press training was as described in Mai and Hauber (2012; see also Supplementary Material). After termination of lever press training, the risk-discounting task was introduced.

Risk Discounting Task

The risk-discounting task used here was based on protocols described by Cardinal and Howes (2005) and St Onge and Floresco (2009). For each animal, one of the two levers was designated as being the certain small-reward lever and the other the risky large-reward lever. This assignment remained constant for each animal throughout the study and was counterbalanced across rats. Choice of the certain lever always delivered one pellet and choice of the risky lever had a probabilistic delivery of four or no pellets. The probabilistic delivery of the risky lever changed in the course of the daily sessions. The task is described in detail in the Supplementary Material. A schematic of a single free-choice trial in the risk-discounting task is given in Figure 1.

Effects of D-Amphetamine and Flupenthixol: Behavioral Procedures

Animals were trained on the risk-discounting task for 15 days before the effects of d-amphetamine and flupenthixol on risk discounting were assessed. Different doses of d-amphetamine hemisulfate salt (Sigma Aldrich) and cis-(Z)-Flupenthixol dihydrochloride (Sigma Aldrich) were investigated in two

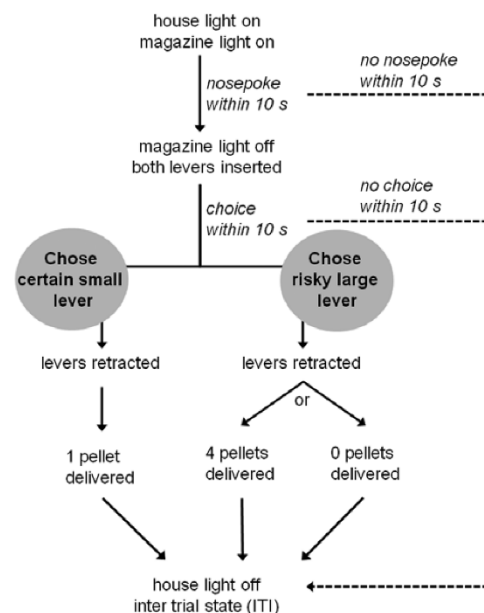


Figure 1. Schematic of a single free-choice trial in the risk-discounting task. Choice of the certain lever always led to delivery of one pellet, while choice of the risky lever led to delivery of 4 pellets with decreasing probabilities across trial blocks ($p = 1.0, 0.5, 0.25, 0.125$).

subsequent experiments. In the first experiment, higher drug doses (amphetamine 2 mg/kg, flupenthixol 0.4 mg/kg vs. saline 1 ml/kg) were tested; in the second experiment, lower drug doses (amphetamine 0.5 mg/kg, flupenthixol 0.25 mg/kg vs. saline 1 ml/kg) were tested. Drugs were dissolved in physiological saline and administered intraperitoneally at a volume of 1 ml/kg. After administration rats were returned to their home cages for 30 min (amphetamine), 45 min (saline), or 60 min (flupenthixol) until behavioral testing. A within-subject design was used in each experiment, with the order of drug administration pseudo-randomized across rats. Drugs (saline, amphetamine, flupenthixol) in each experiment were tested in two subsequent 4-day blocks (see Supplementary Material).

Data Analysis and Statistics

Percentage choices of the risky reward lever are given as means \pm standard error of the mean (SEM). Data were subjected to a repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with two within-subject factors (treatment and large reward probability). As a within-subject protocol was used for each experiment, all rats received all treatments in a randomly varied order. All statistical computations were carried out with STATISTICA TM (version 7.1, StatSoft, Inc.). The level of statistical significance (α -level) was set at $p \leq 0.05$ (α -levels > 0.05 were designated as n.s., not significant).

Experiment 2: Effects of AcbC Flupenthixol on Risky Choice

In Experiment 2, animals were trained on the risk-discounting task until they reached the defined learning criterion as described in Experiment 1. Thereafter, animals were implanted with cannulae directed to the AcbC using standard stereotaxic procedures (see Supplementary Material). The following coordinates were chosen with reference to the atlas of Paxinos and Watson (1998): anteroposterior (AP) +1.2 mm; mediolateral (ML) ± 1.8 mm; dorsoventral (DV) -7.0 mm. After recovery, effects of flupenthixol microinfusions on risky choices were assessed. We conducted further analyses of behavioral data to obtain more detailed information as to how this treatment could have induced changes in risky choices (see Supplementary Material).

Microinfusion Procedure

Two doses of flupenthixol (15; 17.5 μ g) were examined in two subsequent tests. A within-subject design was used where the order of drug (cis-(Z)-flupenthixol dihydrochloride; Sigma Aldrich) and saline microinfusion was counterbalanced for each rat. The sample size in the first test (flupenthixol 15 μ g) was $n = 13$ and in the second test (flupenthixol 17.5 μ g) $n = 10$, because three rats were excluded due to occluded guide cannulae. Microinfusions (procedure, see Supplementary Material) were separated by risk-discounting task-training days without microinfusions. Doses refer to previous studies demonstrating behavioral effectiveness after intra-AcbC infusion (Moscarello et al., 2010; Saunders and Robinson, 2012).

Histology

After completion of the behavioral testing, animals were euthanized by an overdose of isoflurane (Abbott) to control for correct cannula placements. Brains were removed, fixed in 4% formalin for 24 h, and stored in 30% glucose. Brains were frozen and coronal brain sections (35–40 μ m) were collected, mounted on coated slides, and stained with cresyl violet. Placements of guide cannulae were verified with reference to the atlas of Paxinos and Watson (1998).

Experiment 3: Effects of AcbS Flupenthixol on Risky Choice

Unless noted otherwise, the same procedures as described in Experiment 2 were used. Animals were implanted with cannulae directed to the AcbS (AP +1.2 mm; ML ± 0.9 mm; DV -7.0 mm; Paxinos and Watson, 1998) and, after recovery, the effects of flupenthixol (17.5 μ g) microinfusions on risky choices were assessed.

Experiment 4: Effects of OFC Flupenthixol on Risky Choice

Unless noted otherwise, the same procedures as in Experiments 2 and 3 were used. After completion of lever pressing training, animals were subsequently trained in the risk-discounting task. Animals were implanted with cannulae directed to the OFC (AP +3.5 mm; ML ± 2.6 mm; DV -5.2; Paxinos and Watson, 1998).

Results

Experiment 1: Effects of Flupenthixol and Amphetamine on Risky Choice

In Experiment 1, the effects of flupenthixol and amphetamine were tested against saline ($n = 11$). Results demonstrated an increased preference for the risky lever in amphetamine-treated rats (0.5 mg/kg) and a reduced preference in flupenthixol-treated rats (0.25 mg/kg; Figure 2). Accordingly, an ANOVA revealed a main effect of treatment [$F(2, 20) = 26.43, p < 0.001$] and trial block [$F(3, 30) = 51.83, p < 0.001$] and a treatment \times block interaction [$F(6, 60) = 5.16, p < 0.001$]. Further analysis of data from amphetamine- and saline-treated animals revealed significant effects of treatment [$F(1, 10) = 26.07, p < 0.001$] and trial block [$F(3, 30) = 28.17, p < 0.001$] and a treatment \times block interaction [$F(3, 30) = 6.35, p < 0.01$]. Inspection of data from flupenthixol- and saline-treated animals showed significant effects of treatment [$F(1, 10) = 6.53, p < 0.05$] and trial blocks [$F(3, 30) = 53.58, p < 0.001$], but no treatment \times block interaction [$F(3, 30) = 0.65, n.s.$].

Animals treated with flupenthixol and amphetamine showed increased response latencies. An ANOVA revealed a main effect of treatment [$F(2, 20) = 7.87, p < 0.01$] and trial block [$F(3, 30) = 6.06, p < 0.01$] and a treatment \times block interaction [$F(6, 60) = 9.91, p < 0.001$]. An analysis of latency data from amphetamine- and saline-treated animals showed no treatment effect [$F(1, 10) = 0.004, n.s.$], a main effect of block [$F(3, 30) = 4.41, p < 0.05$], and a trend for a treatment \times block interaction [$F(3, 30) = 2.33, p = 0.09$]. An inspection of data from flupenthixol- and saline-treated animals revealed a treatment effect [$F(1, 10) = 20.74, p < 0.01$], a main effect of block [$F(3, 30) = 10.50, p < 0.001$] and a treatment \times block interaction [$F(3, 30) = 8.36, p < 0.001$].

Experiment 2: Effects of AcbC Flupenthixol on Risky Choice

Animals were trained on the risk-discounting task for 26 days before being implanted with guide cannulae. The location of infusion cannulae tips from all rats of Experiment 2 is shown in Figure 3; no animals were excluded because of misplaced cannulae. Intra-AcbC flupenthixol (15 μ g, $n = 13$) did not alter risk-based decisions (data not shown). In line with this notion, an ANOVA revealed no main effect of treatment [$F(1, 12) = 0.76, n.s.$], a main effect of trial block [$F(3, 36) = 35.92, p < 0.001$], and no

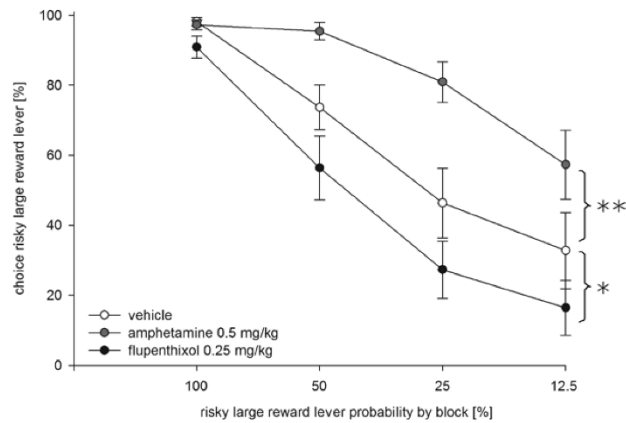


Figure 2. Effects of amphetamine (grey symbols, 0.5 mg/kg, i.p.) and flupenthixol (black symbols, 0.25 mg/kg, i.p.) on probabilistic choice. Mean (\pm standard error of the mean) percentages of risky lever choices per session are shown across decreasing probabilities to obtain the risky reward within one session ($n = 11$). * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$ (significant main effects of treatment).

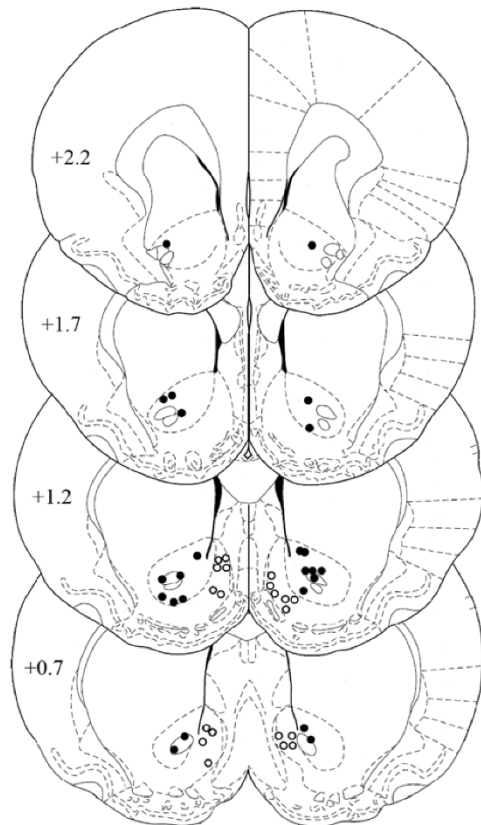


Figure 3. Cannulae placement in the nucleus accumbens. The schematic shows the location of microinfusion cannulae tips in the nucleus accumbens core (filled circles) and shell (open circles). The numbers indicate the distances from bregma, in millimeters.

treatment \times block interaction [$F(3, 36) = 0.17$, n.s.]. In addition, an analysis of latency data showed no main effect of treatment [$F(1, 12) = 0.10$, n.s.], a main effect of block [$F(3, 36) = 4.14$, $p < 0.05$], and no treatment \times block interaction [$F(3, 36) = 0.59$, n.s.].

By contrast, intra-AcbC flupenthixol (17.5 μ g, $n = 10$) reduced preference for the risky lever (Figure 4). Accordingly, an ANOVA revealed a main effect of treatment [$F(1, 9) = 5.97$, $p < 0.05$]

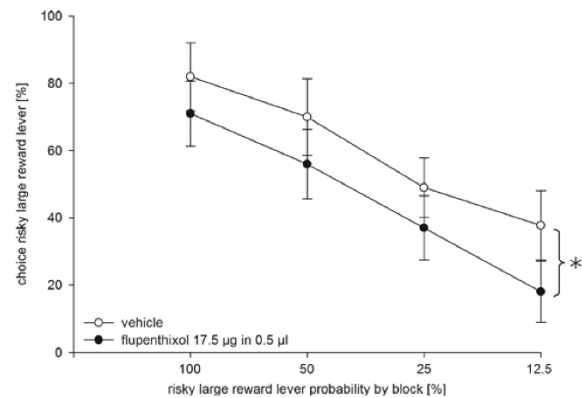


Figure 4. Effects of dopamine receptor blockade in the nucleus accumbens core (AcbC) on probabilistic choice in rats. Mean (\pm standard error of the mean) percentages of risky lever choices per session are shown for decreasing probabilities to obtain the risky reward within one session following intra-AcbC infusion of flupenthixol (17.5 μ g/0.5 μ l, black circles) or vehicle (0.5 μ l, white circles; $n = 10$). * $p < 0.05$ (significant main effect of treatment).

and trial block [$F(3, 27) = 25.69$, $p < 0.001$], but no treatment \times block interaction [$F(3, 27) = 0.18$, n.s.]. Intra-AcbC flupenthixol increased response latencies. An ANOVA revealed no main effect of treatment [$F(1, 9) = 0.66$, n.s.], but a significant trial block [$F(3, 27) = 5.09$, $p < 0.01$] and treatment \times block interaction [$F(3, 27) = 3.10$, $p < 0.05$].

For a more detailed characterization of treatment effects, we also compared trial omissions and session durations after intra-AcbC flupenthixol vs. saline infusion. ANOVA revealed no treatment effects on trial omissions [vehicle, 5.7 ± 4.4 ; flupenthixol, 4.3 ± 2.2 ; $F(1, 9) = 0.08$, n.s.] and session duration [vehicle, 56.1 ± 3.7 min; flupenthixol, 55.1 ± 2.2 ; $F(1, 9) = 0.06$, n.s.]. Regarding the win-stay ratios, an ANOVA revealed an almost significant effect of treatment [vehicle, 0.81 ± 0.05 ; flupenthixol, 0.62 ± 0.11 ; $F(1, 8) = 5.27$, $p = 0.05$], indicating a reduced reward sensitivity in flupenthixol-treated rats. By contrast, an analysis of lose-shift ratios revealed no treatment effect [vehicle, 0.46 ± 0.11 ; flupenthixol, 0.56 ± 0.09 ; $F(1, 9) = 0.99$, n.s.].

In a control experiment in experimentally naïve rats, we examined the effects of intra-AcbC flupenthixol (17.5 μ g) on reward magnitude discrimination using a task variant in which subjects could choose between two levers that delivered either

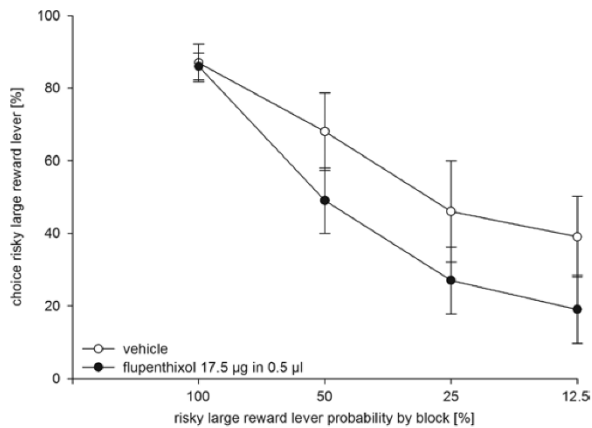


Figure 5. Effects of dopamine receptor blockade in the nucleus accumbens shell (AcBS) on probabilistic choice. Mean (\pm standard error of the mean) percentages of risky lever choices per session are shown for decreasing probabilities to obtain the risky reward within one session following infusion of flupenthixol (17.5 μ g/0.5 μ l, black circles,) or vehicle (0.5 μ l, white circles; n = 10).

4 pellets with a decreasing probability of reward or 1 pellet with a certain reward (see Supplementary Material). Results showed that intra-AcbC flupenthixol (17.5 μ g) did not affect reward magnitude discrimination (Supplementary Figure S1).

Experiment 3: Effects of AcbS Flupenthixol on Risky Choice

Animals were trained on the risk-discounting task for 22 days before being implanted with guide cannulae. The location of infusion cannulae tips from all animals of Experiment 3 (n = 10) is shown in Figure 3. One animal was excluded due to cannulae misplacement, and another one failed to display risk discounting and was also excluded from analyses. Results show that intra-AcbS flupenthixol (17.5 μ g) did not alter the preference for the risky lever (Figure 5). An ANOVA revealed no main effect of treatment [F(1, 9) = 3.13, p = 0.11], but a significant effect of trial block [F(3, 27) = 28.39, p < 0.001], and no treatment x block interaction [F(3, 27) = 1.35, p = 0.3]. Of note, in these rats there was a subgroup (n = 4 out of 10) that, under control conditions, had a preference for the risky lever (\geq 50%) in the 12.5% trial block. In this subgroup, intra-AcbS flupenthixol reduced the preference for the risky lever. An ANOVA revealed an almost significant effect of treatment [F(1, 3) = 8.66, p = 0.06], a main effect of trial block [F(3, 9) = 5.32, p < 0.05], and a treatment x block interaction [F(3, 9) = 5.14, p < 0.05].

Intra-AcbS flupenthixol did not affect response latencies, trial omissions, or win stay/lose shift tendencies (see Supplementary Material).

Experiment 4: Effects of OFC Flupenthixol on Risky Choice

Animals were trained on the risk-discounting task for 25 days before being implanted with guide cannulae. Placements of infusion cannulae tips from all animals (n = 10) of Experiment 4 are shown in Figure 6. As shown in Figure 7, intra-OFC infusion of flupenthixol (17.5 μ g) did not alter the preference for the risky lever. Accordingly, an ANOVA revealed no main effect of treatment [F(1, 9) = 0.03, n.s.], but a significant effect of trial block [F(3, 27) = 36.88, p < 0.001], and no treatment x block interaction [F(3, 27) = 0.28, n.s.]. Intra-OFC flupenthixol did not affect

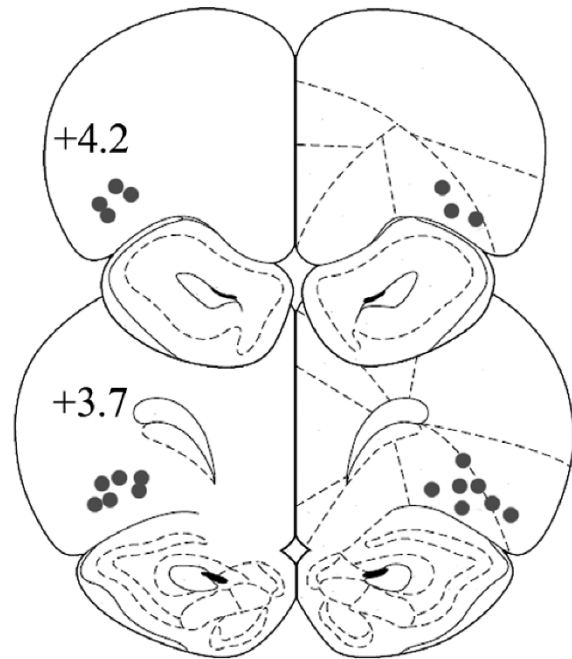


Figure 6. Cannulae placement in the orbitofrontal cortex. The schematic shows the location of microinfusion cannulae tips. The numbers indicate the distances from bregma, in millimeters.

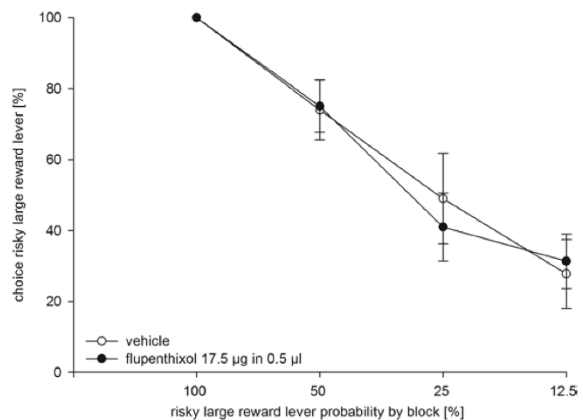


Figure 7. Effects of dopamine receptor blockade in the orbitofrontal cortex on probabilistic choice. Mean (\pm standard error of the mean) percentages of risky lever choices per session are shown for decreasing probabilities to obtain the risky reward within one session following infusion of flupenthixol (17.5 μ g/0.5 μ l, black circles) or vehicle (0.5 μ l, white circles; n = 10).

response latencies. An ANOVA revealed no main effect of treatment [F(1, 9) = 1.29, n.s.], but a significant effect of trial block [F(3, 27) = 7.69, p < 0.001], and no treatment x block interaction [F(3, 27) = 0.29, n.s.].

Discussion

The main finding of this study is that in rats tested in a probabilistic choice task, the preference for a risky reward was reduced after an intra-AcbC D1/D2 receptor blockade, suggesting that DA activity in the AcbC plays a key role in promoting choices of risky reward.

Systemic Dopamine Manipulation and Risky Choice

In line with previous reports (e.g. Cardinal and Howes, 2005; St Onge and Floresco, 2009), control animals in all experiments showed risk discounting across within-session trial blocks with decreasing large-reward probabilities. In particular, as predicted by the value-matching law (Herrnstein, 1961), they displayed rational choices: they showed no preference for either the risky or certain lever in the neutral trial block (4 pellets at $p = 0.25$ vs. 1 pellet at $p = 1.0$) but avoided the risky lever in the trial block where the large reward was most uncertain ($p = 0.125$).

To validate task sensitivity to experimental manipulations of DA activity, we examined the effects of systemic amphetamine and flupenthixol, two prototypical DAergic drugs with prominent effects on risky choices. In line with a previous work (St Onge and Floresco, 2009), amphetamine (0.5 mg/kg) increased the preference for the risky lever when the odds of obtaining a larger reward decreased over a session. Conversely, amphetamine decreased the preference for the risky lever when the odds of obtaining a larger reward increased over a session, suggesting that amphetamine may impair the ability to shift preference away from or towards risky options upon changes in probabilistic reward value (St Onge et al., 2010). By contrast, flupenthixol (0.25 mg/kg) reduced the preference for the risky lever and increased response latencies. Overall, our data are consistent with previous work and confirm task sensitivity to changes in DA activity.

Nucleus Accumbens Dopamine and Risky Choice

Flupenthixol (17.5 μ g) administered to the AcbC significantly reduced the preference for the risky lever in Experiment 1, suggesting that drug actions in the AcbC play a role in mediating behavioral effects of systemic flupenthixol. Drug actions into adjacent subregions, due to diffusion into the AcbS, could contribute to the observed effects. However, because intra-AcbC and AcbS infusions of flupenthixol in comparable doses and volumes produced dissociable behavioral effects, drug spread across Acb subregions may be limited (Ito and Hayden, 2011).

Remarkably, microinfusion of flupenthixol into the AcbC reduced the preference for the risky lever across all trial blocks, including the initial trial block with the large reward at $p = 1.0$, a finding that points to a drug-induced general increase of risk aversion. Importantly, our results indicate that flupenthixol-induced impairments of reward magnitude discrimination could not account for these findings. Accordingly, a large number of studies revealed that transient or permanent inactivation of the AcbC did not alter (e.g. Balleine and Killcross, 1994; Gierler et al., 2003, 2004; Cardinal and Howes, 2005) or moderately enhanced (Cardinal and Cheung, 2005) reward magnitude discrimination. Similarly, systemic DA antagonists do not affect the perceived quantity of food (Martin-Iverson et al., 1987). Likewise, Acb DA depletion (Salamone et al., 1994, 2001; Cousins et al., 1996; Mai and Hauber, 2012) or intra-Acb microinfusion of DA antagonists (Hauber et al., 2000; Calaminus and Hauber, 2007; Stopper et al., 2013) did not affect the ability to discriminate large from small rewards. Consistent with these findings, optogenetic stimulation of Acb DA signaling did not influence reward magnitude-based decisions (Saddoris et al., 2014).

While our subregion-specific analysis demonstrates that a blockade of D1/D2 receptors in the AcbC reduced risky choices, a previous receptor type-specific analysis revealed that a D1, but not D2, receptor blockade within the whole Acb reduced risky choices (Stopper et al., 2013). Together, these findings suggest

that AcbC D1 receptors may play a key role in regulating risk-based decision making. Furthermore, intra-AcbC flupenthixol (17.5 μ g) increased response latencies, a finding that is consistent with the notion that the Acb and its DA input invigorate instrumental responding (e.g. Yun et al., 2004; Salamone et al., 2005; Calaminus and Hauber, 2007).

In line with earlier data (e.g. Stopper et al., 2013), under vehicle treatment our rats chose the risky lever in about 85% of trials after receiving the risky reward in the preceding trial, while they shifted to the certain lever in about 35–50% of trials after not receiving the risky reward in the preceding trial. Intra-AcbC flupenthixol selectively decreased win-stay tendencies but left lose-shift tendencies unaltered. According to this analysis, reduced risky choice under flupenthixol is predominantly driven by an underestimated probability for a large reward re-gain in the subsequent trial. However, our interpretation is limited because this win-stay/lose-shift analysis relies on the arguable assumption that a given choice trial was influenced only by the immediately preceding choice trial and, due to data limitations, does not allow a separate analysis of individual within-session trial blocks. Contrasting with our results, reduced risky choice after SCH23390 injection into the whole Acb was associated with unaltered win-stay but enhanced lose-shift tendencies (Stopper et al., 2013). Of note, transient Acb inactivation (Stopper and Floresco, 2011) and Acb D1 receptor blockade (Stopper et al., 2013) both reduced risky choice associated with either reduced win-stay or increased lose-shift tendencies. Thus, reduced risk taking after experimental Acb manipulations may not necessarily align with uniform changes in win-stay/lose-shift tendencies. Overall, our data suggest that intra-AcbC flupenthixol reduced risky choice and win-stay tendencies.

Results further show that intra-AcbS flupenthixol did not alter risk-based decision making. It is unlikely that drug dosing (17.5 μ g/side) was inappropriate, as this dose was behaviorally effective when injected into the AcbC (Experiment 2) and this or a moderately lower dose was behaviorally effective when administered to the AcbC (Naneix et al., 2009; Simmons and Neill, 2009; Moscarello et al., 2010). Nevertheless, we cannot exclude the possibility that higher doses could impair risky choice. Remarkably, in drug-naïve rats' D1 mRNA expression, but not D2 mRNA expression, in the AcbS was positively correlated with risk-taking in a task that involves a certain small reward and a large reward accompanied by variable probabilities of footshock punishment (Simon et al., 2011). These findings imply that flupenthixol, through blocking the D1 receptor type, could have reduced risky choice, predominantly in risk-prone rats characterized by higher levels of D1 mRNA expression. Our data provide indirect support to this notion. In this experiment, there was a subgroup of rats showing risk-prone behavior under vehicle treatment ($\geq 50\%$ risky lever preference in the 12.5% trial block) in which flupenthixol almost significantly reduced the preference for the risky lever ($p = 0.06$). Thus, this latter finding leaves open the possibility of a contribution of AcbS DA activity in mediating risk-based decision making, possibly through D1 receptor signaling in risk-prone rats as suggested by data from Simon et al. (2011).

Orbitofrontal Dopamine and Risky Choice

Intra-OFC flupenthixol did not alter risk-based decision making or win-stay/lose-shift tendencies, an observation that might not be accounted for by inappropriate drug dosing. For instance, similar or lower doses of flupenthixol infused into the adjacent prelimbic cortex were behaviorally effective in related tasks

(Naneix et al., 2009). However, we cannot rule out that higher doses could impair risky choices. Of note, previous studies using the same task suggest that it is the medial (Stopper et al., 2014a), not the most lateral part of the OFC (St Onge and Floresco, 2010), that mediates risk-based decision making. In our study, microinfusions were aimed at more ventral regions of the OFC, shown to mediate behavioral flexibility in instrumental tasks through DA D1-, D2-, and N-methyl-D-aspartate-receptor-mediated signaling (Bohn et al., 2003; Calaminus and Hauber, 2008). In view of the drug spread observed after prefrontal microinfusion of the radio-labeled DA D1 receptor antagonist SCH23390 in the same volume (0.5 μ l) as used here (Granon et al., 2000), our flupenthixol microinfusions should have targeted not only lateral and ventral but also medial OFC regions, though at somewhat more posterior locations, as in the study by Stopper et al. (2014a). A recent study revealed that, by increasing reward sensitivity and behavioral flexibility, OFC DA depletion improved the ability of marmosets to learn a visual discrimination task that involved ambiguous feedback (Clarke et al., 2014). Furthermore, there is correlative evidence for a role of OFC DA signaling in modulating decision making, since greater D2 mRNA expression in the OFC predicts higher risk preference (Simon et al., 2011). However, our findings provide no evidence for a role of OFC DA activity in risk-related decision making.

Brain Dopamine and Risky Choice

The main finding of our study is that intra-AcbC D1/D2 activity plays a critical role in promoting choice of the risky reward. While it is clear that D1/D2 receptor-mediated signals must support risky choice by influencing the activity of AcbC neurons, the nature of this influence is difficult to assess. DA neurons operate in distinct temporal modes: they display responses across varying timescales, including fast phasic changes of DA release on a time scale of seconds and slower phasic changes in a range of minutes, while tonic levels of DA provide a DA receptor tone (for review, see Schultz, 2007; Hauber, 2010). Intra-AcbC flupenthixol likely disrupted phasic as well as tonic DA signaling, thus a blockade of one or more of these informational and modulatory DA signals could underlie the shift in risky choices seen here. For instance, a subset of DA neurons display slow and moderate activation that increases gradually during the interval between a reward-predicting stimulus and reward delivery and varies monotonically with risk (Fiorillo et al., 2003). However, due to its low magnitude, this DA risk signal probably induces only a relatively low DA release that might predominantly activate D2 receptors that are mostly in a high affinity state, but not the low affinity D1 receptors (Schultz, 2010). Given that intra-AcbC D1 receptor-mediated signaling may be particularly relevant to support the risky choices analyzed here, a contribution of this DA risk signal to promote risk seeking seems therefore less likely. A recent study in rats performing a risky choice task revealed that phasic DA signals provide feedback on whether prior actions were rewarded, signals that are critical to update risk-related decision-making policies (Stopper et al., 2014b). As intra-AcbC flupenthixol might have blocked the phasic DA signals that provide feedback both on risky reward and certain reward actions, it is difficult to see how such a drug effect would produce the observed preference for the certain lever. Of note, our rats subjected to AcbC flupenthixol were able to track increasing risks associated with the large reward but, importantly, displayed a generally reduced preference for the risky lever across all trial blocks, including the initial trial block (4 pellets at $p = 1.0$). This suggests that AcbC flupenthixol produced a

general bias away from the lever known to provide an initially certain large reward but that becomes increasingly risky within a session. In other words, intra-AcbC flupenthixol could have rendered animals more sensitive to the known costs of the risky response option. Remarkably, AcbC flupenthixol failed to mimic the effects of systemic flupenthixol: rats that received systemic flupenthixol displayed a high preference for the risky lever in the initial trial block but not later trial blocks, suggesting that they may be more sensitive to changes in risk.

Thus, AcbC activity in intact rats could provide information about the overall cost-benefit ratios of the available response options in more general terms. In line with this notion, recent microdialysis studies revealed that slow fluctuations of tonic AcbC DA in the range of minutes incorporate multiple types of information, such as reward availability and risk (Stopper et al., 2013). However, it is important to note that the flupenthixol-induced shift in risky choices could not only reflect a blockade of such informational DA signals but a blockade of modulating DA signals as well. Tonic DA activity provides an enabling influence (Schultz, 2007) and modulates excitatory input from the mPFC, OFC, and BLA, regions that are critical in mediating risk-based decision making (Mobini et al., 2002; Ghods-Sharifi et al., 2009; St Onge and Floresco, 2010). Accordingly, the flupenthixol-induced bias toward the safe response option could also reflect a dysregulated integration of afferent information from cortical and limbic regions in the AcbC. Moreover, the mPFC, BLA, and OFC each receive prominent input from midbrain DA neurons that subserve action selection. For instance, DA signals in the BLA support reward-directed action (Berglund et al., 2006); however, their role in risk-based decision making is still unknown. By contrast, DA signals in the mPFC govern risky choice by complementary actions on D1 and D2 receptors (St Onge et al., 2011). Here we show that DA signals in the OFC, though supporting flexible reward-directed responding (e.g. Calaminus and Hauber, 2008; Takahashi et al., 2009; Clarke et al., 2014), may not modulate risky choices. Thus, the mPFC and OFC are essential components of a neural circuit mediating risk-based decisions; however, processes in the OFC that subserve risky decisions do not rely on intact DA input, other than those in the mPFC.

Conclusions

Here we show that, among the terminal areas of DA projections investigated, DA activity in the AcbC plays a critical role in promoting the choice of the risky reward. The observed pattern of responding suggests that intra-AcbC DA D1/D2 receptor signaling does not support the ability to track increasing risk associated with the large reward but invigorates responding and inclines rats to choose a response option known to be associated with increasing risk-related costs. This conclusion is consistent with the largely congruent concepts that AcbC DA activity invigorates reward seeking (Nicola, 2007), mediates a “go” response toward motivationally-relevant stimuli (Floresco, 2015), or serves as a bridge that enables animals to traverse the distance that separates them from reward in multiple dimensions, including risk or effort (Salamone and Correa, 2012). In addition, our data provide support to the idea that drug actions in the AcbC play a major role in mediating abnormal risk-related decision making in humans under DA agonist therapy (Cools et al., 2003; Gallagher et al., 2007).

Supplementary Material

For supplementary material accompanying this paper, visit <http://www.ijnp.oxfordjournals.org/>

Acknowledgments

This work was supported by a grant from the German Research Foundation (DFG) by a research grant (DFG2340/9-1) and within the funding programme “Open access Publishing”.

Statement of Interest

The authors declare no potential conflict of interest.

References

- Abela AR, Chudasama Y (2013) Dissociable contributions of the ventral hippocampus and orbitofrontal cortex to decision-making with a delayed or uncertain outcome. *Eur J Neurosci* 37:640–647.
- Balleine B, Killcross S (1994) Effects of ibotenic acid lesions of the nucleus accumbens on instrumental action. *Behav Brain Res* 65:181–193.
- Berglind WJ, Case JM, Parker MP, Fuchs RA, See RE (2006) Dopamine D1 or D2 receptor antagonism within the basolateral amygdala differentially alters the acquisition of cocaine-cue associations necessary for cue-induced reinstatement of cocaine-seeking. *Neuroscience* 137:699–706.
- Bohn I, Gierler C, Hauber W (2003) NMDA receptors in the rat orbital prefrontal cortex are involved in guidance of instrumental behaviour under reversal conditions. *Cereb Cortex* 13:968–976.
- Calaminus C, Hauber W (2007) Intact discrimination reversal learning but slowed responding to reward-predictive cues after dopamine D1 and D2 receptor blockade in the nucleus accumbens of rats. *Psychopharmacology (Berl)* 191:551–566.
- Calaminus C, Hauber W (2008) Guidance of instrumental behavior under reversal conditions requires dopamine D1 and D2 receptor activation in the orbitofrontal cortex. *Neuroscience* 154:1195–1204.
- Cardinal RN (2006) Neural systems implicated in delayed and probabilistic reinforcement. *Neural Netw* 19:1277–1301.
- Cardinal RN, Cheung TH (2005) Nucleus accumbens core lesions retard instrumental learning and performance with delayed reinforcement in the rat. *BMC Neurosci* 6:9.
- Cardinal RN, Howes NJ (2005) Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neurosci* 6:37.
- Clarke HF, Cardinal RN, Rygula R, Hong YT, Fryer TD, Sawiak SJ, Ferrari V, Cockcroft G, Aigbirhio FI, Robbins TW, Roberts AC (2014) Orbitofrontal dopamine depletion upregulates caudate dopamine and alters behavior via changes in reinforcement sensitivity. *J Neurosci* 34:7663–7676.
- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW (2003) L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41:1431–1441.
- Cousins MS, Atherton A, Turner L, Salamone JD (1996) Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behav Brain Res* 74:189–197.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003) Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299:1898–1902.
- Floresco SB (2015) The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu Rev Psychol* 66:25–52.
- Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A (2007) Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 22:1757–1763.
- Ghods-Sharifi S, St Onge JR, Floresco SB (2009) Fundamental contribution by the basolateral amygdala to different forms of decision making. *J Neurosci* 29:5251–5259.
- Gierler C, Bohn I, Hauber W (2003) The rat nucleus accumbens is involved in guiding of instrumental responses by stimuli predicting reward magnitude. *Eur J Neurosci* 18:1993–1996.
- Gierler C, Bohn I, Hauber W (2004) Transient inactivation of the rat nucleus accumbens does not impair guidance of instrumental behaviour by stimuli predicting reward magnitude. *Behav Pharmacol* 15:55–63.
- Granon S, Passetti F, Thomas KL, Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW (2000) Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 20:1208–1215.
- Hauber W (2010) Dopamine release in the prefrontal cortex and striatum: temporal and behavioural aspects. *Pharmacopsychiatry* 43(Suppl 1):S32–41.
- Hauber W, Bohn I, Gierler C (2000) NMDA, but not dopamine D(2), receptors in the rat nucleus accumbens are involved in guidance of instrumental behavior by stimuli predicting reward magnitude. *J Neurosci* 20:6282–6288.
- Herrnstein RJ (1961) Relative and absolute strength of response as a function of frequency of reinforcement. *J Exp Anal Behav* 4:267–272.
- Ito R, Hayen A (2011) Opposing roles of nucleus accumbens core and shell dopamine in the modulation of limbic information processing. *J Neurosci* 31:6001–6007.
- Mai B, Hauber W (2012) Intact risk-based decision making in rats with prefrontal or accumbens dopamine depletion. *Cogn Affect Behav Neurosci* 12:719–729.
- Martin-Iverson MT, Wilkie D, Fibiger HC (1987) Effects of haloperidol and d-amphetamine on perceived quantity of food and tones. *Psychopharmacology (Berl)* 93:374–381.
- Mitchell MR, Weiss VG, Beas BS, Morgan D, Bizon JL, Setlow B (2014) Adolescent risk taking, cocaine self-administration, and striatal dopamine signaling. *Neuropsychopharmacology* 39:955–962.
- Mobini S, Body S, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E, Deakin JF, Anderson IM (2002) Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 160:290–298.
- Morgado P, Marques F, Silva MB, Sousa N, Cerqueira JJ (2014) A novel risk-based decision-making paradigm. *Front Behav Neurosci* 8:45.
- Moscarello JM, Ben-Shahar O, Ettenberg A (2010) External incentives and internal states guide goal-directed behavior via the differential recruitment of the nucleus accumbens and the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 170:468–477.
- Naneix F, Marchand AR, Di Scala G, Pape JR, Coutureau E (2009) A role for medial prefrontal dopaminergic innervation in instrumental conditioning. *J Neurosci* 29:6599–6606.
- Nasrallah NA, Clark JJ, Collins AL, Akers CA, Phillips PE, Bernstein IL (2011) Risk preference following adolescent alcohol use is associated with corrupted encoding of costs but not rewards by mesolimbic dopamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:5466–5471.
- Nicola SM (2007) The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology (Berl)* 191:521–550.
- O'Neill M, Schultz W (2010) Coding of reward risk by orbitofrontal neurons is mostly distinct from coding of reward value. *Neuron* 68:789–800.

- Paxinos G, Watson C (1998) The rat brain in stereotaxic coordinates, 4th edition. San Diego, CA: Academic Press.
- Roitman JD, Roitman MF (2010) Risk-preference differentiates orbitofrontal cortex responses to freely chosen reward outcomes. *Eur J Neurosci* 31:1492–1500.
- Saddoris MP, Sugam JA, Stuber GD, Witten IB, Deisseroth K, Carelli RM (2014) Mesolimbic dopamine dynamically tracks, and is causally linked to, discrete aspects of value-based decision making. *Biol Psychiatry* 77:903–911.
- Salamone JD, Correa M (2012) The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron* 76:470–485.
- Salamone JD, Cousins MS, Bucher S (1994) Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behav Brain Res* 65:221–229.
- Salamone JD, Wisniecki A, Carlson BB, Correa M (2001) Nucleus accumbens dopamine depletions make animals highly sensitive to high fixed ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience* 105:863–870.
- Salamone JD, Correa M, Mingote SM, Weber SM (2005) Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Curr Opin Pharmacol* 5:34–41.
- Saunders BT, Robinson TE (2012) The role of dopamine in the accumbens core in the expression of Pavlovian-conditioned responses. *Eur J Neurosci* 36:2521–2532.
- Schultz W (2007) Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci* 30:259–288.
- Schultz W (2010) Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav Brain Funct* 6:24.
- Simmons DA, Neill DB (2009) Functional interaction between the basolateral amygdala and the nucleus accumbens underlies incentive motivation for food reward on a fixed ratio schedule. *Neuroscience* 159:1264–1273.
- Simon NW, Montgomery KS, Beas BS, Mitchell MR, LaSarge CL, Mendez IA, Banuelos C, Vokes CM, Taylor AB, Haberman RP, Bizon JL, Setlow B (2011) Dopaminergic modulation of risky decision-making. *J Neurosci* 31:17460–17470.
- St Onge JR, Floresco SB (2009) Dopaminergic modulation of risk-based decision making. *Neuropsychopharmacology* 34:681–697.
- St Onge JR, Floresco SB (2010) Prefrontal cortical contribution to risk-based decision making. *Cereb Cortex* 20:1816–1828.
- St Onge JR, Chiu YC, Floresco SB (2010) Differential effects of dopaminergic manipulations on risky choice. *Psychopharmacology (Berl)* 211:209–221.
- St Onge JR, Abhari H, Floresco SB (2011) Dissociable contributions by prefrontal D1 and D2 receptors to risk-based decision making. *J Neurosci* 31:8625–8633.
- Stopper CM, Floresco SB (2011) Contributions of the nucleus accumbens and its subregions to different aspects of risk-based decision making. *Cogn Affect Behav Neurosci* 11:97–112.
- Stopper CM, Khayambashi S, Floresco SB (2013) Receptor-specific modulation of risk-based decision making by nucleus accumbens dopamine. *Neuropsychopharmacology* 38:715–728.
- Stopper CM, Green EB, Floresco SB (2014a) Selective involvement by the medial orbitofrontal cortex in biasing risky, but not impulsive, choice. *Cereb Cortex* 24:154–162.
- Stopper CM, Tse MT, Montes DR, Wiedman CR, Floresco SB (2014b) Overriding phasic dopamine signals redirects action selection during risk/reward decision making. *Neuron* 84:177–189.
- Takahashi YK, Roesch MR, Stalnaker TA, Haney RZ, Calu DJ, Taylor AR, Burke KA, Schoenbaum G (2009) The orbitofrontal cortex and ventral tegmental area are necessary for learning from unexpected outcomes. *Neuron* 62:269–280.
- Yun IA, Nicola SM, Fields HL (2004) Contrasting effects of dopamine and glutamate receptor antagonist injection in the nucleus accumbens suggest a neural mechanism underlying cue-evoked goal-directed behavior. *Eur J Neurosci* 20:249–263.
- Zeeb FD, Winstanley CA (2011) Lesions of the basolateral amygdala and orbitofrontal cortex differentially affect acquisition and performance of a rodent gambling task. *J Neurosci* 31:2197–2204.

8 DISKUSSION

8.1 METHODISCHE ASPEKTE

8.1.1 TRAINING

Um naive Tiere an das Arbeiten in der Skinner-Box zu gewöhnen beziehungsweise an die Aufgabe heranzuführen, wurde zu Beginn ein Habituations- und Hebeltraining durchgeführt. Dieses Vortraining basiert auf den Erkenntnissen aus vorausgegangenen Arbeiten der Arbeitsgruppe von Endepols und Kollegen (2010) und wurde an die Anforderungen der Risikoaufgabe angepasst. So wurden die Tiere zunächst an die Skinner-Box gewöhnt und lernten die Belohnungspellets kennen. Anschließend fand ein Training statt, in dem das Drücken der beiden Hebel erlernt wurde. Zu diesem Zeitpunkt gab es noch keinen Unterschied in der Belohnungsmenge zwischen dem linken und dem rechten Hebel. Zuletzt wurden die Tiere in einer vereinfachten Risikoaufgabe trainiert, bei der weiterhin beide Hebel die gleichen Belohnungsbedingungen hatten. Es stellte sich heraus, dass ein Vortraining in dieser Form mit einer Dauer von insgesamt sieben Tagen ausreichend war, um die Tiere optimal auf die anschließende Risikoaufgabe vorzubereiten.

8.1.2 RISIKOAUFGABEN

Um die Diskussion der Ergebnisse meiner Arbeit, bei der unterschiedliche Risikoaufgaben eingesetzt wurden, zu erleichtern, wurde eine einheitlich Nomenklatur eingeführt. Die verwendeten Begriffe werden in den nachfolgenden Abschnitten definiert.

Bei den verwendeten Risikoaufgaben hatte das Tier in der Skinner-Box generell die Wahl zwischen zwei Hebeln. Bei dem einen Hebel führte ein Hebeldruck sicher zu einer geringen Futterbelohnung. Dieser wird künftig als „sicherer Hebel“ bezeichnet. Bei dem anderen Hebel führte ein Hebeldruck entweder zu einer hohen oder gar keiner Futterbelohnung. Dieser Hebel wird künftig als „riskanter Hebel“ bezeichnet. Der Begriff „Belohnungswahrscheinlichkeit“ gibt die Wahrscheinlichkeit an, beim riskanten Hebel eine hohe Futterbelohnung zu erhalten. An jedem Testtag fand eine Sitzung statt.

Bei den beiden von mir verwendeten Risikoaufgaben nahm die Belohnungswahrscheinlichkeit im Verlauf der Aufgabe auf unterschiedliche Weise ab. Bei der „konstanten Risikoaufgabe“ blieb die Belohnungswahrscheinlichkeit innerhalb einer Sitzung konstant und verringerte sich in aufeinanderfolgenden Sitzungen. Das heißt, die Belohnungswahrscheinlichkeit war in der ersten Sitzung der Aufgabe sehr hoch und in der letzten Sitzung sehr gering. Im Gegensatz dazu änderte sich bei der „absteigenden Risikoaufgabe“ die Belohnungswahrscheinlichkeit innerhalb einer Sitzung. Das heißt, zu Beginn einer Sitzung bestand eine hohe Belohnungswahrscheinlichkeit und diese nahm im Laufe der Sitzung ab. Bei der absteigenden Risikoaufgabe durchliefen die Tiere also in einer Sitzung die verschiedenen Belohnungswahrscheinlichkeiten und wurden an allen Testtagen in derselben Aufgabe getestet.

Bei beiden Risikoaufgaben wurden die Tiere über die jeweils anstehende Belohnungswahrscheinlichkeit informiert. Dafür wurden zu Beginn einer jeden Sitzung und bei einem Wechsel der Belohnungswahrscheinlichkeit innerhalb einer Sitzung sogenannte „forcierte Durchgänge“ durchgeführt. Bei einem forcierten Durchgang stand den Tieren nur einer der beiden Hebel zur Verfügung. In den anschließenden „Durchgängen mit freier Wahl-situation“ waren beide Hebel aktiv und das Entscheidungsverhalten der Tiere wurde aufgezeichnet.

Publikation 1 und 2. Die in den Publikationen 1 und 2 verwendete konstante Risikoaufgabe basiert auf den Arbeiten von Cardinal und Howes (2005) und Nasrallah und Kollegen (2009). In Übereinstimmung mit diesen Arbeiten passten die Tiere ihre Präferenz für den riskanten Hebel im Verlauf der Aufgabe den entsprechenden Belohnungswahrscheinlichkeiten an. So präferierten die Tiere in Sitzungen mit hohen Belohnungswahrscheinlichkeiten den riskanten Hebel. Dagegen zeigten sie, in Übereinstimmung mit den Vorhersagen des *Matching Law* (Herrnstein, 1961), ein indifferentes Wahlverhalten, wenn beide Hebel denselben zu erwartenden Nutzen hatten. Zudem entwickelten die Tiere in Sitzungen mit geringen Belohnungswahrscheinlichkeiten eine deutlich verringerte Präferenz für den riskanten Hebel. Dieses risikoaversive Verhalten bei geringen Belohnungswahrscheinlichkeiten stimmt sowohl mit theoretischen Ansätzen als auch mit empirischen Konzepten überein (Herrnstein, 1961; Kacelnik und Bateson, 1997).

Ein Vorteil der konstanten Risikoaufgabe bestand in ihrem einfacheren Aufbau und den daraus resultierenden geringen Anforderungen an die Tiere. Im Vergleich zur absteigenden

Risikoaufgabe, bei der sich die Belohnungswahrscheinlichkeit innerhalb einer Sitzung veränderte (St Onge und Floresco, 2009), benötigte die hier verwendete konstante Risikoaufgabe nur ein geringes Vortraining. Ein weiterer Vorteil der konstanten Risikoaufgabe war die feste Einteilung der Tiere in Kontroll- und Behandlungsgruppe. Diese Zugehörigkeit blieb über den gesamten Versuch hinweg bestehen, wodurch ein Vergleich zwischen Kontrolltieren und behandelten Tieren stattfinden konnte.

Allerdings war sowohl in der Kontroll- als auch in der Behandlungsgruppe die Streuung der Präferenz für den riskanten Hebel verhältnismäßig hoch, was einen Vergleich der beiden Gruppen erschwerte. Dass für die statistische Auswertung der Zwischengruppen-Vergleich gewählt werden muss, kann in der konstanten Risikoaufgabe zu einer verringerten Sensitivität führen, was insbesondere bei geringen Behandlungseffekten zum Tragen kommen könnte.

Publikation 3. In meiner dritten Publikation wurde die absteigende Risikoaufgabe verwendet, die auf die Arbeiten von Cardinal und Howes (2005) und St Onge und Floresco (2009) zurückgeht. Im Vergleich zu anderen Aufgaben erforderte die absteigende Risikoaufgabe eine durchgehende Bewertung der jeweiligen Belohnungswahrscheinlichkeiten innerhalb einer Sitzung und daraus resultierend eine ständige Anpassung des Entscheidungsverhaltens. Durch die erhöhten kognitiven Anforderungen dieser Aufgabe war ein extensives Training notwendig. In Übereinstimmung mit vorausgegangenen Arbeiten (Cardinal und Howes, 2005; St Onge et al., 2010) dauerte das Training in meinen Versuchen 22 bis 26 Tage. Anschließend zeigten die Tiere, wie in vergleichbaren Aufgaben, eine abnehmende Präferenz für den riskanten Hebel im Verlauf einer Sitzung (St Onge und Floresco, 2009). Die Tiere verhielten sich entsprechend den Vorhersagen des *Matching Law* indifferent, wenn beide Hebel denselben zu erwartenden Nutzen hatten und aversiv gegenüber dem riskanten Hebel, wenn die Belohnungswahrscheinlichkeit hier sehr gering war.

Abschließend betrachtet, sollten die beiden verwendeten Risikoaufgaben sensitiv gegenüber den durchgeführten experimentellen Eingriffen sein und durch die Behandlungen möglicherweise verändertes risikoabhängiges Entscheidungsverhalten erfassen.

8.1.3 SYSTEMISCH APPLIZIERTE SUBSTANZEN

Zu Beginn meiner Arbeiten mit der konstanten sowie der absteigenden Risikoaufgabe wurde eine Validierung der Aufgaben durchgeführt. Dabei wurde untersucht, ob in der Literatur bereits beschriebene Änderungen der Präferenz für den riskanten Hebel nach Eingriffen in die Dopamin-Transmission von der jeweiligen Risikoaufgabe erfasst werden.

Publikation 1 und 2. Bei der konstanten Risikoaufgabe wurde eine systemische Verabreichung der Dopamin-Agonisten Amphetamin und Kokain gewählt. Diese Wirkstoffe beeinflussten das risikoabhängige Entscheidungsverhalten in zahlreichen anderen Risikoaufgaben (Simon et al., 2009; St Onge und Floresco, 2009; Yang et al., 2018). Vorausgegangene eigene Pilotexperimente zeigten, dass eine Dosis von Amphetamin von 2 mg/kg (i.p.) benötigt wurde. Diese Dosis führte in verschiedenen instrumentellen Aufgaben zu Änderungen im risikoabhängigen Entscheidungsverhalten (Evenden und Robbins, 1983a, 1983b). Entsprechend wurde für Kokain eine Dosierung von 15 mg/kg (i.p.) gewählt, die annähernd äquipotent zu der verwendeten Amphetamin-Dosis sein sollte (Poncelet et al., 1983).

Es zeigte sich, dass Amphetamin in der konstanten Risikoaufgabe zu einer erhöhten Präferenz für den riskanten Hebel führte. Dies stimmt mit anderen Studien überein, in denen Amphetamin die Risikopräferenz erhöht (St Onge und Floresco, 2009). Allerdings ist die Wirkung von Amphetamin auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten von weiteren Faktoren, wie dem Aufgabentyp (Mitchell et al., 2011; Smith et al., 2018; St Onge et al., 2010), dem Versuchsprotokoll (St Onge et al., 2010; Yang et al., 2018) und individuellen Präferenzen, abhängig (Cocker et al., 2012; St Onge et al., 2010).

Die Behandlung mit Amphetamin erhöhte in aufeinanderfolgenden Sitzungen die Anzahl der Durchgänge, in denen keiner der beiden Hebel ausgewählt wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die wiederholte Verabreichung von Amphetamin zu einem Sensibilisierungseffekt geführt hat (Pierce und Kalivas, 1997). Dadurch könnte ein gesteigertes stereotypes Verhalten aufgetreten sein, welches unter anderem zu einem verringerten Hebeldruckverhalten geführt haben könnte.

Die Verabreichung von Kokain erhöhte ebenfalls die Präferenz für den riskanten Hebel, wengleich hierfür das Signifikanzniveau nicht ganz erreicht wurde. Allerdings trat diese

erhöhte Präferenz für den riskanten Hebel nach der Verabreichung von Kokain nur in den ersten Sitzungen mit hoher Belohnungswahrscheinlichkeit auf. Es ist nicht davon auszugehen, dass die nachlassende Wirkung auf eine Toleranzentwicklung gegenüber den Substanzwirkung zurück zu führen ist. Denn vorausgegangene Studien mit wiederholter Verabreichung von Kokain derselben Dosierung zeigten keinen Toleranzeffekt (Caster et al., 2005). Des Weiteren sind Auswirkungen für das Auftreten eines Toleranzeffekts erst bei einer höheren Dosierung über einen längeren Zeitraum zu erwarten (Dalley et al., 2005; Simon et al., 2007).

Publikation 3. Um die Sensitivität der absteigenden Risikoaufgabe bei Eingriffen in den Dopamin-Stoffwechsel zu validieren, wurden die dopaminergen Substanzen Amphetamin und Flupenthixol verwendet.

In Übereinstimmung mit einer Studie von St Onge und Floresco (2009) bewirkte in meiner Arbeit der indirekte Dopamin-Agonist Amphetamin (0,5 mg/kg, i.p.) eine erhöhte Präferenz für den riskanten Hebel, wenn die Belohnungswahrscheinlichkeit im Verlauf einer Sitzung abnahm.

Im Gegensatz zu Amphetamin blockiert Flupenthixol als Dopamin-Antagonist die D1- und D2-Rezeptoren. Die im Rahmen meiner Arbeit durchgeführte systemische Verabreichung von Flupenthixol (0,25 mg/kg, i.p.) verringerte die Präferenz für den riskanten Hebel und führte zudem zu einer Erhöhung der Reaktionszeiten. Die Verabreichung von Flupenthixol führte auch in den Arbeiten anderer Arbeitsgruppen zu Änderungen des risikoabhängigen Entscheidungsverhaltens und zu einer verringerten Präferenz für den riskanten Hebel (St Onge et al., 2010).

Zusammenfassend betrachtet, zeigen meine Untersuchungen, dass die verwendeten Substanzen risikoabhängiges Entscheidungsverhalten in den hier eingesetzten Aufgaben verändern. Diese Beobachtung stimmt mit früheren Arbeiten überein, bei denen eine Behandlung mit Dopamin-Agonisten das risikoabhängige Entscheidungsverhalten sowohl bei Ratten (Simon et al., 2009; St Onge und Floresco, 2009) als auch bei Menschen (Rogers, 2011; Verdejo-Garcia et al., 2007) beeinflusste. Es ist folglich davon auszugehen, dass die von mir eingesetzten Risikoaufgaben ausreichend sensitiv gegenüber experimentellen Manipulationen waren.

8.1.4 STEREOTAKTISCHE EINGRIFFE

Publikation 1 und 2. In den Publikationen 1 und 2 wurde eine Dopamin-Depletion in verschiedenen Gehirnarealen (mPFC, AcbC, AcbS, OFC) ausgelöst. Dafür wurde das Neurotoxin 6-OHDA genutzt, welches häufig verwendet wird um spezifisch dopaminerge und noradrenerge Neurone zu zerstören (Lex und Hauber, 2010a, 2010b; Pycock et al., 1980; Ungerstedt 1969). Auf Grund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Dopamin gelangt es über die Wiederaufnahmetransporter in die dopaminergen und noradrenergen Neurone. Dort löst es oxidativen Stress aus und verringert zugleich die zelluläre ATP-Verfügbarkeit, wodurch es zum Absterben der Neurone kommt (Blum et al., 2001).

Um gezielt die Wiederaufnahme von 6-OHDA in noradrenerge Neurone zu minimieren und somit das Absterben dieser Neurone zu verringern, erfolgt häufig eine Vorbehandlung der Tiere mit Desipramin (Morrow et al., 1999). In meiner Arbeit wurde auf die Verwendung von Desipramin verzichtet, denn vorausgegangene Arbeiten der Arbeitsgruppe zeigten, dass eine Vorbehandlung der Tiere mit Desipramin erhebliche Nebeneffekte induziert. So kann die Behandlung mit Desipramin beispielweise zu Störungen im Magen-Darm-Trakt führen, was auf seine anticholinerge Wirkung zurück zu führen ist (Lassen et al., 1975). Zudem wurden in verschiedenen Studien nach einer Behandlung mit 6-OHDA signifikante Abnahmen der noradrenergen Neurone trotz der Verwendung von Desipramin festgestellt (Koch und Bubser, 1994; Morrow et al., 1999).

Um eine verhaltenswirksame Dopamin-Depletion herbeizuführen mussten die gewählten Koordinaten und die Konzentration des Neurotoxins an das entsprechende Zielgebiet angepasst werden. Die Wahl der Koordinaten und die verwendeten Konzentrationen an 6-OHDA orientierte sich an vorausgegangenen Arbeiten (Bubser, 1994; Mai et al., 2012; Sokolowski und Salamone, 1998; Zeeb und Winstanley, 2011). Es wurden Konzentrationen an 6-OHDA von 8 µg/µl (OFC) über 15 µg/µl (mPFC und AcbC) bis hin zu 24 µg/µl (AcbS) verwendet, wobei die Injektionsvolumina zwischen 0,2 µl und 0,4 µl betragen. Durch die relativ geringen Injektionsvolumina sollte sichergestellt werden, dass sich das Neurotoxin nicht auf die benachbarten Gehirnareale ausbreitet, was besonders in dem kleinen Zielgebiet der AcbS wichtig war.

Zur Beurteilung der Dopamin-Depletionen wurde eine immunhistologische Färbemethode gewählt, bei der das Enzym TH über Antikörper gebunden und angefärbt wird. Im Vergleich zu anderen Methoden konnte bei der anschließenden Auswertung am Mikroskop die Ausdehnung und Position der Depletion im Gehirn genau bestimmt werden. Herausfordernd war bei der histologischen Untersuchung, dass es häufig keine klare Abgrenzung von läsionierten und nicht-läsionierten Bereichen gab, sondern es sich vielmehr um einen Übergangsbereich handelte, bei dem die Zellkörper partiell läsioniert waren.

Eine Regeneration der dopaminergen Neurone während der Dauer des Versuches war nicht zu erwarten. So zeigten zum Beispiel Blandini und Kollegen (2007), dass Injektionen von 6-OHDA ins Striatum Verhaltensänderungen bewirkten, die über vier Wochen hinweg unverändert blieben. Aus weiteren Studien ging hervor, dass es auch zwei Monate nach dem erfolgten Eingriff keine Anzeichen für eine Regeneration der dopaminergen Neurone gab (Parkinson et al., 2002).

Abschließend betrachtet, zeigten in den von mir durchgeführten Arbeiten Tiere mit Dopamin-Depletionen gegenüber Tieren mit Scheinläsionen, einen nahezu vollständigen Verlust an TH-positiven Fasern, welcher sich überwiegend auf das Zielgebiet begrenzte.

Publikation 3. In Publikation 3 wurde das risikoabhängige Entscheidungsverhalten in der absteigenden Risikoaufgabe untersucht. Mit der Technik der Mikroinfusion wurde eine reversible Blockade des D1/D2-Rezeptors in den Zielgebieten AcbC, AcbS und OFC herbeigeführt. Dazu wurde der Wirkstoff Flupenthixol über implantierte Kanülen am wachen Tier direkt in das Zielgebiet eingebracht. So konnten die Auswirkungen der Behandlung, nach einer geeigneten Inkubationszeit, direkt untersucht werden.

Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass, im Gegensatz zu Tieren mit Dopamin-Depletionen, jedes Tier sowohl unter Kontrollbedingungen als auch unter Behandlung mit dem D1/D2-Rezeptor-Antagonist getestet werden konnte. Ein solcher Innergruppen-Vergleich ist sensitiver, da sowohl die Kontroll- als auch die Behandlungsgruppe exakt dieselben Tiere umfasst und somit inter-individuelle Schwankungen weniger stark ins Gewicht fallen.

Bei der Wahl der Koordinaten wurden vorausgegangene Studien herangezogen (Ito und Hayen, 2011; Mai et al., 2012; Zeeb und Winstanley, 2011). Bei der abschließenden histologischen Auswertung zeigte sich, dass die implantierten Kanülen in den Zielgebieten endeten. Die Injektion erfolgte mit einer vergleichsweise hohen Dosis an Flupenthixol (15 µg bzw. 17,5 µg), die in vorausgegangenen Studien gut messbare Verhaltensänderungen bewirkte (Moscarello et al., 2010; Saunders und Robinson, 2012). Als Injektionsvolumen wurde 0,5 µl gewählt. Damit sollte eine lokale Wirkung der Substanz erreicht und darüber hinaus die Ausbreitung in benachbarte Gebiete verringert werden.

Durch die intrazerebrale Applikation eines Dopamin-Antagonisten kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg der Dopamin-Synthese, was zu einer erhöhten Konzentration der Dopamin-Metabolite DOPAC und HVA führt (Ahlenius et al., 1987). Messungen dieser Dopamin-Metabolite im Bereich der Injektionsstelle und in benachbarten Gehirnarealen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion geben Aufschluss über die Diffusion der applizierten Substanz. Ahlenius und Kollegen (1987) zeigten mittels dieser Methode, dass nach Flupenthixol-Injektionen von 1 µl in den Acb innerhalb der ersten 60 Minuten nur eine sehr geringe Menge an Dopamin-Metaboliten außerhalb der Injektionsstelle zu finden war. Eine weitere Möglichkeit um den Diffusionsradius und die Wirkung des injizierten Pharmakons zu analysieren, ist der Nachweis des induzierbaren Transkriptionsfaktors c-Fos. So kommt es durch die Injektion des Pharmakons zu einer lokalen Aktivierung der von der Pharmakonwirkung betroffenen Neurone, was bei diesen unmittelbar zu einer erhöhten Expression von c-Fos führt. In Bereichen mit erhöhter c-Fos-Aktivierung ist demnach die Wirkung des injizierten Pharmakons gegeben, auch wenn darüber hinaus noch Diffusion in weiter entfernte Bereiche stattfindet (Smith und Berridge, 2005). Studien zeigten, dass Mikroinjektionen mit einem Volumen von 0,5 µl in der medialen AcbS zu einer umschriebenen erhöhten c-Fos Aktivierung in 70 - 100 % des Zielgebietes führten, die sich nicht auf die angrenzenden Gehirnareale ausweiteten (Mahler et al., 2007). In einer autoradiographischen Studie zeigten Granon und Kollegen (2000), dass sich bei einem Injektionsvolumen von 0,5 µl in den PFC die Wirkung der applizierten Substanz weitestgehend auf den Injektionsbereich beschränkte. Dabei war die Konzentration der applizierten Substanz im Injektionsbereich am höchsten und die Diffusion in angrenzende Gehirnareale gering.

Ein Vergleich des Diffusionsverhaltens der verschiedenen applizierten Substanzen ist nur innerhalb gewisser Grenzen möglich. Die verwendeten Pharmaka unterscheiden sich in ihren biochemischen Eigenschaften, wie zum Beispiel der Lipophilität und der Affinität zum Rezeptor, wodurch sich auch das Diffusionsverhalten unterscheidet. Zusätzlich lässt sich von der Stärke der pharmakologischen Wirkung nicht automatisch auf den Grad der Verhaltensänderung schließen. Trotz dieser Einschränkung sprechen die aufgeführten Studien dafür, dass bei dem von mir verwendeten Injektionsvolumen von 0,5 µl lediglich eine sehr geringe Diffusion in benachbarte Gehirnbereiche stattfand. Eine durch Injektion des D1/D2-Rezeptor-Antagonist ausgelöste vorübergehende Inaktivierung vorrangig im Bereich des Zielgebietes ist damit wahrscheinlich.

Meiner histologischen Auswertung zufolge, hatten die gewählten Methoden zur Inaktivierung von Dopamin-Neuronen beziehungsweise Dopamin-Rezeptoren, trotz der aufgeführten Einschränkungen, sehr wahrscheinlich regional umschriebene Wirkungen, die weitgehend auf die Zielgebiete beschränkt blieben.

8.2 DIE ROLLE DER DOPAMINERGEN INNERVATION BEI RISIKOABHÄNGIGEM ENTSCHEIDUNGSVERHALTEN

Im Rahmen meiner Arbeit wurde mittels lokaler Dopamin-Depletion und intrazerebraler Applikation eines D1/D2-Antagonisten die Rolle des Neurotransmitters Dopamin im PFC und im Acb bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten untersucht. In den nachfolgenden Abschnitten werden die von mir erhobenen Ergebnisse für die einzelnen Gehirnareale zusammengefasst und diskutiert.

8.2.1 DIE ROLLE VON DOPAMIN IM MPFC BEI RISIKOABHÄNGIGEM ENTSCHEIDUNGSVERHALTEN

Publikation 1 untersuchte erstmals die Auswirkungen einer präfrontalen Dopamin-Depletion im mPFC auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten. Es zeigte sich ein intaktes risikoabhängiges Entscheidungsverhalten in der konstanten Risikoaufgabe bei Tieren mit einer Dopamin-Depletion im mPFC. Dies war unerwartet, weil frühere Studien nachwiesen, dass eine Blockade der präfrontalen D1- und D2- Rezeptoren das risikoabhängige Entscheidungsverhalten in der absteigenden Risikoaufgabe maßgeblich beeinträchtigt (St Onge

et al., 2011). So führte in der Arbeit von St Onge und Kollegen (2011) eine verringerte präfrontale D1-Rezeptor-Aktivität zu einer verminderten Präferenz für den riskanten Hebel, was den Autoren zufolge auf eine erhöhte Sensitivität für das Ausbleiben der hohen Futterbelohnung beim riskanten Hebel zurückzuführen ist. Bei verringerter präfrontaler D2-Rezeptor-Aktivität erhöhte sich hingegen die Präferenz für den riskanten Hebel. Als Grund wird eine mutmaßlich reduzierte Sensibilität gegenüber den sich ändernden Belohnungswahrscheinlichkeiten im Verlauf der Risikoaufgabe genannt. Dieser Arbeit zufolge ist risikoabhängiges Entscheidungsverhalten von der präfrontalen D1- und D2-Rezeptor-Aktivität abhängig und Verschiebungen in diesem Gleichgewicht können das Entscheidungsverhalten verändern (St Onge et al., 2011).

Im Gegensatz dazu lieferten die Ergebnisse aus Publikation 1 keinen Hinweis darauf, dass eine präfrontale Dopamin-Depletion, die eine massive Reduktion der Freisetzung von Dopamin bewirkt, das risikoabhängige Entscheidungsverhalten in der konstanten Risikoaufgabe verändert. Es sind verschiedene Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse denkbar. Zum einen unterscheiden sich die verwendeten Risikoaufgaben grundlegend in ihrem Aufbau und stellen dadurch unterschiedliche kognitive Anforderungen an die Tiere. Beispielsweise blieben in der von mir gewählten konstanten Risikoaufgabe die Belohnungswahrscheinlichkeiten für das Erreichen der hohen Futterbelohnung innerhalb einer Sitzung konstant, sie veränderten sich allerdings innerhalb einer Sitzung in der absteigenden Risikoaufgabe (St Onge et al., 2011). Das von St Onge und Kollegen verwendete Aufgabendesign ermöglicht außerdem einen Innergruppen-Vergleich, in dem die Daten der einzelnen Tiere jeweils mit sich selbst verglichen werden. Daraus resultiert eine erhöhte Sensitivität der Risikoaufgabe für mögliche experimentell erzeugte Verhaltenseffekte. Der von mir durchgeführte, durch das Versuchsdesign erforderliche Zwischengruppen-Vergleich untersuchte hingegen das risikoabhängige Entscheidungsverhalten von Tieren mit Kontrollbehandlungen und Tieren mit Dopamin-Depletionen. Dieses Design kann vor allem bei geringen Behandlungseffekten weniger sensitiv sein.

Darüber hinaus können sich die Wirkungen, der in den Arbeiten eingesetzten Techniken unterscheiden. Denn eine vorübergehende selektive Blockade von Dopamin-Rezeptoren mittels pharmakologischer Wirkstoffe hat nicht zwingend den gleichen Effekt auf das Verhalten, wie ein durch permanente Dopamin-Depletion ausgelöster Effekt. Bei einer

dauerhaften Dopamin-Depletion besteht beispielweise die Möglichkeit der allmählichen Kompensation durch die Aktivierung intakter neuronaler Schaltkreise, welche eine Läsionswirkung kompensieren (Otchy et al., 2015).

Trotz dieser Nachteile von Design und Art des hier gewählten Eingriffs, gibt es auch Hinweise darauf, dass die verwendete konstante Risikoaufgabe sehr wohl eine durch einen Eingriff erzeugte permanente Störung der Dopamin-Transmission erfassen kann. So zeigten Nasrallah und Kollegen (2011) in einer ähnlichen Variante der Aufgabe, dass Manipulationen der Dopamin-Transmission zu Änderungen im risikoabhängigen Entscheidungsverhalten führten.

Zusammenfassend betrachtet, lässt sich auf Grund der Datenlage keine eindeutige Schlussfolgerung hinsichtlich der Rolle von Dopamin im mPFC bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten ziehen. Eine Möglichkeit die Daten von anderen Arbeitsgruppen und mir zu interpretieren ist, dass eine intakte Dopamin-Transmission im mPFC nicht notwendig ist, um die Höhe und die Belohnungswahrscheinlichkeit einer Futterbelohnung vor allem in konstanten Risikoaufgaben zu erfassen. Dies schließt nicht aus, dass bei Risikoaufgaben mit erhöhten kognitiven Anforderungen, wie der absteigenden Risikoaufgabe, eine intakte Dopamin-Modulation des mPFC das risikoabhängigen Entscheidungsverhalten unterstützt. Wenn letzteres zutrifft, dann liegt die Rolle des Dopamins im mPFC bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten demnach vor allem in der Beurteilung von raschen Änderungen der Belohnungswahrscheinlichkeiten.

8.2.2 DIE ROLLE VON DOPAMIN IM OFC BEI RISIKOABHÄNGIGEM ENTSCHEIDUNGSVERHALTEN

Die Ergebnisse aus den Publikationen 2 und 3 zeigen, dass weder eine Dopamin-Depletion im OFC noch eine intra-OFC Injektion mit einem D1/D2-Antagonisten das risikoabhängige Entscheidungsverhalten in den beiden Risikoaufgaben veränderte.

In der konstanten Risikoaufgabe waren sowohl unbehandelte Kontrolltiere als auch Tiere mit einer OFC Dopamin-Depletion sensitiv für die sich über die Sitzungen ändernden Belohnungswahrscheinlichkeiten. Ebenso reagierten Tiere mit einer intra-OFC Injektion mit

einem D1/D2-Antagonisten in der absteigenden Risikoaufgabe sensitiv für die sich ändernden Belohnungswahrscheinlichkeiten.

Ein zusätzliches Kontrollexperiment untersuchte, ob die Fähigkeit unterschiedliche Belohnungshöhen zu unterscheiden beeinträchtigt war. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass trotz der durchgeführten Behandlungen alle Tiere die höhere Futterbelohnung wählten und somit eine intakte Belohnungshöhendiskrimination aufwiesen.

Die genaue Rolle des OFC bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten ist bislang unklar, denn die verfügbaren Daten sind widersprüchlich. So bewirkte eine vorübergehende oder dauerhafte Inaktivierung des OFC eine erhöhte oder verringerte Präferenz für den riskanten Hebel, oder beeinflusste diese nicht (Abela und Chudasama, 2013; Floresco, St Onge, et al., 2008; Jentsch et al., 2010; Mobini et al., 2002; Pais-Vieira et al., 2007; Zeeb und Winstanley, 2011). Diese diskrepanten Ergebnisse sind zumindest teilweise auf unterschiedliche Methoden rückzuführen. So können Manipulationen in den verschiedenen Teilgebieten des OFC zu divergenten Ergebnissen führen. Beispielsweise bewirkte eine Inaktivierung des lateralen OFC keine Änderung in der Präferenz für den riskanten Hebel in der absteigenden Risikoaufgabe, während eine Inaktivierung des medialen OFC diese Präferenz erhöhte (St Onge und Floresco, 2010; Stopper, Green, et al., 2014).

In meinen Arbeiten war der mediale Bereich des OFC nur partiell betroffen und das Zielgebiet lag vor allem in den ventralen und lateralen Bereichen des OFC, deren Dopamin-Transmission in anderen instrumentellen Aufgaben für die Verhaltensflexibilität von Bedeutung sind (Bohn et al., 2003; Calaminus und Hauber, 2008). Neben dem aufgezeigten Beispiel gibt es weitere Belege dafür, dass Effekte auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten stark vom Aufgabentyp, dem Zeitpunkt der Inaktivierung im Trainingsverlauf und den betroffenen Teilgebieten innerhalb des OFC abhängig sind. Das heißt, die Rolle des OFC bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten ist bislang unklar (Abela und Chudasama, 2013; Ishii et al., 2012; Jentsch et al., 2010; Mobini et al., 2002; Pais-Vieira et al., 2007; Zeeb und Winstanley, 2011).

Ishii und Kollegen (2015) zeigten, dass in einer konstanten Risikoaufgabe weder eine intra-OFC-Behandlung mit D1- noch mit D2-Rezeptor-Antagonisten das risikoabhängige Entscheidungsverhalten veränderte. Dies stimmt mit den von mir erhobenen Ergebnissen

überein. Darüber hinaus zeigte die Arbeit von Ishii und Kollegen (2015) eine verringerte Präferenz für den riskanten Hebel nach einer lokalen Injektion mit einem 5-HT_{1A}-Rezeptor-Antagonist. Das heißt, dass eher andere Neurotransmitter als Dopamin im OFC eine Rolle bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten spielen. Möglicherweise sollte in zukünftigen Arbeiten zur Rolle des OFC bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten der Fokus mehr auf den serotonergen als auf den dopaminergen Signalen liegen.

Gesammelt betrachtet wird die Beteiligung des OFC bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten kontrovers diskutiert. Dies liegt insbesondere an der methodischen Vielfalt der zugrundeliegenden Arbeiten. Die von mir erhobenen Daten wurden durch die Arbeit von Ishii und Kollegen (2015) insofern bestätigt, als dass Dopamin im OFC für das risikoabhängige Entscheidungsverhalten nicht notwendig ist.

8.2.3 DIE ROLLE VON DOPAMIN IM ACB BEI RISIKOABHÄNGIGEM ENTSCHEIDUNGSVERHALTEN

Nucleus Accumbens Shell. Wie in den Publikationen 2 und 3 dargestellt wurde, veränderte weder eine Dopamin-Depletion in der AcbS noch eine intra-AcbS Injektion mit einem D1/D2-Antagonisten das risikoabhängige Entscheidungsverhalten in den beiden Risikoaufgaben.

Meine Ergebnisse aus Publikation 2 zeigen, dass Tiere mit einer Dopamin-Depletion in der AcbS sensitiv für Änderungen der Belohnungswahrscheinlichkeit in der konstanten Risikoaufgabe waren: bei abnehmenden Belohnungswahrscheinlichkeiten reduzierten beide Gruppen ihre Präferenz für den riskanten Hebel. In Publikation 3 zeigten Tiere mit einer intra-AcbS Injektion mit einem D1/D2-Antagonisten im Vergleich zu Kontrolltieren eine reduzierte Präferenz für den riskanten Hebel bei geringen Belohnungswahrscheinlichkeiten. Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Aus den in den Publikationen 2 und 3 erhobenen Daten geht also hervor, dass Dopamin in der AcbS risikoabhängiges Entscheidungsverhalten nicht unterstützt.

Die Rolle der Dopamin-Transmission in der AcbS bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten wurde bislang kaum untersucht. In einer Aufgabe, in der die Tiere die Wahl

zwischen einer sicheren späteren Futterbelohnung und einer unsicheren sofortigen Futterbelohnung hatten, beeinflussten AcbS Dopamin-Depletionen das Entscheidungsverhalten nicht (Pothuizen et al., 2005). Aus weiteren Studien geht hervor, dass eine Stimulation oder Blockade der verschiedenen Dopamin-Rezeptoren innerhalb des gesamten Acb das risikoabhängige Entscheidungsverhalten beeinflussen kann (Stopper, Green, et al., 2014). Welche Rolle dabei die Teilregionen AcbC und AcbS spielen, ist bislang allerdings nicht bekannt.

Meine Ergebnisse legen nahe, dass die AcbS Dopamin-Innervation in Risikoaufgaben mit geringeren kognitiven Anforderungen, wie beispielweise der konstanten Risikoaufgabe, wenig Einfluss auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten hat.

Nucleus Accumbens Core. Meine Ergebnisse aus Publikation 1 zeigen, dass bei Tieren mit einer Dopamin-Depletion im AcbC die Präferenz für den riskanten Hebel in der konstanten Risikoaufgabe im Vergleich zu Kontrolltieren nicht verändert war.

Im Gegensatz dazu führte in Publikation 3 eine intra-AcbC Injektion mit einem D1/D2-Antagonisten in der absteigenden Risikoaufgabe zu einer verringerten Präferenz für den riskanten Hebel. Diese verringerte Präferenz trat in allen Blöcken der absteigenden Risikoaufgabe auf, also auch bei hohen Belohnungswahrscheinlichkeiten. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass der beobachtete Effekt durch Störungen im Erkennen von unterschiedlich hohen Belohnungsmengen ausgelöst wurde. Denn in einer Kontrollaufgabe mit gleichbleibenden sicheren Belohnungshöhen führte eine intra-AcbC Injektion mit einem D1/D2-Antagonisten nicht zu Beeinträchtigungen. Vorausgegangene Arbeiten zeigten zudem, dass dauerhafte oder vorübergehende Inaktivierungen des AcbC keinen oder lediglich einen geringen Effekt auf die Unterscheidung von Belohnungsmengen hatten (Balleine und Killcross, 1994; Cardinal und Cheung, 2005; Cardinal und Howes, 2005; Gierler et al., 2003, 2004). Auch eine systemische Behandlung mit Dopamin-Rezeptor-Antagonisten führte nicht zu Beeinträchtigungen beim Erkennen der Quantität einer Futterbelohnung (Martin-Iverson et al., 1987). Wie unter anderem auch in Publikation 1 aufgezeigt wurde, beeinträchtigten weder eine Acb Dopamin-Depletion (siehe auch Cousins et al., 1996; Salamone et al., 1994; Salamone et al., 2001) noch intra-Acb Mikroinfusionen mit Dopamin-Antagonisten (Calaminus und Hauber, 2007; Hauber et al., 2000; Stopper et al., 2013) die Fähigkeit große und kleine Belohnungsmengen voneinander zu unterscheiden. In Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen zeigte die Arbeit von

Saddoris und Kollegen (2014), dass eine optogenetische Stimulation der Dopamin-Terminalen im gesamten Acb belohnungshöhenbezogene Entscheidungen nicht beeinflusste. Zusammenfassend betrachtet ist die verringerte Präferenz für den riskanten Hebel bei Tieren mit einer intra-AcbC Injektion mit einem D1/D2-Antagonisten also nicht auf Störungen der Belohnungshöhendiskrimination zurück zu führen.

Vorausgegangene Studien anderer Arbeitsgruppen deuten darauf hin, dass nicht nur der AcbC (Cardinal und Howes, 2005), sondern dopaminerge Afferenzen des AcbC risikoabhängiges Entscheidungsverhalten unterstützen. In elektrophysiologischen Studien konnte eine hohe Aktivität in dopaminergen Neuronen, die auf Stimuli reagieren welche eine hohe oder sofortige Belohnung versprechen, gemessen werden. Es gab hingegen eine geringere Aktivität bei Stimuli, die eine geringe oder verspätete Belohnung signalisieren (Day et al., 2011). Die phasische Dopamin-Freisetzung im AcbC enthält demnach Informationen über den relativen Wert einer verfügbaren Antwortoption (Day et al., 2010; Sugam et al., 2012). Dies spricht dafür, dass phasische Dopamin-Signale im AcbC einen Einfluss auf die Bewertung der zur Wahl stehenden Risikooptionen haben und das risikoabhängige Entscheidungsverhalten unterstützen (Sugam et al., 2012). Mit dieser Annahme stimmen auch die Ergebnisse weiterer Arbeitsgruppen überein. Nasrallah und Kollegen (2011) haben nachgewiesen, dass eine abnorme Dopamin-Transmission, etwa als Resultat von chronischem Alkoholmissbrauch, die Präferenz für den riskanten Hebel in der konstanten Risikoaufgabe beeinträchtigt. Auch in der absteigenden Risikoaufgabe führte eine Erhöhung der Dopamin-Aktivität, ausgelöst durch systemische Verabreichung von Amphetamin, zu einer erhöhten Präferenz für den riskanten Hebel (St Onge et al., 2010). In Publikation 3 wurde ebenfalls die absteigenden Risikoaufgabe herangezogen. Dabei führte eine vorübergehende Blockade der D1/D2-Rezeptoren durch eine intra-AcbC Injektion mit einem D1/D2-Antagonisten zu einer verringerten Präferenz für den riskanten Hebel

Um den Einfluss des Erhaltens oder Ausbleibens der Futterbelohnung beim riskanten Hebel auf die unmittelbar nachfolgende Entscheidung in der absteigenden Risikoaufgabe zu untersuchen, wurde von Stopper und Floresco (2011) erstmals eine zusätzliche Analyse durchgeführt. In der angelsächsischen Literatur werden hierbei die Begriffe *win-stay* und *lose-shift* verwendet, die in meiner Arbeit mit Gewinnsensitivität und Verlustsensitivität übersetzt werden. Die Gewinnsensitivität ist hoch, wenn nach einem belohnten riskanten

Hebelndruck im darauffolgenden Durchgang häufig der riskante Hebel erneut gewählt wird. Die Verlustsensitivität ist hingegen hoch, wenn nach einem nichtbelohnten riskanten Hebelndruck beim darauffolgenden Durchgang zum sicheren Hebel gewechselt wird. In Publikation 3 betrug die Gewinnsensitivität von Tieren unter Kontrollbedingungen 85 %. Das heißt, sie wählten mit hoher Wahrscheinlichkeit den riskanten Hebel, nachdem dieser im vorherigen Durchgang zu einer Futterbelohnung geführt hatte. Die Verlustsensitivität betrug 35 - 50 %, das heißt, die Tiere wechselten in weniger als der Hälfte der Fälle zum sicheren Hebel, wenn der riskante Hebel im vorherigen Durchgang nicht zu einer Futterbelohnung geführt hatte. Bei Behandlung der Tiere mit intra-AcbC Injektionen mit einem D1/D2-Antagonisten verringerte sich die Gewinnsensitivität, wobei beinahe das Signifikanzniveau erreicht wurde. Die Verlustsensitivität veränderte sich durch die Behandlung hingegen nicht. Eine reduzierte Gewinnsensitivität bedeutet, dass die Belohnungswahrscheinlichkeit unterschätzt wird, nach einer Futterbelohnung beim riskanten Hebel im darauffolgenden Durchgang erneut eine Futterbelohnung bei diesem zu erhalten.

Interessanterweise führte sowohl eine intra-Acb-Behandlung mit einem Dopamin-Antagonisten (Stopper et al., 2013), als auch die intra-AcbC Injektionen mit einem D1/D2-Antagonisten (Publikation 3) zu einer reduzierten Präferenz für den riskanten Hebel, wengleich sich die Gewinn- und Verlustsensitivität in beiden Arbeiten unterschiedlich verhielt. Während die intra-Acb-Behandlung mit einem Dopamin-Antagonisten zu einer erhöhten Verlustsensitivität führte, zeigten meine Daten eine verringerte Gewinnsensitivität. Darüber hinaus führte eine Inaktivierung des gesamten Acb (Stopper und Floresco, 2011) ebenfalls zu einer reduzierten Präferenz für den riskanten Hebel, was in diesem Fall auf eine erhöhte Verlustsensitivität zurück zu führen war.

Demnach kann ein Eingriff in die Dopamin-Transmission des Acb die Präferenz für den riskanten Hebel in der absteigenden Risikoaufgabe reduzieren, wobei die Gewinn- und Verlustsensitivität in unterschiedlichem Maße beeinflusst werden kann. Trotz der durch diese Analysemethoden zusätzlich gewonnen Erkenntnisse, weist diese Art die Daten zu interpretieren auch bestimmte Limitationen auf. So wird zum einen nur der Einfluss des unmittelbar vorangegangenen Durchganges auf die Präferenz für den riskanten Hebel betrachtet, der Einfluss früherer getroffener Entscheidungen kann so nicht untersucht werden. Zudem wird die Beurteilung der Gewinn- und Verlustsensitivität über den

gesamten Verlauf der absteigenden Risikoaufgabe betrachtet, eine Aufspaltung dieser Analyse in die einzelnen Blöcke mit unterschiedlichen Belohnungswahrscheinlichkeiten kann mit dem vorliegenden Aufgabendesign nicht durchgeführt werden. Trotz der aufgeführten Einschränkungen kann dieses Verfahren verwendet werden um einen zusätzlichen Einblick in sich wiederholende Entscheidungsfindungen zu bekommen.

Zusammenfassend betrachtet, unterstützen die in den Publikationen 1 und 3 gewonnenen Ergebnisse die Hypothese, dass die Dopamin-Modulation des AcbC manche risikoabhängige Entscheidungen unterstützt, andere hingegen nicht. So ist das risikoabhängige Entscheidungsverhalten in Risikoaufgaben mit konstanten Bedingungen nach einer AcbC Dopamin-Depletion weiterhin intakt. Es besteht allerdings die Möglichkeit, dass die Veränderungen, die durch den Verlust dopaminerger Neurone im AcbC auftreten, sehr subtil sind und von der konstanten Risikoaufgabe nicht erfasst werden konnten. Dagegen kommt es in komplexeren Risikoaufgaben nach einer intra-AcbC Injektion mit einem D1/D2-Antagonisten zu einer durchgehend verringerten Präferenz für den riskanten Hebel. Die von mir erhobenen Befunde lassen darauf schließen, dass die Dopamin-Transmission innerhalb des AcbC nicht notwendig ist, um Änderungen der Belohnungswahrscheinlichkeit zu erfassen. Dopamin scheint viel mehr die Wahl der riskanten Handlungsoption zu unterstützen.

8.3 ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION

Um in einer sich stetig ändernden Umgebung überleben zu können, müssen sowohl Menschen als auch Tiere täglich eine Vielzahl von Entscheidungen treffen. Um eine optimale Entscheidung treffen zu können, müssen bei den verschiedenen Entscheidungsmöglichkeiten sowohl die zu erwartenden Kosten, wie beispielsweise der Arbeitsaufwand oder das damit einhergehende Risiko, als auch der Nutzen, wie zum Beispiel die Höhe eines Geldverlust oder -gewinns, berücksichtigt werden.

Bei risikoabhängigen Entscheidungen unterscheiden sich zum Beispiel die Wahrscheinlichkeiten von Belohnungen, die mit den zur Auswahl stehenden Handlungsoptionen verknüpft sind. Die meisten Menschen sind in der Lage, die bei risikoabhängigen Entscheidungen auftretenden relativen Kosten und Nutzen der zur Auswahl stehenden Optionen

zu bewerten und eine angemessene Entscheidung zu treffen. Schwierigkeiten im risikoabhängigen Entscheidungsverhalten sind jedoch charakteristisch für zahlreiche neuropsychiatrische Erkrankungen. So zeigt sich beispielsweise bei Personen mit Suchterkrankungen eine erhöhte Bereitschaft für ungeschützten Geschlechtsverkehr oder das Steuern eines Fahrzeuges unter dem Einfluss von Drogen (Lejuez et al., 2005; Pulido et al., 2011). Im Gegensatz dazu führen manche neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie Anorexie oder Schizophrenie, zu einer signifikanten Verringerung der Risikobereitschaft (Kaye et al., 2013; Reddy et al., 2014). Ein besseres Verständnis der neuralen und neurochemischen Prozesse, die dem risikoabhängigen Entscheidungsverhalten zugrunde liegen, bildet die Grundlage krankheitsbedingte Veränderungen im risikoabhängigen Entscheidungsverhalten verstehen zu können.

Während die dem aufwands- und zeitabhängigem Entscheidungsverhalten zugrunde liegenden neuralen Mechanismen und die beteiligten Neurotransmitter mittlerweile gut erforscht sind (Bailey et al., 2016), sind Schaltkreise, die risikoabhängiges Entscheidungsverhalten steuern, weniger gut untersucht. Die in den letzten Jahren durchgeführten tierexperimentellen Arbeiten weisen darauf hin, dass mesocorticolimbische Strukturen, wie der Acb und der PFC, sowie deren dopaminerge Innervation an der Steuerung des risikoabhängigen Entscheidungsverhaltens beteiligt sind (Fiorillo et al., 2003). Interaktionsstudien zeigen, dass darüber hinaus Verbindungen zwischen Gehirnarealen, wie beispielsweise von der BLA zum Acb, ebenfalls das risikoabhängige Entscheidungsverhalten regulieren (St Onge, Stopper, et al., 2012). Aus klinischen Untersuchungen geht hervor, dass bei Erkrankungen, die mit Fehlfunktionen des Dopamin-Systems einhergehen, risikoabhängiges Entscheidungsverhalten verändert ist. Dazu zählen zum Beispiel Missbrauch von Alkohol und Stimulantien, Autismus, Parkinson, Schizophrenie und klinische Depression (Bechara et al., 2001; Kobayakawa et al., 2008; Taylor Tavares et al., 2007; Zhang et al., 2015).

Es ist dennoch weitgehend unklar, wie risikoabhängiges Entscheidungsverhalten durch dopaminerge Signale im mesocorticolimbischen System vermittelt wird und wie das Zusammenspiel dieser Strukturen und Schaltkreise stattfindet. Das Ziel meiner Arbeit war es einen Überblick zu bekommen, in welchen Gehirnarealen dopaminerge Signale das risikoabhängige Entscheidungsverhalten im Tiermodell unterstützen und in welchen nicht.

8.3.1 SYSTEMISCHE VERÄNDERUNGEN DER DOPAMIN-TRANSMISSION

Eine im Rahmen meiner Arbeit eingesetzte Methode, um den Einfluss der Dopamin-Transmission auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten im Tiermodell zu untersuchen, ist die Veränderung der Dopamin-Transmission im gesamten Zentralnervensystem mittels systemischer Applikation von Pharmaka. Meine Ergebnisse aus den Publikationen 2 und 3 zeigen, dass systemische Verabreichungen von Dopamin-Agonisten wie Amphetamin und Kokain die Präferenz für den riskanten Hebel erhöhten, wohingegen systemische Behandlungen mit dem Dopamin-Antagonist Flupenthixol die Präferenz für den riskanten Hebel verringerten. Allerdings zeigten die Tiere trotz der Behandlung mit den genannten Pharmaka eine abnehmende Präferenz für den riskanten Hebel bei abnehmender Belohnungswahrscheinlichkeit. Diese Ergebnisse belegen, dass die Veränderungen der Dopamin-Konzentration zwar zu einer Änderung der Präferenz für den riskanten Hebel führten, dabei aber die Risikoerfassung nicht beeinträchtigten (Abbildung 18). Das heißt, dass Tiere mit veränderter Dopamin-Transmission weiterhin Änderungen der Belohnungswahrscheinlichkeit erkennen konnten. Allerdings änderte sich die generelle Bewertung des Risikos, wodurch die Tiere insgesamt risikopräferierender oder -aversiver wählten.

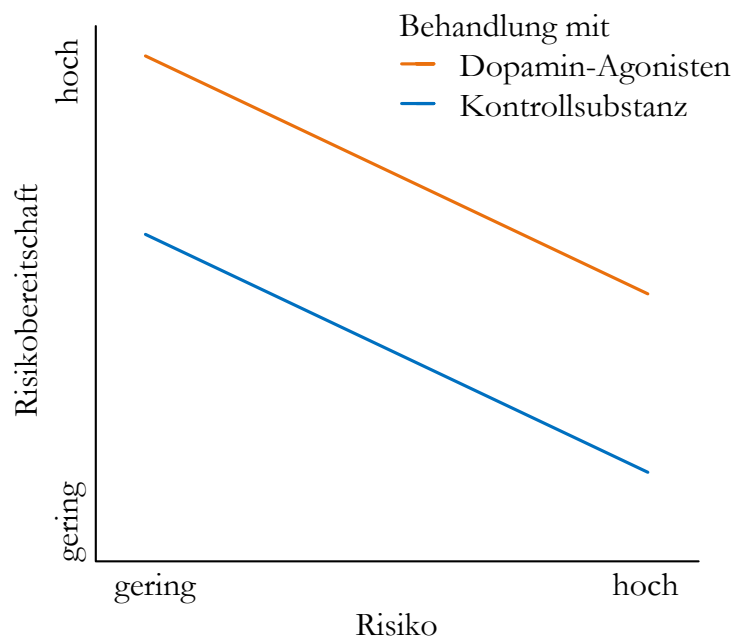


Abbildung 18: Schematische Darstellung der Auswirkungen von systemischen Veränderungen der Dopamin-Transmission. Die Behandlung der Tiere mit einem Dopamin-Agonisten (orange) führt im Vergleich zur Verabreichung einer Kontrollsubstanz (blau) zu einer höheren Präferenz für den riskanten Hebel. Bei beiden Behandlungen können die Tiere weiterhin das ansteigende Risiko erfassen, das heißt, die Risikoerfassung ist nicht beeinträchtigt.

In Übereinstimmung damit zeigten vorausgegangene Studien, dass eine systemische Applikation von Pharmaka, die eine Veränderung der Dopamin-Transmission im gesamten Zentralnervensystem bewirken, das risikoabhängige Entscheidungsverhalten verändern konnten. Systemische Behandlungen von Tieren mit Amphetamin, Kokain, Nikotin und Flupenthixol erhöhte oder verringerte die Präferenz für den riskanten Hebel in unterschiedlichen Risikoaufgaben. Wie bereits an anderer Stelle ausgeführt (Abschnitt 8.2.2), war die Art und Weise der Veränderung des risikoabhängigen Entscheidungsverhaltens dabei stark vom verwendeten Aufgabendesign abhängig. Einheitlich zu beobachten war hierbei, dass die Tiere trotz Änderungen in der Präferenz für den riskanten Hebel weiterhin auf Veränderungen der Belohnungswahrscheinlichkeit reagierten. Dies spricht ebenfalls dafür, dass die Risikoerfassung weiterhin intakt war (Mitchell et al., 2011; Simon et al., 2009; St Onge und Floresco, 2009).

Im Einklang mit diesen Befunden zeigte eine weitere tierexperimentelle Studie, dass eine abnorme Dopamin-Transmission, etwa als Resultat von chronischem Alkoholmissbrauch, zu einer erhöhten Präferenz für den riskanten Hebel führte, wobei die Belohnungswahrscheinlichkeit im Verlauf der Aufgabe weiterhin erfasst werden konnte (Nasrallah et al., 2009). Zusammengefasst weisen die aufgeführten Studien drauf hin, dass die Funktion von Dopamin bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten nicht in der Erfassung von Belohnungswahrscheinlichkeiten sondern vor allem bei der Bewertung des Risikos und dem Ausbilden einer spezifischen Präferenz liegt.

8.3.2 DOPAMIN-DEPLETIONEN

Ein weiteres Ziel meiner Arbeit war es Gehirnareale zu identifizieren, deren dopaminerge Innervationen risikoabhängiges Entscheidungsverhalten beeinflussen können. Dafür wurde in zwei wichtigen Teilstrukturen des Entscheidungsnetzwerkes, dem PFC und dem Acb, mittels eines Neurotoxins eine Depletion der dopaminergen Neurone durchgeführt. Entgegen den Erwartungen zeigten die Ergebnisse in den Publikationen 1 und 2, dass ein Verlust dopaminergener Neurone in den untersuchten Gehirnarealen (mPFC, OFC, AcbC und AcbS) das risikoabhängige Entscheidungsverhalten nicht veränderte. Demnach bewirkt ein Verlust dopaminergener Afferenzen in diesen Gehirnarealen nicht zwingend Änderungen im risikoabhängigen Entscheidungsverhalten.

Das Ergebnis war insofern unerwartet, als dass ein Verlust dopaminerger Neurone in anderen Entscheidungsaufgaben zu Verhaltensänderungen führen kann. So ist eine Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses nicht nur bei risiko-, sondern ebenfalls bei aufwands- und zeitabhängigem Entscheidungsverhalten erforderlich. Betrachtet man hier den Einfluss der Dopamin-Aktivität im AcbC, so zeigt sich, dass eine Depletion der dopaminergen Neurone bei aufwandsabhängigem Entscheidungsaufgaben das Verhalten in Richtung der wenig belohnten Option mit geringem Arbeitsaufwand verschiebt (Cousins et al., 1996; Mai et al., 2012; Salamone et al., 1994). Bei zeitabhängigem Entscheidungsverhalten hat hingegen eine Dopamin-Depletion im Acb keinen Einfluss auf das Entscheidungsverhalten (Winstanley et al., 2005). Ob eine Depletion dopaminerger Neurone in anderen Risikoaufgaben das Entscheidungsverhalten verändert, wurde bislang nicht untersucht.

Auch bei der Parkinson-Erkrankung, die mit einer Depletion von dopaminergen Neuronen im Mittelhirn und benachbarten Gebieten einhergeht, kommt es zu Veränderungen im risikoabhängigen Entscheidungsverhalten. Verschiedene Studien an Parkinson-Patienten zeigten Änderungen im risikoabhängigen Entscheidungsverhalten im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Datenlage ist dabei allerdings uneinheitlich, das heißt, dass sowohl die Medikation mit verschiedenen dopaminergen Substanzen als auch die zur Messung verwendeten Risikoaufgaben zu unterschiedlichen Ergebnissen führen (Clark und Dagher, 2014; Santangelo et al., 2013; Sharp et al., 2013). Erstaunlicherweise kam eine bildgebende Studie, die an noch unbehandelten Parkinson-Patienten kurz nach Erstdiagnose durchgeführt wurde, zu folgenden Ergebnissen: nach einer Belohnungsgabe war die neuronale Aktivität gegenüber Kontrollen in vielen Gebieten des mesocortico-limbischen Dopamin-Systems, wie zum Beispiel dem ventralen tegmentalen Areal, ventralen Striatum und OFC, verringert. Allerdings führte die verringerte neuronale Aktivität nicht zu einer nachweisbaren Änderung im risikoabhängigen Entscheidungsverhalten (van der Vegt et al., 2013). Zusammenfassend betrachtet, liefern die klinischen Untersuchungen keinen Hinweis darauf, dass die Reduktion der neuronalen Aktivität an sich Auswirkungen auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten hat.

Durch meine Arbeiten mit Depletionen von dopaminergen Neuronen konnte nicht geklärt werden, welche Rolle die Dopamin-Aktivität in einzelnen Gehirnarealen für das risiko-

abhängige Entscheidungsverhalten spielt. Die Ergebnisse liefern keinen Hinweis dafür, dass allein der Verlust dopaminerger Neurone in Teilen des PFC oder des Acb zu Änderungen im risikoabhängigen Entscheidungsverhalten führt. Bei der Einordnung der wenigen, bereits vorhandenen Erkenntnisse muss darauf geachtet werden, welche Art von Störungen oder Eingriffen in die Dopamin-Transmission in diesen Arbeiten untersucht wurden. So kann eine teilweise oder vollständige Depletion von dopaminergen Neuronen mithilfe von Neurotoxinen oder pathophysiologische Degeneration von dopaminergen Neuronen das risikoabhängige Entscheidungsverhalten anders beeinflussen als zum Beispiel eine pharmakologische, durch Applikation von Dopamin-Agonisten herbeigeführte Änderung der Dopamin-Transmission.

8.3.3 INTRAZEREBRALE APPLIKATION EINES D1/D2-ANTAGONISTEN

Eine weitere Methode, um zu erforschen ob dopaminerge Neurone in verschiedenen Gehirnbereichen risikoabhängiges Entscheidungsverhalten steuern, ist die intrazerebrale Applikation von Pharmaka. Dabei handelt es sich um Agonisten oder Antagonisten, die direkt in das zu untersuchende Gehirnbereich injiziert werden und dort für eine begrenzte Zeitdauer wirksam sind. Mittels dieser Methode wurde das risikoabhängige Entscheidungsverhalten in der von mir eingesetzten absteigenden Risikoaufgabe untersucht.

Das wichtigste Ergebnis meiner Arbeit ist hierbei, dass Tiere nach einer intra-AcbC Injektion eines D1/D2-Antagonisten eine verringerte Präferenz für den riskanten Hebel über den gesamten Verlauf der Aufgabe aufwiesen, also auch dann, wenn der riskante Hebel eine sehr hohe Belohnungswahrscheinlichkeit hatte. Eine Blockade der dopaminergen Neurone im AcbC führte hierbei zu einer Änderung der Präferenz für den riskanten Hebel, beeinträchtigt aber nicht die Risikoerfassung, da die Tiere weiterhin die absteigende Belohnungswahrscheinlichkeit erfassen konnten. Wie bereits bei der Veränderung der Dopamin-Transmission im gesamten Zentralnervensystem mittels systemischer Applikation, lassen diese neuen Ergebnisse vermuten, dass die Funktion von Dopamin vor allem in der Bewertung des Risikos und dem Ausbilden einer spezifischen Präferenz für den riskanten Hebel liegt. Dabei spielt vor allem die Dopamin-Transmission im AcbC eine bedeutende Rolle.

Die von mir durchgeführte reversible Blockade der Dopamin D1/D2-Rezeptor-Aktivität innerhalb des AcbC führte zu Veränderungen der Dopamin-Transmission. In Kürze zusammengefasst übermitteln dopaminerge Signale qualitativ verschiedene Informationen und die dopaminergen Neurone agieren dabei auf unterschiedlichen zeitlichen Ebenen. Dabei unterscheidet man zwischen schnellen phasischen Änderungen, die sich im Subsekunden- bis Sekundenbereich abspielen. Diese durch ein konkretes Ereignis ausgelösten schnellen phasischen Änderungen kodieren unter anderem den Vorhersagefehler, also die Abweichung des erwarteten vom tatsächlich eingetretenen Ergebnis. Das heißt, sie übermitteln spezifische Informationen. Des Weiteren gibt es langsame phasische Änderungen im Minuten- bis Stundenbereich. Sie unterstützen spezifische Verhaltensweisen, indem sie länger anhaltende motorische oder kognitive Prozesse ermöglichen und so beispielsweise Entscheidungsverhalten unterstützen. Zusätzlich spielt die Höhe des Dopamin-Tonus in einem Gehirnnareal eine Rolle. Dieser hat eine modulatorische Funktion und ermöglicht den optimalen Ablauf von komplexen motorischen, motivationalen und kognitiven Prozessen (Hauber, 2010; Schultz, 2007b).

Phasisches Dopamin-Signal. Die von mir beobachtete Änderung der Präferenz für den riskanten Hebel nach der Blockade der Dopamin D1/D2-Rezeptor-Aktivität im AcbC könnte auf Veränderungen der dopaminergen Signale sowohl im phasischen als auch im tonischen Bereich zurückzuführen sein. Die Auswirkungen von Manipulationen der phasischen Dopamin-Signale auf das risikoabhängige Entscheidungsverhalten untersuchten Stopper und Kollegen (Stopper, Tse, et al., 2014). Sie zeigten unter anderem, dass eine Stimulation des ventralen tegmentalaren Areals nach unbelohnten Durchgängen die Präferenz für den riskanten Hebel erhöhte und eine Stimulation der lateralen Habenula das Verhalten weg von der präferierten Option lenkte. Sie schlussfolgerten, dass phasische Dopamin-Signale eine rasche Rückmeldung darüber liefern, ob bei vorherigen Durchgängen eine Belohnung erfolgte oder nicht. Auf diese Weise sollen Dopamin-Signale dazu beitragen, dass die Präferenz für den riskanten Hebel an die aktuellen Bedingungen angepasst und optimiert werden kann.

In Bezug auf risikoabhängiges Entscheidungsverhalten ist ferner bekannt, dass die Darbietung des belohnungsvorhersagenden Stimulus mit einer Änderung der phasischen Dopamin-Freisetzung einhergeht und bis zum Erhalt der Belohnung andauert. Die Steilheit

des Anstieges korreliert dabei mit dem vorhergesagten Risiko (Fiorillo et al., 2003). Da diese risikobezogene Aktivitätsveränderung die extrazelluläre Dopamin-Konzentration nur in geringem Maße erhöht, werden nur die hoch affinen Dopamin-D2-Rezeptoren stimuliert, nicht aber die wenig affinen Dopamin-D1-Rezeptoren (Schultz, 2007a). Zusätzliche Hinweise auf eine Beteiligung der Dopamin-D2-Rezeptoren an der Steuerung des risikoabhängigen Entscheidungsverhalten liefert eine Studie von Zalocusky und Kollegen (2016). Sie zeigten, dass sowohl eine systemische als auch eine intra-Acb Injektion mit einem D2/D3-Agonisten die Präferenz für den riskanten Hebel erhöhte. Ferner fanden sie mittels optogenetischer Methoden heraus, dass die neuronale Aktivität von Dopamin-D2-rezeptortragenden Neuronen im Acb sowohl Informationen über zuvor getroffene als auch über zukünftige Entscheidungen kodiert. Interessant war hierbei vor allem, dass eine Stimulation von striatalen Dopamin-D2-rezeptortragenden Neuronen mittels optogenetischer Methoden die Präferenz für den riskanten Hebel in risikopräferierenden Tieren verringerte.

Tonisches Dopamin-Signal. Verschiedene Arbeiten weisen darauf hin, dass auch Änderungen des tonischen Dopamin-Spiegels im Acb den Grad des Risikos und darüber hinaus auch weitere Informationen wie die Präferenz für den riskanten Hebel und Belohnungshöhen kodieren (Orsini et al., 2015; St Onge, Ahn, et al., 2012). Dabei beeinflusst aber weniger die tatsächliche Höhe des tonischen Dopamin-Spiegels sondern vielmehr langsame Änderungen dieses Spiegels das risikoabhängige Entscheidungsverhalten. So wurde beispielsweise ein erhöhter tonischer Dopamin-Spiegel im Acb gemessen, wenn Tiere zwischen einer riskanten und einer sicheren Option wählen mussten, im Vergleich zu Tieren, die keine Auswahl hatten. Der sich langsam ändernde tonische Dopamin-Spiegel bildet dabei den Langzeitwert der bislang getroffenen Entscheidungen ab, auf den eine einzelne Entscheidung nur einen begrenzten Einfluss hat (Orsini et al., 2015). Zudem ermöglicht die tonische Dopamin-Aktivität sowohl das Ausführen bestimmter Handlungen (Schultz, 2007a) als auch die Integration von Informationen aus Arealen wie dem mPFC, dem OFC und der BLA, welche ebenfalls am risikoabhängigen Entscheidungsverhalten beteiligt sind (Ghods-Sharifi et al., 2009; Mobini et al., 2002; St Onge et al., 2010).

Die vorgestellten Befunde sprechen dafür, dass die im Rahmen meiner Arbeit durchgeführte Blockade der Dopamin D1/D2-Rezeptor-Aktivität im AcbC die dopaminergen Signale sowohl im phasischen als auch im tonischen Bereich beeinflusste.

8.4 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Keines der hier untersuchten Gehirnareale hat eine genau definierte Rolle in risikoabhängigen Entscheidungsprozessen, sondern die Steuerung des Entscheidungsverhaltens beruht auf einem komplexen Zusammenspiel mehrerer Gehirnareale (Bailey et al., 2016). Zusätzlich sind verschiedene kognitive, emotionale, motivationale, sensorische und motorische Prozesse beteiligt, um bei komplexen Fragestellungen eine effiziente Entscheidung zu treffen (Orsini et al., 2015). Auf Grund dessen kann eine Funktionsanalyse einzelner Gehirnareale, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, nur ein unvollständiges Bild der neuralen Grundlagen von risikoabhängigem Entscheidungsverhalten liefern und zunächst nur erste Hinweise über eine Beteiligung der untersuchten Gehirnareale geben.

Unter Berücksichtigung der Forschungsarbeiten am Tiermodell der letzten Jahre, bildet sich ein Schaltkreis zur Steuerung von risikoabhängigem Entscheidungsverhalten heraus. Eine Zusammenfassung des aktuellen Forschungsstandes erfolgt in den nachfolgenden Abschnitten und ist in Abbildung 19 schematisch dargestellt. Wichtige Strukturen innerhalb des Schaltkreises zur Steuerung von risikoabhängigem Entscheidungsverhalten sind vor allem die BLA, der Acb und Bereiche des PFC. Die Arbeitsgruppe von Floresco zeigte, dass eine intra-BLA Injektion mit einem GABA-Agonisten zu einer verringerten Präferenz für den riskanten Hebel führt (Ghods-Sharifi et al., 2009). Eine verringerte Präferenz für den riskanten Hebel war auch das Ergebnis einer weiteren Studie, in der mittels optogenetischer Methoden die Aktivität der BLA während der Entscheidungsphase einer Risikoaufgabe inaktiviert wurde (Orsini et al., 2017). Auch eine Inaktivierung des Acb führte zu einer verringerten Präferenz für den riskanten Hebel (Stopper und Floresco, 2011). Eine Diskonnektion zwischen der BLA und dem Acb führte ebenfalls zu einer verringerten Präferenz für den riskanten Hebel (St Onge, Stopper, et al., 2012). Daher ist anzunehmen, dass die beiden Strukturen gemeinsam agieren und das risikoabhängige Entscheidungsverhalten in Richtung der riskanten und hochbelohnten Option lenken (Orsini et al., 2015).

Im Gegensatz dazu mildert der mediale Teil des OFC den Einfluss der riskanten hohen Belohnung auf nachfolgende Entscheidungen. So kommt es nach einer Inaktivierung des medialen OFC zu einer erhöhten Präferenz für den riskanten Hebel (Stopper, Green, et al.,

2014). Der Einfluss des prälimbischen Areals innerhalb des PFC bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten ist stark vom genauen Testprotokoll abhängig. Je nachdem ob es im Verlauf der Risikoaufgabe zu einer Abnahme oder einem Anstieg der Belohnungswahrscheinlichkeit für das Erhalten der riskanten Futterbelohnung kommt, bewirkt eine Inaktivierung dieses Areals eine erhöhte oder verringerte Präferenz für den riskanten Hebel (St Onge et al., 2010). Diese Funktion des PFC wird über absteigende Projektionen zur BLA vermittelt, da eine Diskonnektion dieser Verbindung das risikoabhängige Entscheidungsverhalten auf ähnliche Weise beeinträchtigt, wie eine Inaktivierung des mPFC (St Onge, Stopper, et al., 2012). Die prälimbische Region des PFC spielt also eine dem Entscheidungsverhalten übergeordnete Rolle.

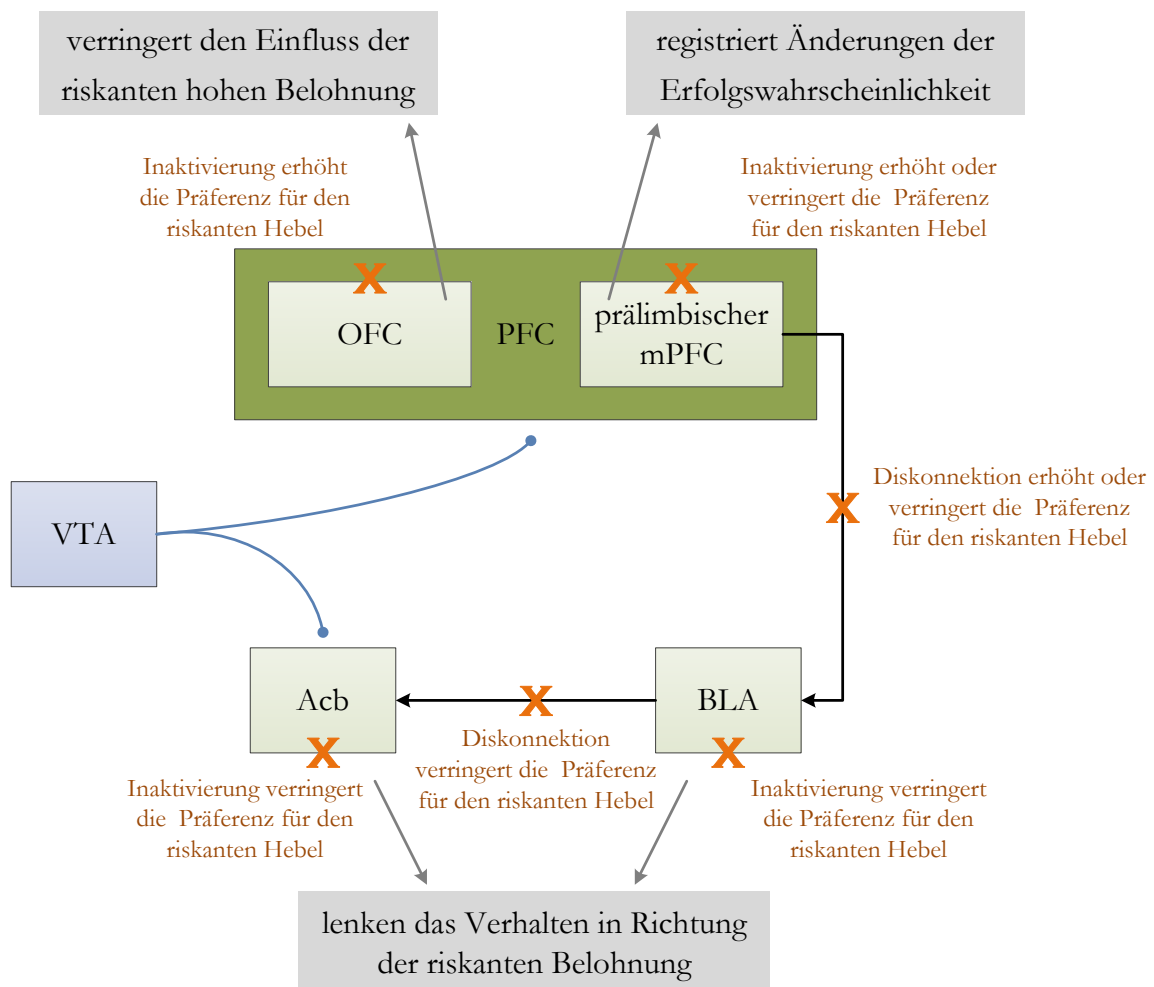


Abbildung 19: Schaltkreis zur Steuerung des risikoabhängigen Entscheidungsverhaltens. Dargestellt sind die durch Inaktivierungen und Diskonnektionen ausgelösten Auswirkungen auf die Präferenz für den riskanten Hebel (orange) sowie die mutmaßliche Rolle der verschiedenen Gehirnbereiche bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten (grau). Sowohl der OFC als auch der Acb erhalten dopaminerge Innervationen (blau) aus der VTA. Abkürzungen: Acb, Nucleus Accumbens; BLA, basolaterale Amygdala; mPFC, medialer Präfrontalcortex; OFC, orbitofrontaler Cortex; VTA, ventrales tegmentales Areal. Abbildung modifiziert nach Orsini et al., 2015.

Zusammenfassend betrachtet lenken in diesem Schaltkreis die BLA und der Acb das risikoabhängige Entscheidungsverhalten in Richtung der riskanten Option, wohingegen der PFC Änderungen der Belohnungswahrscheinlichkeit erfasst und das Entscheidungsverhalten entsprechend angepasst (Orsini et al., 2015). Diese am risikoabhängigen Entscheidungsverhalten beteiligten Gehirnareale erhalten dopaminerge Projektionen vom ventralen tegmentalen Areal. Meine und eine Vielzahl weiterer Arbeiten am Tiermodell belegen, dass systemische Veränderungen der Dopamin-Konzentration das risikoabhängige Entscheidungsverhalten verändern können (Mitchell et al., 2011; St Onge et al., 2010; Zeeb et al., 2009).

Neben meinen Ergebnissen weisen auch zahlreiche pharmakologische Arbeiten dem Neurotransmitter Dopamin eine zentrale Rolle beim Ausbilden einer spezifischen Präferenz für den riskanten Hebel zu (St Onge et al., 2011; St Onge et al., 2010; Stopper et al., 2013). Im Rahmen meiner Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Blockade der dopaminergen Neurone im Acb zu einer generell verringerten Präferenz für den riskanten Hebel führte, die Kosten-Nutzen-Kalkulation dabei aber nicht grundlegend gestört ist. Vielmehr informiert die Dopamin-Aktivität im AcbC in intakten Tieren vor allem über das generelle Kosten-Nutzen-Verhältnis der zur Auswahl stehenden Optionen. Eine Behandlung mit Dopamin-Agonisten und -Antagonisten führte dabei zu einer Verschiebung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses und veränderte die Präferenz für den riskanten Hebel. Es ist allerdings weiterhin unklar, welche Signalübertragungsprozesse und Rezeptoraktivierungen bei der Steuerung des risikoabhängigen Entscheidungsverhaltens stattfinden. Für ein genaues Verständnis dieser Prozesse sind weitergehende Forschungen nötig.

Das risikoabhängige Entscheidungsverhalten zeigt sich nicht nur im Tiermodell unter Laborbedingungen, vielmehr treffen sowohl Tiere als auch Menschen tagtäglich zahlreiche Entscheidungen, die oftmals eine Risikokomponente beinhalten. Eines der zentralen Anliegen der zahlreichen Untersuchungen zum risikoabhängigen Entscheidungsverhalten ist vor allem die Übertragung der im Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse auf das menschliche Verhalten.

Das klinische Interesse am Verständnis dieser Mechanismen ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da zahlreiche neuropsychiatrische Erkrankungen zu Veränderungen des risikoabhängigen Entscheidungsverhaltens führen (Paulus, 2007). Ein häufig verwendetes

Beispiel ist in diesem Zusammenhang die Parkinson-Erkrankung, bei der eine Störung der Dopamin-Regulation vorliegt, die zu verschiedenen Problemen bei Entscheidungsverhalten führt (Dagher und Robbins, 2009). So kann bei Parkinson-Patienten, die mit Dopamin-Agonisten therapiert werden, eine Störung der Impulskontrolle auftreten (Cools et al., 2003; Gallagher et al., 2007) und zum Auftreten von Spielsucht führen (Pirritano et al., 2014). Darüber hinaus wurden bei Patienten mit Drogenmissbrauch Beeinträchtigungen im risikoabhängigen Entscheidungsverhalten beobachtet (Rogers, 2011). Bei der Einordnung der erhobenen klinischen Studien ergibt sich allerdings die Schwierigkeit, dass je nach neuropsychiatrischer Erkrankung unterschiedliche Testaufgaben zur Erfassung der Risikobereitschaft verwendet wurden. Um ein tiefergehendes Verständnis der den Erkrankungen zugrunde liegenden Mechanismen zu bekommen, ist die Verwendung einer oder mehrerer einheitlicher Verhaltensaufgaben von zentraler Bedeutung (Paulus, 2007). Nichtsdestotrotz sprechen auch die am Menschen gesammelten Ergebnisse dafür, dass die Dopamin-Aktivität das Entscheidungsverhalten beeinflusst (Rogers, 2011).

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Abela AR, Chudasama Y (2013) Dissociable contributions of the ventral hippocampus and orbitofrontal cortex to decision-making with a delayed or uncertain outcome. *Eur J Neurosci* 37:640-647.
- Ahlenius S, Hillegaart V, Thorell G, Magnusson O, Fowler CJ (1987) Suppression of exploratory locomotor activity and increase in dopamine turnover following the local application of cis-flupenthixol into limbic projection areas of the rat striatum. *Brain Res* 402:131-138.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9:357-381.
- Baeg EH, Kim YB, Jang J, Kim HT, Mook-Jung I, Jung MW (2001) Fast spiking and regular spiking neural correlates of fear conditioning in the medial prefrontal cortex of the rat. *Cereb Cortex* 11:441-451.
- Bailey MR, Simpson EH, Balsam PD (2016) Neural substrates underlying effort, time, and risk-based decision making in motivated behavior. *Neurobiol Learn Mem* 133:233-256.
- Balleine B, Killcross S (1994) Effects of ibotenic acid lesions of the nucleus accumbens on instrumental action. *Behav Brain Res* 65:181-193.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso M (2016) *Neuroscience - exploring the brain*, 4th Edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- Bechara A (2004) The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn* 55:30-40.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7-15.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP (1999) Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 19:5473-5481.
- Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, Nathan PE (2001) Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 39:376-389.
- Berridge KC (2007) The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology* 191:391-431.
- Berridge KC (2012) From prediction error to incentive salience: mesolimbic computation of reward motivation. *Eur J Neurosci* 35:1124-1143.
- Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 28:309-369.
- Berridge KC, Venier IL, Robinson TE (1989) Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behav Neurosci* 103:36-45.
- Bertler A, Rosengren E (1959) Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. *Experientia* 15:10-11.
- Bjorklund A, Dunnett SB (2007) Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 30:194-202.
- Blandini F, Levandis G, Bazzini E, Nappi G, Armentero MT (2007) Time-course of nigrostriatal damage, basal ganglia metabolic changes and behavioural alterations following intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine in the rat: new clues from an old model. *Eur J Neurosci* 25:397-405.

- Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou M, Benabid AL, Sadoul R, Verna JM (2001) Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology* 65:135-172.
- Böhmer G (2010) *Neuroökonomie (Neuroeconomics): neuronale Mechanismen ökonomischer Entscheidungen*. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität.
- Bohn I, Gierler C, Hauber W (2003) NMDA receptors in the rat orbital prefrontal cortex are involved in guidance of instrumental behaviour under reversal conditions. *Cereb Cortex* 13:968-976.
- Broca P (1878) Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: le grande lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Rev D'Anthropol* 1:385–498.
- Bubser M (1994) 6-Hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex of rats do not affect dopamine metabolism in the basal ganglia at short and long postsurgical intervals. *Neurochem Res* 19:421-425.
- Calaminus C, Hauber W (2007) Intact discrimination reversal learning but slowed responding to reward-predictive cues after dopamine D1 and D2 receptor blockade in the nucleus accumbens of rats. *Psychopharmacology* 191:551-566.
- Calaminus C, Hauber W (2008) Guidance of instrumental behavior under reversal conditions requires dopamine D1 and D2 receptor activation in the orbitofrontal cortex. *Neuroscience* 154:1195-1204.
- Cannon CM, Palmiter RD (2003) Reward without dopamine. *J Neurosci* 23:10827-10831.
- Cardinal RN, Cheung TH (2005) Nucleus accumbens core lesions retard instrumental learning and performance with delayed reinforcement in the rat. *BMC Neurosci* 6:9.
- Cardinal RN, Howes NJ (2005) Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neurosci* 6:37.
- Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ (2002) Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 26:321-352.
- Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt BJ (2001) Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 292:2499-2501.
- Carlson NR (2013) *Physiology of behavior*, 11th Edition. Boston: Pearson Education, Inc.
- Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T (1957) 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 180:1200.
- Caster JM, Walker QD, Kuhn CM (2005) Enhanced behavioral response to repeated-dose cocaine in adolescent rats. *Psychopharmacology* 183:218-225.
- Clark CA, Dagher A (2014) The role of dopamine in risk taking: a specific look at Parkinson's disease and gambling. *Front Behav Neurosci* 8:196.
- Cocker PJ, Dinelle K, Kornelson R, Sossi V, Winstanley CA (2012) Irrational choice under uncertainty correlates with lower striatal D(2/3) receptor binding in rats. *J Neurosci* 32:15450-15457.
- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW (2003) L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41:1431-1441.
- Cousins MS, Atherton A, Turner L, Salamone JD (1996) Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behav Brain Res* 74:189-197.

- Dagher A, Robbins TW (2009) Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron* 61:502-510.
- Dahlstroem A, Fuxe K (1965) Evidence for the Existence of Monoamine Neurons in the Central Nervous System. *Acta Physiol Scand Suppl* 247:241-236.
- Dalley JW, Laane K, Pena Y, Theobald DE, Everitt BJ, Robbins TW (2005) Attentional and motivational deficits in rats withdrawn from intravenous self-administration of cocaine or heroin. *Psychopharmacology* 182:579-587.
- Dalton GL, Phillips AG, Floresco SB (2014) Preferential involvement by nucleus accumbens shell in mediating probabilistic learning and reversal shifts. *J Neurosci* 34:4618-4626.
- Day JJ, Jones JL, Carelli RM (2011) Nucleus accumbens neurons encode predicted and ongoing reward costs in rats. *Eur J Neurosci* 33:308-321.
- Day JJ, Jones JL, Wightman RM, Carelli RM (2010) Phasic nucleus accumbens dopamine release encodes effort- and delay-related costs. *Biol Psychiatry* 68:306-309.
- de la Fuente-Fernandez R, Phillips AG, Zamburlini M, Sossi V, Calne DB, Ruth TJ, Stoessl AJ (2002) Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behav Brain Res* 136:359-363.
- Di Chiara G, Imperato A (1988) Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:5274-5278.
- Dickinson A, Balleine B (1994) Motivational Control of Goal-Directed Action. *Anim Learn Behav* 22:1-18.
- Domjan M (2015) *The principles of learning and behavior*, 7th Edition. Stamford, CT: Cengage Learning.
- Edelmann W (1996) *Lernpsychologie*, 5. Auflage. Weinheim: Beltz PVU.
- Ehringer H, Hornykiewicz O (1960) Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr* 38:1236-1239.
- Endepols H, Sommer S, Backes H, Wiedermann D, Graf R, Hauber W (2010) Effort-based decision making in the rat: an [18F]fluorodeoxyglucose micro positron emission tomography study. *J Neurosci* 30:9708-9714.
- Ernst M, Paulus MP (2005) Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biol Psychiatry* 58:597-604.
- Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL (2012) The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron* 76:1057-1070.
- Evenden JL, Robbins TW (1983a) Dissociable effects of d-amphetamine, chlordiazepoxide and alpha-flupenthixol on choice and rate measures of reinforcement in the rat. *Psychopharmacology* 79:180-186.
- Evenden JL, Robbins TW (1983b) Increased response switching, perseveration and perseverative switching following d-amphetamine in the rat. *Psychopharmacology* 80:67-73.
- Everitt BJ, Dickinson A, Robbins TW (2001) The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Res Brain Res Rev* 36:129-138.
- Everitt BJ, Robbins TW (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 8:1481-1489.
- Feja M, Hayn L, Koch M (2014) Nucleus accumbens core and shell inactivation differentially affects impulsive behaviours in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 54:31-42.

- Fellows LK, Farah MJ (2005) Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cereb Cortex* 15:58-63.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003) Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299:1898-1902.
- FitzGerald TH, Seymour B, Dolan RJ (2009) The role of human orbitofrontal cortex in value comparison for incommensurable objects. *J Neurosci* 29:8388-8395.
- Floresco SB, Ghods-Sharifi S (2007) Amygdala-prefrontal cortical circuitry regulates effort-based decision making. *Cereb Cortex* 17:251-260.
- Floresco SB, St Onge JR, Ghods-Sharifi S, Winstanley CA (2008) Cortico-limbic-striatal circuits subserving different forms of cost-benefit decision making. *Cogn Affect Behav Neurosci* 8:375-389.
- Floresco SB, Tse MT, Ghods-Sharifi S (2008) Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology* 33:1966-1979.
- Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A (2007) Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 22:1757-1763.
- Ghods-Sharifi S, Floresco SB (2010) Differential effects on effort discounting induced by inactivations of the nucleus accumbens core or shell. *Behav Neurosci* 124:179-191.
- Ghods-Sharifi S, St Onge JR, Floresco SB (2009) Fundamental contribution by the basolateral amygdala to different forms of decision making. *J Neurosci* 29:5251-5259.
- Gierler C, Bohn I, Hauber W (2003) The rat nucleus accumbens is involved in guiding of instrumental responses by stimuli predicting reward magnitude. *Eur J Neurosci* 18:1993-1996.
- Gierler C, Bohn I, Hauber W (2004) Transient inactivation of the rat nucleus accumbens does not impair guidance of instrumental behaviour by stimuli predicting reward magnitude. *Behav Pharmacol* 15:55-63.
- Glimcher PW, Camerer CF, Fehr E, Poldrack RA (2009) *Neuroeconomics: decision making and the brain*. London: Academic Press.
- Granon S, Passeti F, Thomas KL, Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW (2000) Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 20:1208-1215.
- Groenewegen HJ, Trimble M (2007) The ventral striatum as an interface between the limbic and motor systems. *CNS Spectr* 12:887-892.
- Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV, Voorn P (1999) Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann N Y Acad Sci* 877:49-63.
- Hanser H, Hrsg. (2005) *Lexikon der Neurowissenschaft*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Hauber W (2010) Dopamine release in the prefrontal cortex and striatum: temporal and behavioural aspects. *Pharmacopsychiatry* 43 Suppl 1:S32-41.
- Hauber W, Bohn I, Gierler C (2000) NMDA, but not dopamine D(2), receptors in the rat nucleus accumbens are involved in guidance of instrumental behavior by stimuli predicting reward magnitude. *J Neurosci* 20:6282-6288.
- Heimer L, Alheid GF, de Olmos JS, Groenewegen HJ, Haber SN, Harlan RE, Zahm DS (1997) The accumbens: beyond the core-shell dichotomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9:354-381.

- Heinz A (2000) Das dopaminerge Verstärkersystem - Funktion, Interaktion mit anderen Neurotransmittersystemen und psychopathologischen Korrelate. Darmstadt: Steinkopff.
- Herrnstein RJ (1961) Relative and absolute strength of response as a function of frequency of reinforcement. *J Exp Anal Behav* 4:267-272.
- Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD (2005) Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature* 438:854-857.
- Ishii H, Ohara S, Tobler PN, Tsutsui K, Iijima T (2012) Inactivating anterior insular cortex reduces risk taking. *J Neurosci* 32:16031-16039.
- Ishii H, Ohara S, Tobler PN, Tsutsui K, Iijima T (2015) Dopaminergic and serotonergic modulation of anterior insular and orbitofrontal cortex function in risky decision making. *Neurosci Res* 92:53-61.
- Ito R, Hayden A (2011) Opposing roles of nucleus accumbens core and shell dopamine in the modulation of limbic information processing. *J Neurosci* 31:6001-6007.
- Jentsch JD, Woods JA, Groman SM, Seu E (2010) Behavioral characteristics and neural mechanisms mediating performance in a rodent version of the Balloon Analog Risk Task. *Neuropsychopharmacology* 35:1797-1806.
- Kacelnik A, Bateson M (1997) Risk-sensitivity: crossroads for theories of decision-making. *Trends Cogn Sci* 1:304-309.
- Kahneman D, Snell J (1990) Predicting Utility. In: Hogarth RM (ed.) *Insights in decision making*. Chicago: University of Chicago Press.
- Kahneman D, Tversky A (1979) Prospect theory: an analysis of decision under risk. *Econometrica* 47: 263-291.
- Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, Simmons AN, Bischoff-Grethe A (2013) Nothing tastes as good as skinny feels: the neurobiology of anorexia nervosa. *Trends Neurosci* 36:110-120.
- Knutson B, Peterson R (2005) Neurally reconstructing expected utility. In: *Games and economic behavior*. 52: 305–315.
- Knutson B, Taylor J, Kaufman M, Peterson R, Glover G (2005) Distributed neural representation of expected value. *J Neurosci* 25:4806-4812.
- Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, Kawamura M (2008) Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. *Mov Disord* 23:547-552.
- Koch M, Bubser M (1994) Deficient sensorimotor gating after 6-hydroxydopamine lesion of the rat medial prefrontal cortex is reversed by haloperidol. *Eur J Neurosci* 6:1837-1845.
- Köster K: Manipulation im Dienst der Politik. In: *Nürtinger Zeitung*, 10. Oktober 2017, Seite 5.
- Kuhnen CM, Knutson B (2005) The neural basis of financial risk taking. *Neuron* 47:763-770.
- Lassen JB, Petersen E, Kjellberg B, Olsson SO (1975) Comparative studies of a new 5HT-uptake inhibitor and some tricyclic thymoleptics. *Eur J Pharmacol* 32:108-115.
- Laverty R, Taylor KM (1970) Effects of intraventricular 2,4,5-trihydroxyphenylethylamine (6-hydroxydopamine) on rat behaviour and brain catecholamine metabolism. *Br J Pharmacol* 40:836-846.
- Lee D (2005) Neuroeconomics: making risky choices in the brain. *Nat Neurosci* 8:1129-1130.

- Lejuez CW, Bornovalova MA, Daughters SB, Curtin JJ (2005) Differences in impulsivity and sexual risk behavior among inner-city crack/cocaine users and heroin users. *Drug Alcohol Depend* 77:169-175.
- Lex B, Hauber W (2010a) The role of dopamine in the prelimbic cortex and the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Cereb Cortex* 20:873-883.
- Lex B, Hauber W (2010b) The role of nucleus accumbens dopamine in outcome encoding in instrumental and Pavlovian conditioning. *Neurobiol Learn Mem* 93:283-290.
- MacLean PD (1949) Psychosomatic disease and the visceral brain: recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med* 11:338-353.
- Mahler SV, Smith KS, Berridge KC (2007) Endocannabinoid hedonic hotspot for sensory pleasure: anandamide in nucleus accumbens shell enhances 'liking' of a sweet reward. *Neuropsychopharmacology* 32:2267-2278.
- Mai B, Hauber W (2012) Intact risk-based decision making in rats with prefrontal or accumbens dopamine depletion. *Cogn Affect Behav Neurosci* 12:719-729.
- Mai B, Hauber W (2015) Orbitofrontal or accumbens dopamine depletion does not affect risk-based decision making in rats. *Cogn Affect Behav Neurosci* 15:507-522.
- Mai B, Sommer S, Hauber W (2012) Motivational states influence effort-based decision making in rats: the role of dopamine in the nucleus accumbens. *Cogn Affect Behav Neurosci* 12:74-84.
- Mai B, Sommer S, Hauber W (2015) Dopamine D1/D2 Receptor Activity in the Nucleus Accumbens Core But Not in the Nucleus Accumbens Shell and Orbitofrontal Cortex Modulates Risk-Based Decision Making. *Int J Neuropsychopharmacol* 18:pyv043.
- Marsden CA (2006) Dopamine: the rewarding years. *Br J Pharmacol* 147 Suppl 1:S136-144.
- Martin-Iverson MT, Wilkie D, Fibiger HC (1987) Effects of haloperidol and d-amphetamine on perceived quantity of food and tones. *Psychopharmacology* 93:374-381.
- McFarland D (1999) *Biologie des Verhaltens*, 2. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Miller EK (2000) The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci* 1:59-65.
- Mitchell MR, Vokes CM, Blankenship AL, Simon NW, Setlow B (2011) Effects of acute administration of nicotine, amphetamine, diazepam, morphine, and ethanol on risky decision-making in rats. *Psychopharmacology* 218:703-712.
- Mobini S, Body S, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E, Deakin JF, Anderson IM (2002) Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 160:290-298.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in neurobiology* 14:69-97.
- Montagu KA (1957) Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. *Nature* 180:244-245.
- Morrow BA, Elsworth JD, Rasmusson AM, Roth RH (1999) The role of mesoprefrontal dopamine neurons in the acquisition and expression of conditioned fear in the rat. *Neuroscience* 92:553-564.
- Moscarello JM, Ben-Shahar O, Ettenberg A (2010) External incentives and internal states guide goal-directed behavior via the differential recruitment of the nucleus accumbens and the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 170:468-477.

- Murphy ER, Robinson ES, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW (2008) Contrasting effects of selective lesions of nucleus accumbens core or shell on inhibitory control and amphetamine-induced impulsive behaviour. *Eur J Neurosci* 28:353-363.
- Nasrallah NA, Clark JJ, Collins AL, Akers CA, Phillips PE, Bernstein IL (2011) Risk preference following adolescent alcohol use is associated with corrupted encoding of costs but not rewards by mesolimbic dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:5466-5471.
- Nasrallah NA, Yang TW, Bernstein IL (2009) Long-term risk preference and suboptimal decision making following adolescent alcohol use. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:17600-17604.
- Orsini CA, Hernandez CM, Singhal S, Kelly KB, Frazier CJ, Bizon JL, Setlow B (2017) Optogenetic Inhibition Reveals Distinct Roles for Basolateral Amygdala Activity at Discrete Time Points during Risky Decision Making. *J Neurosci* 37:11537-11548.
- Orsini CA, Moorman DE, Young JW, Setlow B, Floresco SB (2015) Neural mechanisms regulating different forms of risk-related decision-making: Insights from animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 58:147-167.
- Otchy TM, Wolff SB, Rhee JY, Pehlevan C, Kawai R, Kempf A, . . . Olveczky BP (2015) Acute off-target effects of neural circuit manipulations. *Nature* 528:358-363.
- Pais-Vieira M, Lima D, Galhardo V (2007) Orbitofrontal cortex lesions disrupt risk assessment in a novel serial decision-making task for rats. *Neuroscience* 145:225-231.
- Parkinson JA, Dalley JW, Cardinal RN, Bamford A, Fehnert B, Lachenal G, . . . Everitt BJ (2002) Nucleus accumbens dopamine depletion impairs both acquisition and performance of appetitive Pavlovian approach behaviour: implications for mesoaccumbens dopamine function. *Behav Brain Res* 137:149-163.
- Paulus MP (2007) Decision-making dysfunctions in psychiatry--altered homeostatic processing? *Science* 318:602-606.
- Paxinos G, Watson C (1998) *The rat brain in stereotaxic coordinates* (4th ed.), 4th. San Diego: Academic Press.
- Pecina S, Cagniard B, Berridge KC, Aldridge JW, Zhuang X (2003) Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking" for sweet rewards. *J Neurosci* 23:9395-9402.
- Phelps EA, LeDoux JE (2005) Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 48:175-187.
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003) Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54:504-514.
- Pierce RC, Kalivas PW (1997) A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Brain Res Rev* 25:192-216.
- Pirritano D, Plastino M, Bosco D, Gallelli L, Siniscalchi A, De Sarro G (2014) Gambling disorder during dopamine replacement treatment in Parkinson's disease: a comprehensive review. *Biomed Res Int* 2014:728038.
- Plassmann H (2011) Neuronale Korrelate von nutzenbasierten Entscheidungen. In: Reimann M, Weber B (Hrsg.) *Neuroökonomie*. Wiesbaden: Gabler Verlag.
- Poncelet M, Chermat R, Soubrie P, Simon P (1983) The progressive ratio schedule as a model for studying the psychomotor stimulant activity of drugs in the rat. *Psychopharmacology* 80:184-189.

- Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G (1995) Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:12304-12308.
- Pothuizen HH, Jongen-Relo AL, Feldon J, Yee BK (2005) Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive-choice behaviour and salience learning in rats. *Eur J Neurosci* 22:2605-2616.
- Pratt WE, Mizumori SJ (2001) Neurons in rat medial prefrontal cortex show anticipatory rate changes to predictable differential rewards in a spatial memory task. *Behav Brain Res* 123:165-183.
- Preuschoff K, Bossaerts P, Quartz SR (2006) Neural differentiation of expected reward and risk in human subcortical structures. *Neuron* 51:381-390.
- Pulido J, Barrio G, Lardelli P, Bravo MJ, Regidor E, de la Fuente L (2011) Association between cannabis and cocaine use, traffic injuries and use of protective devices. *Eur J Public Health* 21:753-755.
- Pycock CJ, Carter CJ, Kerwin RW (1980) Effect of 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex on neurotransmitter systems in subcortical sites in the rat. *J Neurochem* 34:91-99.
- Reddy LF, Lee J, Davis MC, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, Green MF (2014) Impulsivity and risk taking in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 39:456-463.
- Reimann M, Weber B, Hrsg. (2011) *Neuroökonomie*, 1. Auflage. Wiesbaden: Gabler Verlag.
- Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S (2004) The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 306:443-447.
- Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 6:228-236.
- Robinson MJ, Fischer AM, Ahuja A, Lesser EN, Maniates H (2016) Roles of "Wanting" and "Liking" in Motivating Behavior: Gambling, Food, and Drug Addictions. *Curr Top Behav Neurosci* 27:105-136.
- Robinson S, Sandstrom SM, Denenberg VH, Palmiter RD (2005) Distinguishing whether dopamine regulates liking, wanting, and/or learning about rewards. *Behav Neurosci* 119:5-15.
- Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18:247-291.
- Rogers RD (2011) The roles of dopamine and serotonin in decision making: evidence from pharmacological experiments in humans. *Neuropsychopharmacology* 36:114-132.
- Rolls ET (2000) The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex* 10:284-294.
- Rösler F (2011) *Psychophysiologie der Kognition*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Rudebeck PH, Walton ME, Smyth AN, Bannerman DM, Rushworth MF (2006) Separate neural pathways process different decision costs. *Nat Neurosci* 9:1161-1168.
- Rushworth MF, Noonan MP, Boorman ED, Walton ME, Behrens TE (2011) Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron* 70:1054-1069.
- Saddoris MP, Sugam JA, Stuber GD, Witten IB, Deisseroth K, Carelli RM (2014) Mesolimbic Dopamine Dynamically Tracks, and Is Causally Linked to, Discrete Aspects of Value-Based Decision Making. *Biol Psychiatry*.

- Salamone JD, Cousins MS, Bucher S (1994) Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behav Brain Res* 65:221-229.
- Salamone JD, Wisniecki A, Carlson BB, Correa M (2001) Nucleus accumbens dopamine depletions make animals highly sensitive to high fixed ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience* 105:863-870.
- Santangelo G, Barone P, Trojano L, Vitale C (2013) Pathological gambling in Parkinson's disease. A comprehensive review. *Parkinsonism Relat Disord* 19:645-653.
- Saunders BT, Robinson TE (2012) The role of dopamine in the accumbens core in the expression of Pavlovian-conditioned responses. *Eur J Neurosci* 36:2521-2532.
- Schultz W (1997) Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 7:191-197.
- Schultz W (2002) Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36:241-263.
- Schultz W (2007a) Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci* 30:203-210.
- Schultz W (2007b) Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci* 30:259-288.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275:1593-1599.
- Schweimer J, Hauber W (2005) Involvement of the rat anterior cingulate cortex in control of instrumental responses guided by reward expectancy. *Learn Mem* 12:334-342.
- Schweimer J, Saft S, Hauber W (2005) Involvement of catecholamine neurotransmission in the rat anterior cingulate in effort-related decision making. *Behav Neurosci* 119:1687-1692.
- Sharp ME, Viswanathan J, McKeown MJ, Appel-Cresswell S, Stoessl AJ, Barton JJ (2013) Decisions under risk in Parkinson's disease: preserved evaluation of probability and magnitude. *Neuropsychologia* 51:2679-2689.
- Shepperd JA, McNulty JK (2002) The affective consequences of expected and unexpected outcomes. *Psychol Sci* 13:85-88.
- Shiflett MW, Balleine BW (2010) At the limbic-motor interface: disconnection of basolateral amygdala from nucleus accumbens core and shell reveals dissociable components of incentive motivation. *Eur J Neurosci* 32:1735-1743.
- Shimp KG, Mitchell MR, Beas BS, Bizon JL, Setlow B (2015) Affective and cognitive mechanisms of risky decision making. *Neurobiol Learn Mem* 117:60-70.
- Sienkiewicz-Jarosz H, Scinska A, Kuran W, Ryglewicz D, Rogowski A, Wrobel E, . . . Bienkowski P (2005) Taste responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:40-46.
- Simon NW, Gilbert RJ, Mayse JD, Bizon JL, Setlow B (2009) Balancing risk and reward: a rat model of risky decision making. *Neuropsychopharmacology* 34:2208-2217.
- Simon NW, Mendez IA, Setlow B (2007) Cocaine exposure causes long-term increases in impulsive choice. *Behav Neurosci* 121:543-549.
- Skinner BF (1938) *The behavior of organisms: an experimental analysis*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Smith AP, Hofford RS, Zentall TR, Beckmann JS (2018) The role of 'jackpot' stimuli in maladaptive decision-making: dissociable effects of D1/D2 receptor agonists and antagonists. *Psychopharmacology* 235:1427-1437.
- Smith KS, Berridge KC (2005) The ventral pallidum and hedonic reward: neurochemical maps of sucrose "liking" and food intake. *J Neurosci* 25:8637-8649.

- Smith KS, Berridge KC, Aldridge JW (2011) Disentangling pleasure from incentive salience and learning signals in brain reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:E255-264.
- Sokolowski JD, Salamone JD (1998) The role of accumbens dopamine in lever pressing and response allocation: effects of 6-OHDA injected into core and dorsomedial shell. *Pharmacol Biochem Behav* 59:557-566.
- Squire LR, Berg D, Bloom FE, Du Lac S, Ghosh A, Spitzer NC, Eds. (2008) *Fundamental neuroscience*, 3rd Edition. Burlington: Academic Press.
- St Onge JR, Abhari H, Floresco SB (2011) Dissociable contributions by prefrontal D1 and D2 receptors to risk-based decision making. *J Neurosci* 31:8625-8633.
- St Onge JR, Ahn S, Phillips AG, Floresco SB (2012) Dynamic fluctuations in dopamine efflux in the prefrontal cortex and nucleus accumbens during risk-based decision making. *J Neurosci* 32:16880-16891.
- St Onge JR, Chiu YC, Floresco SB (2010) Differential effects of dopaminergic manipulations on risky choice. *Psychopharmacology (Berl)* 211:209-221.
- St Onge JR, Floresco SB (2009) Dopaminergic modulation of risk-based decision making. *Neuropsychopharmacology* 34:681-697.
- St Onge JR, Floresco SB (2010) Prefrontal cortical contribution to risk-based decision making. *Cereb Cortex* 20:1816-1828.
- St Onge JR, Stopper CM, Zahm DS, Floresco SB (2012) Separate prefrontal-subcortical circuits mediate different components of risk-based decision making. *J Neurosci* 32:2886-2899.
- Stephens DW, Krebs JR (1986) *Foraging theory*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Stevens JR (1973) An anatomy of schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 29:177-189.
- Stopper CM, Floresco SB (2011) Contributions of the nucleus accumbens and its subregions to different aspects of risk-based decision making. *Cogn Affect Behav Neurosci* 11:97-112.
- Stopper CM, Green EB, Floresco SB (2014) Selective involvement by the medial orbitofrontal cortex in biasing risky, but not impulsive, choice. *Cereb Cortex* 24:154-162.
- Stopper CM, Khayambashi S, Floresco SB (2013) Receptor-specific modulation of risk-based decision making by nucleus accumbens dopamine. *Neuropsychopharmacology* 38:715-728.
- Stopper CM, Tse MT, Montes DR, Wiedman CR, Floresco SB (2014) Overriding Phasic Dopamine Signals Redirects Action Selection during Risk/Reward Decision Making. *Neuron* 84:177-189.
- Sugam JA, Day JJ, Wightman RM, Carelli RM (2012) Phasic nucleus accumbens dopamine encodes risk-based decision-making behavior. *Biol Psychiatry* 71:199-205.
- Sugam JA, Saddoris MP, Carelli RM (2014) Nucleus accumbens neurons track behavioral preferences and reward outcomes during risky decision making. *Biol Psychiatry* 75:807-816.
- Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ (2007) Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 62:917-924.
- Thorndike EL (1898) Some Experiments on Animal Intelligence. *Science* 7:818-824.
- Tobler PN, O'Doherty J P, Dolan RJ, Schultz W (2006) Human neural learning depends on reward prediction errors in the blocking paradigm. *J Neurophysiol* 95:301-310.

- Tobler PN, O'Doherty JP, Dolan RJ, Schultz W (2007) Reward value coding distinct from risk attitude-related uncertainty coding in human reward systems. *J Neurophysiol* 97:1621-1632.
- Ungerstedt U (1968) 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol* 5:107-110.
- van der Vegt JP, Hulme OJ, Zittel S, Madsen KH, Weiss MM, Buhmann C, . . . Siebner HR (2013) Attenuated neural response to gamble outcomes in drug-naive patients with Parkinson's disease. *Brain* 136:1192-1203.
- Verdejo-Garcia A, Benbrook A, Funderburk F, David P, Cadet JL, Bolla KI (2007) The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. *Drug Alcohol Depend* 90:2-11.
- Volz KG, Gigerenzer G (2012) Cognitive Processes in Decisions Under Risk are not the Same as in Decisions Under Uncertainty. *Front Neurosci* 6:105.
- Wade TR, de Wit H, Richards JB (2000) Effects of dopaminergic drugs on delayed reward as a measure of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology* 150:90-101.
- Walton ME, Bannerman DM, Alterescu K, Rushworth MF (2003) Functional specialization within medial frontal cortex of the anterior cingulate for evaluating effort-related decisions. *J Neurosci* 23:6475-6479.
- Walton ME, Bannerman DM, Rushworth MF (2002) The role of rat medial frontal cortex in effort-based decision making. *J Neurosci* 22:10996-11003.
- Weber EU, Blais AR, Betz NE (2002) A domain-specific risk-attitude scale: Measuring risk perceptions and risk behaviors. *J Behav Decis Mak* 15:263-+.
- Wickelgren I (1997) Getting the brain's attention. *Science* 278:35-37.
- Wilson CJ (1993) The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. *Prog Brain Res* 99:277-297.
- Winstanley CA, Theobald DE, Cardinal RN, Robbins TW (2004) Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *J Neurosci* 24:4718-4722.
- Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW (2005) Interactions between serotonin and dopamine in the control of impulsive choice in rats: therapeutic implications for impulse control disorders. *Neuropsychopharmacology* 30:669-682.
- Wise RA (1982) Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behav Brain Sci* 5:39-53.
- Wise RA (2008) Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res* 14:169-183.
- Wise RA, Spindler J, deWit H, Gerberg GJ (1978) Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science* 201:262-264.
- Wolterink G, Phillips G, Cador M, Donselaar-Wolterink I, Robbins TW, Everitt BJ (1993) Relative roles of ventral striatal D1 and D2 dopamine receptors in responding with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology* 110:355-364.
- Yang JH, Cheng CP, Liao RM (2018) Effects of d-amphetamine on risk choice in rats depend on the manner in which the expected reward value is varied. *Pharmacol Biochem Behav*.
- Yang JH, Liao RM (2015) Dissociable contribution of nucleus accumbens and dorsolateral striatum to the acquisition of risk choice behavior in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 126:67-77.

- Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW (2006) Inactivation of dorsolateral striatum enhances sensitivity to changes in the action-outcome contingency in instrumental conditioning. *Behav Brain Res* 166:189-196.
- Zalocusky KA, Ramakrishnan C, Lerner TN, Davidson TJ, Knutson B, Deisseroth K (2016) Nucleus accumbens D2R cells signal prior outcomes and control risky decision-making. *Nature* 531:642-646.
- Zeeb FD, Baarendse PJ, Vanderschuren LJ, Winstanley CA (2015) Inactivation of the prelimbic or infralimbic cortex impairs decision-making in the rat gambling task. *Psychopharmacology* 232:4481-4491.
- Zeeb FD, Robbins TW, Winstanley CA (2009) Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology* 34:2329-2343.
- Zeeb FD, Winstanley CA (2011) Lesions of the basolateral amygdala and orbitofrontal cortex differentially affect acquisition and performance of a rodent gambling task. *J Neurosci* 31:2197-2204.
- Zhang L, Tang J, Dong Y, Ji Y, Tao R, Liang Z, . . . Wang K (2015) Similarities and Differences in Decision-Making Impairments between Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 9:259.
- Zhou QY, Palmiter RD (1995) Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic. *Cell* 83:1197-1209.

10 ANHANG: COMPUTERPROGRAMME MEDPC

10.1 HABITUATIONSTRAINING 1

Beim Habituationstraining 1 (*Magazine Training 1*) wird das naive Tier erstmalig in die Skinner-Box gesetzt. Die Ausgabe der Pellets in die Futterluke erfolgt direkt zu Beginn und ermöglicht dem Tier die neue Futterbelohnung und die unbekannte Umgebung kennen zu lernen.

```

\Magazine Training 1
\25 Pellets zu Beginn
\Keine Hebel
\Sessionlänge: 15 Minuten

\Inputs:
^Sensor = 3
^Switch = 4

\Outputs:
^Feeder = 3
^Traylight = 6
^Houselight = 7

\Variables:
\D = Number of nosepokes into receptacle
\E = Session time
\H = Number of pellet rewards given
\X = Number of maximal pellet rewards

S.S.1,    \*****Nosepokes
S1,
  #R^Switch: ON^Houselight; ON^Traylight ---> S2
S2,
  #R^Sensor: add D; show1, Nosepokes, D ---> S3
S3,
  #R^Sensor ---> S3
0.01": ---> S2

S.S.2,    \*****Session time in sec
S1,
  #R^Switch ---> S2
S2,
  1": Add E; show2, Time, E ---> S2

S.S.3,    \*****End of Session
S1,
  #R^Switch ---> S2

```

```

S2,
  900": ---> stopabortflush

S.S.4,    \*****Feeder
S1,
  #R^Switch: Set X=25 ---> S2
S2,
  0.1": ON^Feeder; Add H; show3, Pellet, H ---> S3
S3,
  0.1": OFF^Feeder ---> S4
S4,
  0.1": IF H=X [@true, @false]
        @true: ---> SX
        @false: ---> S2

```

10.2 HABITUATIONSTRAINING 2

Beim Habituationstraining 2 (*Magazine Training 2*) erfolgt die Ausgabe eines Pellets in die Futterluke durchschnittlich alle 60 Sekunden.

```

\Magazine Training
\Die Ausgabe von einem Pellet erfolgt randomisiert
\Keine Hebel
\Sessionlänge: 30 Minuten

\Inputs:
^Sensor = 3
^Switch = 4

\Outputs:
^Feeder = 3
^Traylight = 6
^Houselight = 7

\Variables:
\A = Number from B drawn with RANDI
\B = List for ITIs
\C = Number of pellet rewards given
\D = Number of nosepokes into receptacle
\E = Session time

LIST B = 10",20",30",40",50",60",70",80",90",100",110"

S.S.1,    \*****Feeder
S1,
  #R^Switch: ON^Houselight ---> S2
S2,
  A#T: RANDI A=B; ON^Traylight; OFF^Houselight ---> S3
S3,
  0.1": ON^Feeder; add C; show2, Pellets, C ---> S4

```

```

S4,
  0.1": OFF^Feeder ---> S5
S5,
  #R^Sensor: OFF^Traylight; ON^Houselight ---> S2

S.S.2,    \*****End of Session
S1,
  #R^Switch ---> S2
S2,
  30': ---> stopabortflush

S.S.3,    \*****Nosepokes
S1,
  #R^Switch ---> S2
S2,
  #R^Sensor: add D; show1, Nosepokes, D ---> S3
S3,
  #R^Sensor ---> S3
  0.01": ---> S2

S.S.4,    \*****Session time in min
S1,
  #R^Switch ---> S2
S2,
  1': Add E; show3, Time, E ---> SX

```

10.3 HEBELTRAINING

Das sogenannte Hebeltraining (*lever training*) dient dem Ausbilden einer Assoziation zwischen dem Drücken eines Hebels und dem Erhalten einer Belohnung. Das Training der Hebel-Belohnungs-Assoziation wird für den linken und den rechten Hebel zeitlich getrennt voneinander durchgeführt. Dementsprechend muss im nachfolgend aufgeführten Programm der linke Hebel (*left lever*) durch den rechten Hebel (*right lever*) ersetzt werden.

```

\lever training
\nur der linke Hebel ist aktiv
\Jeder Hebeldruck ergibt ein Pellet
\Sessionlänge: 15 Minuten

\Inputs:
^Leftlever = 1
^Sensor = 3
^Switch = 4

\Outputs:
^Feeder = 3
^Traylight = 6
^Houselight = 7

```

\Variables:

\A = Number of responses left lever

\D = Number of pellet rewards given

\F = Number of nosepokes into receptacle

\U = Session Time

S.S.1, *****Lever

S1,

#R^Switch: ON^Houselight ---> S2

S2,

3": ON^Leftlever; Z2 ---> S3

S3,

#R^Leftlever: add A; show1, Leftlever, A; Z1 ---> S4

S4,

#R^Leftlever: ---> S4

0.01": ---> S3

S.S.2, *****Feeder

S1,

#Z1: ON^Traylight ---> S2

S2,

0.1": ON^Feeder; Add D; show2, Pellets, D ---> S3

S3,

0.1": OFF^Feeder ---> S4

S4,

1": OFF^Traylight ---> S1

S.S.3, *****Nosepokes

S1,

#R^Switch: ---> S2

S2,

#R^Sensor: add F; show4, Nosepokes, F ---> S3

S3,

#R^Sensor: ---> S3

0.01": ---> S2

S.S.4, *****Session time

S1,

#Z2: ---> S2

S2,

0.1": set U=0 ---> S3

S3,

1": Add U; show3, Time, U ---> S3

S.S.5, *****End of Session

S1,

#Z2: ---> S2

S2,

15': ---> Stopabortflush

10.4 TRAINING DER FORCIERTEN DURCHGÄNGE

Beim Training der forcierten Durchgänge (*Forced Trial Training*) wird zielgerichtetes Hebeldrücken trainiert. Dafür werden zwei 10-Sekunden-Kriterien eingeführt. Nach Aufleuchten des Stimuluslichtes muss innerhalb von 10 Sekunden durch Blick in die noch leere Futterluke eine Bestätigung erfolgen (*nosepoke*). Erst dann wird ein Hebel ausgefahren. Wird der jetzt aktivierte Hebel nicht innerhalb von 10 Sekunden betätigt, fährt er wieder ein. Werden die beiden 10-Sekunden-Kriterien nicht erfüllt, dann werden diese Durchgänge als sogenannte abgebrochene Durchgänge (*missed trials*) gewertet.

```

\Forced Trial Training
\Jeder Hebeldruck ergibt ein Pellet
\Es ist immer nur ein Hebel aktiv (pseudorandomisiert)
\Aktivierung der Hebel durch Nosepoke (Zeitlimit: 10 Sekunden)
\Zeitlimit für Hebelbetätigung: 10 Sekunden

\Inputs:
^Leftlever = 1
^Rightlever = 2
^Sensor = 3
^Switch = 4

\Outputs:
^Feeder = 3
^Traylight = 6
^Houselight = 7

\Variables:
\B = Number from Q drawn with RANDD
\G = Counter for response time
\H = Number of pellet rewards given left lever
\I = Number of pellet rewards given right lever
\J = Number of missed trials
\L = Number of responses left lever
\R = Number of responses right lever
\T = Number of forced trials
\U = Session time
\X = Number of pellet rewards given
\Z = Counter for timeout

DIM M = 65      \response time left lever
DIM N = 65      \response time right lever

LIST Q = 1,2    \list for left lever/right lever

S.S.1,         \*****Forced trials
S1,

```

```
#R^Switch: set R=0; set L=0; set T=0 ---> S2
S2,
  0.01": ON^Houselight; ON^Traylight; set Z=0 ---> S3
S3,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S4
    @false: add J; OFF^Traylight; OFF^Houselight ---> S5
S4,
  #R^Sensor: set Z=0; Z13; OFF^Traylight; Z1 ---> S6
  0.01": ---> S3
S5,
  35": ---> S2
S6,
  #Z1: RANDD B=Q; IF B=1 [@left, @right]
    @left: IF L=24 [@true, @false]
      @true: ---> S4
      @false: ON^Leftlever; set Z=0 ---> S7
    @right: IF R=24 [@true, @false]
      @true: ---> S4
      @false: ON^Rightlever; set Z=0 ---> S8
S7,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S9
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Leftlever ---> S5
S8,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S10
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Rightlever ---> S5
S9,
  #R^Leftlever: OFF^Leftlever; Add L; Add T; set X=1; Z2;
  show 1, Leftlever, L; set M(T)=(G*10) ---> S11
  0.01": ---> S7
S10,
  #R^Rightlever: OFF^Rightlever; Add R; Add T; set X=1; Z3;
  show 3, Rightlever, R; set N(T)=(G*10) ---> S11
  0.01": ---> S8
S11,
  #Z4: OFF^Houselight ---> S5

S.S.2,    \*****Feeder forced trials left
S1,
  #Z2: ON^Feeder; Add H; show 2, Pellets left, H; ---> S2
S2,
  0.1": OFF^Feeder ---> S3
S3,
  0.3": IF T=48 [@true, @false]
    @true: ---> Stopabortflush
    @false: Z4 ---> S1

S.S.3,    \*****Feeder forced trials right
S1,
  #Z3: ON^Feeder; Add I; show 4, Pellets right, I; ---> S2
```



```

S2,
  0.1": OFF^Feeder ---> S3
S3,
  0.3": IF T=48 [@true, @false]
    @true: ---> Stopabortflush
    @false: Z4 ---> S1

S.S.4,    \*****Timeout
S1,
  #R^Switch: Add Z ---> S2
S2,
  1": Add Z ---> S2

S.S.5,    \*****Session time in min
S1,
  #R^Switch: ---> S2
S2,
  0.01": set U=0 ---> S3
S3,
  1': Add U; show 5, Time, U ---> S3

S.S.6,    \*****Response time
S1,
  #Z13: ---> S2
S2,
  0.01": Add G; IF G>=1000 [@true, @false]
    @true: set G=0 ---> S1
    @false: ---> S2

S.S.7,    \*****End of Session
S1,
  #R^Switch ---> S2
S2,
  60': ---> stopabortflush

```

10.5 KONSTANTE RISIKOAUFGABE

Bei der konstanten Risikoaufgabe bleibt das Risiko eine riskante Belohnung zu erhalten innerhalb einer Sitzung konstant und verringert sich in aufeinanderfolgenden Sitzungen.

Stellvertretend für die verschiedenen Programme bei der konstanten Risikoaufgabe wird hier das Programm aufgeführt, bei dem sich der riskante Hebel auf der linken Seite befindet und mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % zu einer hohen Belohnung führt. Dementsprechend muss im Programm der linke Hebel (*left lever*) durch den rechten Hebel (*right lever*) ersetzt werden. Für die verschiedenen Risikostufen muss die Anzahl der Elemente in Liste A angepasst werden.

```

\Choice task with probabilistic discounting over days
\Insgesamt erfolgen 32 forcierte Durchgänge und 24 Durchgänge
  mit freier Wahlsituation
\Beim sicheren Hebel führt ein Hebeldruck zu einem Pellet
\Beim riskanten Hebel führt ein Hebeldruck entweder zu vier
  oder zu keinem Pellet (die Wahrscheinlichkeit für den Erhalt
  von vier Pellets liegt bei 25 %)
\Aktivierung der Hebel durch Nosepoke (Zeitlimit: 10 Sekunden)
\Zeitlimit für Hebelbetätigung: 10 Sekunden

\Inputs:
^Leftlever = 1
^Rightlever = 2
^Sensor = 3
^Switch = 4

\Outputs:
^Feeder = 3
^Traylight = 6
^Houselight = 7

\Variables:
\B = Number from A drawn with RANDDD
\C = Number of forced trials for risky lever
\D = Number of forced trials for certain lever
\E = Number of pellet rewards given in forced trials for risky
  lever
\F = Number of pellet rewards given in forced trials for
  certain lever
\G = Number from Q drawn with RANDDD
\I = Number of forced trials
\J = Number of missed trials
\K = Counter for pellet rewards given
\L = Number of free choice trials
\S = Number of free choice trials for risky lever
\T = Number of free choice trials for certain lever
\U = Session time
\V = Number of pellet rewards given in free choice trials for
  risky lever
\W = Number of pellet rewards given in free choice trials for
  certain lever
\X = Number of pellet rewards given
\Y = Counter for response time
\Z = Counter for timeout

DIM M = 45      \response time forced trials for left lever
DIM N = 45      \response time forced trials for right lever
DIM O = 30      \response time free choice trials for left lever
DIM P = 30      \response time free choice trials for right
                lever
DIM R = 30      \lever chosen in free choice trials (1 = risky
                lever, 2 = certain lever)

```

```

DIM H = 30      \pellet reward given in free choice trials (7 =
                1 pellet, 8 = 4 pellets, 9 = 0 pellets)

list Q = 1,2      \list for left lever/right lever in forced
                  trials
list A = 1,2,3,4  \list for pellet delivery risky lever

S.S.1,          \*****Forced trials
S1,
  #R^Switch: ---> S2
S2,
  0.01": ON^Houselight; ON^Traylight; set Z=0 ---> S3
S3,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S4
    @false: add J; OFF^Traylight; OFF^Houselight ---> S5
S4,
  #R^Sensor: set Z=0; Z13; OFF^Traylight; Z1 ---> S6
  0.01": ---> S3
S5,
  35": ---> S2
S6,
  #Z1: RANDD G=Q; IF G=1 [@Risk, @Certain]
    @Risk: IF C=16 [@true, @false]
      @true: ---> S4
      @false: ON^Leftlever; set Z=0 ---> S7
    @Certain: IF D=16 [@true, @false]
      @true: ---> S4
      @false: ON^Rightlever; set Z=0 ---> S7
S7,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S8
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight;
    OFF^Leftlever; OFF^Rightlever ---> S5
S8,
  #R^Leftlever: Add C; set X=4; Z2; show 1, Risk Fo, C; set
  M(I)=(Y*10) ---> S9
  #R^Rightlever: Add D; set X=1; Z3; show 2, Certain Fo, D;
  set N(I)=(Y*10) ---> S9
  0.01": ---> S7
S9,
  #Z4: OFF^Houselight ---> S5

S.S.2,          \*****Feeder forced trials risky lever
S1,
  #Z2: OFF^Leftlever; Add I; RANDD B=A; IF B=1 [@true, @false]
    @true: ON^Feeder; Add K; Add E ---> S2
    @false: ---> S4
S2,
  0.1": OFF^Feeder ---> S3
S3,
  0.5": IF K=X [@true, @false]

```

```

        @true: set K=0 ---> S4
        @false: ON^Feeder; Add K; Add E ---> S2
S4,
    0.1": IF I=32 [@true, @false]
        @true: Z5 ---> S1
        @false: Z4 ---> S1

S.S.3,    \*****Feeder forced trials certain lever
S1,
    #Z3: OFF^Rightlever; Add I ---> S2
S2,
    0.1": ON^Feeder; Add F ---> S3
S3,
    0.1": OFF^Feeder; set K=0 ---> S4
S4,
    0.1": IF I=32 [@true, @false]
        @true: Z5 ---> S1
        @false: Z4 ---> S1

S.S.4,    \*****Free choice trials
S1,
    #Z5: OFF^Houselight ---> S2
S2,
    35": ---> S3
S3,
    0.01": ON^Houselight; ON^Traylight; set Z=0 ---> S4
S4,
    0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
        @true: ---> S5
        @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight ---> S2
S5,
    #R^Sensor: set Z=0; Z14; OFF^Traylight; ON^Rightlever;
    ON^Leftlever; set Y=0 ---> S6
    0.01": ---> S4
S6,
    #R^Leftlever: Add L; Add S; OFF^Leftlever; OFF^Rightlever;
    set X=4; Z6; show 3, Risk Free25, S; set O(L)=(Y*10); set
    R(L)=1 ---> S8
    #R^Rightlever: Add L; Add T; OFF^Leftlever; OFF^Rightlever;
    set X=1; Z7; show 4, Certain Free25, T; set P(L)=(Y*10); set
    R(L)=2 ---> S8
    0.01": ---> S7
S7,
    0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
        @true: ---> S6
        @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight;
        OFF^Leftlever; OFF^Rightlever ---> S2
S8,
    #Z8: OFF^Houselight ---> S2

S.S.5,    \*****Feeder free choice trials risky lever
S1,

```

```
#Z6: RANDD B=A; IF B=1 [@true, @false]
    @true: ON^Feeder; Add K; Add V; set H(L)=8 ---> S2
    @false: set H(L)=9 ---> S4
S2,
0.1": OFF^Feeder ---> S3
S3,
0.5": IF K=X [@true, @false]
    @true: set K=0 ---> S4
    @false: ON^Feeder; Add K; Add V ---> S2
S4,
0.1": IF L=24 [@true, @false]
    @true: ---> Stopabortflush
    @false: Z8 ---> S1

S.S.6, \*****Feeder free choice trials certain lever
S1,
#Z7: ---> S2
S2,
0.1": ON^Feeder; set H(L)=7; Add W ---> S3
S3,
0.1": OFF^Feeder; set K=0 ---> S4
S4,
0.1": IF L=24 [@true, @false]
    @true: ---> Stopabortflush
    @false: Z8 ---> S1

S.S.7, \*****Session time in min
S1,
#R^Switch: ---> S2
S2,
0.01": set U=0 ---> S3
S3,
1': Add U; show 5, Time, U ---> S3

S.S.8, \*****Response time forced trials
S1,
#Z13: ---> S2
S2,
0.01": Add Y; IF Y>=1000 [@true, @false]
    @true: set Y=0 ---> S1
    @false: ---> S2

S.S.9, \*****Response time free choice trials
S1,
#Z14: ---> S2
S2,
0.01": Add Y; IF Y>=1000 [@true, @false]
    @true: set Y=0 ---> S1
    @false: ---> S2

S.S.10, \*****Timeout
S1,
```

```
#R^Switch: Add Z ---> S2
S2,
  1": Add Z ---> S2
```

10.6 ABSTEIGENDE RISIKOAUFGABE

Bei der absteigenden Risikoaufgabe verringert sich das Risiko eine riskante Belohnung zu erhalten innerhalb einer Sitzung. Stellvertretend ist hier das Programm für den linken Hebel als Risikohebel aufgeführt. Dementsprechend muss im Programm der linke Hebel (*left lever*) durch den rechten Hebel (*right lever*) ersetzt werden.

```
\Choice task with probabilistic discounting within session
\Insgesamt erfolgen 32 forcierte Durchgänge und 40 Durchgänge
  mit freier Wahlsituation
\Beim sicheren Hebel führt ein Hebeldruck zu einem Pellet
\Beim riskanten Hebel führt ein Hebeldruck entweder zu vier
  oder zu keinem Pellet (die Wahrscheinlichkeit für den Erhalt
  von vier Pellets sinkt im Verlauf der Aufgabe von 100 % über
  50 %, 25 % auf 12,5 % ab)
\Aktivierung der Hebel durch Nosepoke (Zeitlimit: 10 Sekunden)
\Zeitlimit für Hebelbetätigung: 10 Sekunden

\Inputs:
^Leftlever = 1
^Rightlever = 2
^Sensor = 3
^Switch = 4

\Outputs:
^Feeder = 3
^Traylight = 6
^Houselight = 7

\Variables:
\B = Number from N (50 %), A (25 %), or P (12,5 %) drawn with
  RANDD
\C = Number of forced trials for risky lever
\D = Number of forced trials for certain lever
\G = Number from Q drawn with RANDD
\I = Number of forced trials
\J = Number of missed trials
\K = Counter for pellet rewards given
\L = Number of free choice trials
\S = Number of free choice trials for risky lever
\T = Number of free choice trials for certain lever
\U = Session time
\W = Total number of free choice trials
\X = Number of pellet rewards given
```

```

\Y = Counter for response time
\Z = Counter for timeout

DIM M = 8      \response time forced trials risky lever (100 %)
DIM O = 8      \response time forced trials risky lever (50 %)
DIM E = 8      \response time forced trials risky lever (25 %)
DIM V = 8      \response time forced trials risky lever (12,5
%)
DIM H = 40     \pellet reward given in free choice trials (7 =
1 pellet, 8 = 4 pellets, 9 = 0 pellets)
DIM R = 40     \lever chosen in free choice trials (1 = risky
lever 100 %, 2 = certain lever 100 %, 3 = risky
lever 50 %, 4 = certain lever 50 %, 5 = risky
lever 25 %, 6 = certain lever 25 %, 7 = risky
lever 12,5 %, 8 = certain lever 12,5 %)

list Q = 1,2    \list for left lever/right lever in forced
trials
list N = 1,2    \list for pellet delivery risky lever (50 %)
list A = 1,2,3,4 \list for pellet delivery risky
lever (25 %)
list P = 1,2,3,4,5,6,7,8 \list for pellet delivery risky
lever (12,5 %)

S.S.1,    \*****Forced trials (100 %)
S1,
  #R^Switch: ---> S2
S2,
  0.01": ON^Houselight; ON^Traylight; set Z=0 ---> S3
S3,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S4
    @false: add J; OFF^Traylight; OFF^Houselight ---> S5
S4,
  #R^Sensor: set Z=0; Z13; OFF^Traylight; set Y=0 ---> S6
  0.01": ---> S3
S5,
  40": ---> S2
S6,
  0.01": RANDD G=Q; IF G=1 [@Risk, @Certain]
    @Risk: IF C=4 [@true, @false]
      @true: ---> S4
      @false: ON^Leftlever; set Z=0 ---> S7
    @Certain: IF D=4 [@true, @false]
      @true: ---> S4
      @false: ON^Rightlever; set Z=0 ---> S7
S7,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S8
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight;
OFF^Leftlever; OFF^Rightlever ---> S5
S8,

```

```
#R^Leftlever: Add C; set X=4; Z2; show 1, Risk Fo100, C; set
M(I)=(Y*10) ---> S9
#R^Rightlever: Add D; set X=1; Z3; show 2, Certain Fo100, D
---> S9
0.01": ---> S7
S9,
#Z4: OFF^Houselight ---> S5

S.S.2, \*****Feeder forced trials risky lever - 100 %
S1,
#Z2: OFF^Leftlever; Add I ---> S2
S2,
0.5": ON^Feeder; Add K ---> S3
S3,
0.1": OFF^Feeder ---> S4
S4,
0.1": IF K=X [@true, @false]
@true: set K=0 ---> S5
@false: ---> S2
S5,
0.2": IF I=8 [@true, @false]
@true: set I=0; set C=0; set D=0; Z5 ---> S1
@false: Z4 ---> S1

S.S.3, \*****Feeder forced trials certain lever - 100 %
S1,
#Z3: OFF^Rightlever; Add I ---> S2
S2,
0.1": ON^Feeder ---> S3
S3,
0.1": OFF^Feeder; set K=0 ---> S4
S4,
0.1": IF I=8 [@true, @false]
@true: set I=0; set C=0; set D=0; Z5 ---> S1
@false: Z4 ---> S1

S.S.4, \*****Free choice trials (100 %)
S1,
#Z5: OFF^Houselight ---> S2
S2,
40": ---> S3
S3,
0.01": ON^Houselight; ON^Traylight; set Z=0 ---> S4
S4,
0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
@true: ---> S5
@false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight ---> S2
S5,
#R^Sensor: set Z=0; Z13; OFF^Traylight; ON^Rightlever;
ON^Leftlever; set Y=0 ---> S6
0.01": ---> S4
S6,
```



```

#R^Leftlever: Add L; Add S; Add W; OFF^Leftlever;
OFF^Rightlever; set X=4; Z6; show 3, Risk Free100, S; set
R(W)=1 ---> S8
#R^Rightlever: Add L; Add T; Add W; OFF^Leftlever;
OFF^Rightlever; set X=1; Z7; show 4, Certain Free100, T; set
R(W)=2 ---> S8
0.01": ---> S7
S7,
0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S6
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight;
    OFF^Leftlever; OFF^Rightlever ---> S2
S8,
#Z8: OFF^Houselight ---> S2

S.S.5,    \*****Feeder free choice trials risky lever - 100 %
S1,
#Z6: ON^Feeder; Add K; set H(W)=8---> S2
S2,
0.1": OFF^Feeder ---> S3
S3,
0.5": IF K=X [@true, @false]
    @true: set K=0 ---> S4
    @false: ON^Feeder; Add K ---> S2
S4,
0.1": IF L=10 [@true, @false]
    @true: set L=0; Z9 ---> S1
    @false: Z8 ---> S1

S.S.6,    \*****Feeder free choice trials certain lever - 100
%
S1,
#Z7: ---> S2
S2,
0.1": ON^Feeder; set H(W)=7 ---> S3
S3,
0.1": OFF^Feeder; set K=0 ---> S4
S4,
0.1": IF L=10 [@true, @false]
    @true: set L=0; Z9 ---> S1
    @false: Z8 ---> S1

S.S.7,    \*****Forced trials (50 %)
S1,
#Z9: ---> S5
S2,
0.01": ON^Houselight; ON^Traylight; set Z=0 ---> S3
S3,
0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S4
    @false: add J; OFF^Traylight; OFF^Houselight ---> S5
S4,

```

```
#R^Sensor: set Z=0; Z13; OFF^Traylight; set Y=0 ---> S6
0.01": ---> S3
S5,
40": ---> S2
S6,
0.01": RANDD G=Q; IF G=1 [@Risk, @Certain]
  @Risk: IF C=4 [@true, @false]
    @true: ---> S4
    @false: ON^Leftlever; set Z=0 ---> S7
  @Certain: IF D=4 [@true, @false]
    @true: ---> S4
    @false: ON^Rightlever; set Z=0 ---> S7
S7,
0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
  @true: ---> S8
  @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight;
  OFF^Leftlever; OFF^Rightlever ---> S5
S8,
#R^Leftlever: Add C; set X=4; Z11; show 1, Risk Fo50, C; set
O(I)=(Y*10) ---> S9
#R^Rightlever: Add D; set X=1; Z12; show 2, Certain Fo50, D
---> S9
0.01": ---> S7
S9,
#Z15: OFF^Houselight ---> S5

S.S.8, \*****Feeder forced trials risky lever - 50 %
S1,
#Z11: OFF^Leftlever; Add I; RANDD B=N; IF B=1 [@true,
@false]
  @true: ---> S4
  @false: ON^Feeder; Add K ---> S2
S2,
0.1": OFF^Feeder ---> S3
S3,
0.5": IF K=X [@true, @false]
  @true: set K=0 ---> S4
  @false: ON^Feeder; Add K ---> S2
S4,
0.1": IF I=8 [@true, @false]
  @true: set I=0; set C=0; set D=0; Z16 ---> S1
  @false: Z15 ---> S1

S.S.9, \*****Feeder forced trials certain lever - 50 %
S1,
#Z12: OFF^Rightlever; Add I ---> S2
S2,
0.1": ON^Feeder ---> S3
S3,
0.1": OFF^Feeder; set K=0 ---> S4
S4,
0.1": IF I=8 [@true, @false]
```

```

    @true: set I=0; set C=0; set D=0; Z16 ---> S1
    @false: Z15 ---> S1

S.S.10, \*****Free choice trials (50 %)
S1,
  #Z16: OFF^Houselight ---> S2
S2,
  40": ---> S3
S3,
  0.01": ON^Houselight; ON^Traylight; set Z=0 ---> S4
S4,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S5
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight ---> S2
S5,
  #R^Sensor: set Z=0; Z13; OFF^Traylight; ON^Rightlever;
  ON^Leftlever; set Y=0 ---> S6
  0.01": ---> S4
S6,
  #R^Leftlever: Add L; Add S; Add W; OFF^Leftlever;
  OFF^Rightlever; set X=4; Z17; show 3, Risk Free50, S; set
  R(W)=3 ---> S8
  #R^Rightlever: Add L; Add T; Add W; OFF^Leftlever;
  OFF^Rightlever; set X=1; Z18; show 4, Certain Free50, T; set
  R(W)=4 ---> S8
  0.01": ---> S7
S7,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S6
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight;
    OFF^Leftlever; OFF^Rightlever ---> S2
S8,
  #Z19: OFF^Houselight ---> S2

S.S.11, \*****Feeder free choice trials risky lever - 50 %
S1,
  #Z17: RANDD B=N; IF B=1 [@true, @false]
    @true: set H(W)= 9 ---> S4
    @false: ON^Feeder; set H(W)= 8; Add K ---> S2
S2,
  0.1": OFF^Feeder ---> S3
S3,
  0.5": IF K=X [@true, @false]
    @true: set K=0 ---> S4
    @false: ON^Feeder; Add K ---> S2
S4,
  0.1": IF L=10 [@true, @false]
    @true: set L=0; Z20 ---> S1
    @false: Z19 ---> S1

S.S.12, \*****Feeder free choice trials certain lever - 50 %
S1,

```

```

#Z18: ---> S2
S2,
  0.1": ON^Feeder; set H(W)=7 ---> S3
S3,
  0.1": OFF^Feeder; set K=0 ---> S4
S4,
  0.1": IF L=10 [@true, @false]
    @true: set L=0; Z20 ---> S1
    @false: Z19 ---> S1

S.S.13, \*****Forced trials (25 %)
S1,
  #Z20: ---> S5
S2,
  0.01": ON^Houselight; ON^Traylight; set Z=0 ---> S3
S3,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S4
    @false: add J; OFF^Traylight; OFF^Houselight ---> S5
S4,
  #R^Sensor: set Z=0; Z13; OFF^Traylight; set Y=0 ---> S6
  0.01": ---> S3
S5,
  40": ---> S2
S6,
  0.01": RANDD G=Q; IF G=1 [@Risk, @Certain]
    @Risk: IF C=4 [@true, @false]
      @true: ---> S4
      @false: ON^Leftlever; set Z=0 ---> S7
    @Certain: IF D=4 [@true, @false]
      @true: ---> S4
      @false: ON^Rightlever; set Z=0 ---> S7
S7,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S8
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight;
    OFF^Leftlever; OFF^Rightlever ---> S5
S8,
  #R^Leftlever: Add C; set X=4; Z21; show 1, Risk Fo25, C; set
  E(I)=(Y*10) ---> S9
  #R^Rightlever: Add D; set X=1; Z22; show 2, Certain Fo25, D
  ---> S9
  0.01": ---> S7
S9,
  #Z24: OFF^Houselight ---> S5

S.S.14, \*****Feeder forced trials risky lever - 25 %
S1,
  #Z21: OFF^Leftlever; Add I; RANDD B=A; IF B=1 [@true,
  @false]
    @true: ON^Feeder; Add K ---> S2
    @false: ---> S4

```

```

S2,
  0.1": OFF^Feeder ---> S3
S3,
  0.5": IF K=X [@true, @false]
    @true: set K=0 ---> S4
    @false: ON^Feeder; Add K ---> S2
S4,
  0.1": IF I=8 [@true, @false]
    @true: set I=0; set C=0; set D=0; Z25 ---> S1
    @false: Z24 ---> S1

S.S.15, \*****Feeder forced trials certain lever - 25 %
S1,
  #Z22: OFF^Rightlever; Add I ---> S2
S2,
  0.1": ON^Feeder ---> S3
S3,
  0.1": OFF^Feeder; set K=0 ---> S4
S4,
  0.1": IF I=8 [@true, @false]
    @true: set I=0; set C=0; set D=0; Z25 ---> S1
    @false: Z24 ---> S1

S.S.16, \*****Free choice trials (25 %)
S1,
  #Z25: OFF^Houselight ---> S2
S2,
  40": ---> S3
S3,
  0.01": ON^Houselight; ON^Traylight; set Z=0 ---> S4
S4,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S5
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight ---> S2
S5,
  #R^Sensor: set Z=0; Z13; OFF^Traylight; ON^Rightlever;
  ON^Leftlever; set Y=0 ---> S6
  0.01": ---> S4
S6,
  #R^Leftlever: Add L; Add S; Add W; OFF^Leftlever;
  OFF^Rightlever; set X=4; Z26; show 3, Risk Free25, S; set
  R(W)=5 ---> S8
  #R^Rightlever: Add L; Add T; Add W; OFF^Leftlever;
  OFF^Rightlever; set X=1; Z27; show 4, Certain Free25, T; set
  R(W)=6 ---> S8
  0.01": ---> S7
S7,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S6
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight;
    OFF^Leftlever; OFF^Rightlever ---> S2
S8,

```

```
#Z28: OFF^Houselight ---> S2

S.S.17, \*****Feeder free choice trials risky lever - 25 %
S1,
  #Z26: RANDD B=A; IF B=1 [@true, @false]
    @true: ON^Feeder; set H(W)= 8; Add K ---> S2
    @false: set H(W)= 9 ---> S4
S2,
  0.1": OFF^Feeder ---> S3
S3,
  0.5": IF K=X [@true, @false]
    @true: set K=0 ---> S4
    @false: ON^Feeder; Add K ---> S2
S4,
  0.1": IF L=10 [@true, @false]
    @true: set L=0; Z30 ---> S1
    @false: Z28 ---> S1

S.S.18, \*****Feeder free choice trials certain lever - 25 %
S1,
  #Z27: ---> S2
S2,
  0.1": ON^Feeder; set H(W)=7 ---> S3
S3,
  0.1": OFF^Feeder; set K=0 ---> S4
S4,
  0.1": IF L=10 [@true, @false]
    @true: set L=0; Z30 ---> S1
    @false: Z28 ---> S1

S.S.19, \*****Forced trials (12,5 %)
S1,
  #Z30: ---> S5
S2,
  0.01": ON^Houselight; ON^Traylight; set Z=0 ---> S3
S3,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S4
    @false: add J; OFF^Traylight; OFF^Houselight ---> S5
S4,
  #R^Sensor: set Z=0; Z13; OFF^Traylight; set Y=0 ---> S6
  0.01": ---> S3
S5,
  40": ---> S2
S6,
  0.01": RANDD G=Q; IF G=1 [@Risk, @Certain]
    @Risk: IF C=4 [@true, @false]
      @true: ---> S4
      @false: ON^Leftlever; set Z=0 ---> S7
    @Certain: IF D=4 [@true, @false]
      @true: ---> S4
      @false: ON^Rightlever; set Z=0 ---> S7
```

```

S7,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S8
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight;
    OFF^Leftlever; OFF^Rightlever ---> S5
S8,
  #R^Leftlever: Add C; set X=4; Z32; show 1, Risk Fo12, C; set
  V(I)=(Y*10) ---> S9
  #R^Rightlever: Add D; set X=1; Z14; show 2, Certain Fo12, D
  ---> S9
  0.01": ---> S7
S9,
  #Z1: OFF^Houselight ---> S5

S.S.20, \*****Feeder forced trials risky lever - 12,5 %
S1,
  #Z32: OFF^Leftlever; Add I; RANDD B=P; IF B=1 [@true,
  @false]
    @true: ON^Feeder; Add K ---> S2
    @false: ---> S4
S2,
  0.1": OFF^Feeder ---> S3
S3,
  0.5": IF K=X [@true, @false]
    @true: set K=0 ---> S4
    @false: ON^Feeder; Add K ---> S2
S4,
  0.1": IF I=8 [@true, @false]
    @true: set I=0; set C=0; set D=0; Z10 ---> S1
    @false: Z1 ---> S1

S.S.21, \*****Feeder forced trials certain lever - 12,5 %
S1,
  #Z14: OFF^Rightlever; Add I ---> S2
S2,
  0.1": ON^Feeder ---> S3
S3,
  0.1": OFF^Feeder; set K=0 ---> S4
S4,
  0.1": IF I=8 [@true, @false]
    @true: set I=0; set C=0; set D=0; Z10 ---> S1
    @false: Z1 ---> S1

S.S.22, \*****Free choice trials (12,5 %)
S1,
  #Z10: OFF^Houselight ---> S2
S2,
  40": ---> S3
S3,
  0.01": ON^Houselight; ON^Traylight; set Z=0 ---> S4
S4,
  0.01": IF Z<=10 [@true, @false]

```

```
    @true: ---> S5
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight ---> S2
S5,
#R^Sensor: set Z=0; Z13; OFF^Traylight; ON^Rightlever;
ON^Leftlever; set Y=0 ---> S6
0.01": ---> S4
S6,
#R^Leftlever: Add L; Add S; Add W; OFF^Leftlever;
OFF^Rightlever; set X=4; Z23; show 3, Risk Free12, S; set
R(W)=7 ---> S8
#R^Rightlever: Add L; Add T; Add W; OFF^Leftlever;
OFF^Rightlever; set X=1; Z29; show 4, Certain Free12, T; set
R(W)=8 ---> S8
0.01": ---> S7
S7,
0.01": IF Z<=10 [@true, @false]
    @true: ---> S6
    @false: add J; OFF^Houselight; OFF^Traylight;
    OFF^Leftlever; OFF^Rightlever ---> S2
S8,
#Z31: OFF^Houselight ---> S2

S.S.23, \*****Feeder free choice trials risky lever - 12,5 %
S1,
#Z23: RANDD B=P; IF B=1 [@true, @false]
    @true: ON^Feeder; set H(W)= 8; Add K ---> S2
    @false: set H(W)= 9 ---> S4
S2,
0.1": OFF^Feeder ---> S3
S3,
0.5": IF K=X [@true, @false]
    @true: set K=0 ---> S4
    @false: ON^Feeder; Add K ---> S2
S4,
0.1": IF L=10 [@true, @false]
    @true: set L=0 ---> stopabortflush
    @false: Z31 ---> S1

S.S.24, \*****Feeder free choice trials certain lever - 12,5
%
S1,
#Z29: ---> S2
S2,
0.1": ON^Feeder; set H(W)=7 ---> S3
S3,
0.1": OFF^Feeder; set K=0 ---> S4
S4,
0.1": IF L=10 [@true, @false]
    @true: set L=0 ---> stopabortflush
    @false: Z31 ---> S1

S.S.25, \*****Session time in min
```



```
S1,
  #R^Switch: ---> S2
S2,
  0.01": set U=0 ---> S3
S3,
  1': Add U; show 5, Time, U ---> S3

S.S.26, \*****Response time forced trials
S1,
  #Z13: ---> S2
S2,
  0.01": Add Y; IF Y>=1000 [@true, @false]
    @true: set Y=0 ---> S1
    @false: ---> S2

S.S.27, \*****Timeout
S1,
  #R^Switch: Add Z ---> S2
S2,
  1": Add Z ---> S2

S.S.28, \*****End of Session
S1,
  #R^Switch ---> S2
S2,
  90': ---> stopabortflush
```

11 DANKSAGUNG

Abschließend danke ich allen, die zum Gelingen meiner Promotion beigetragen haben.

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Wolfgang Hauber für die hervorragende Betreuung meiner Dissertation. Danke, für die intensive Begleitung bei der Planung der zahlreichen Risiko-Experimente und die konstruktiven Diskussionen. Darüber hinaus hat er sich viel Zeit für die gemeinsamen Publikationen und für diese Arbeit genommen.

Bei Prof. Dr. Franziska Wollnik bedanke ich mich für die Möglichkeit in ihrer Abteilung zu promovieren. Durch die Rolle als Beisitzerin bei ihren mündlichen Prüfungen gewann ich spannende und neue Einblicke. Sie wird mir durch ihre ausgezeichneten Vorlesungen und als bemerkenswerte Frau in Erinnerung bleiben.

Meinen Mitpromovendinnen Steffi Pielock, Stephanie Braun und Alexandra Münster danke ich für die ausgezeichnete und freundschaftliche Zusammenarbeit. Danke für die Selbstverständlichkeit eurer Hilfsbereitschaft in allen Bereichen. Ich werde mich immer gerne an die gemeinsam verbrachten Wochenenden im Labor und die zahlreichen Gespräche fernab der Wissenschaft erinnern.

Mein besonderer Dank gilt Susanne Sommer. Mit unermüdlicher Geduld hat sie mir den Umgang mit Versuchstieren und das Arbeiten mit Skinner-Boxen vermittelt. Danke, dass du mich an deiner jahrelangen Erfahrung hast teilhaben lassen und ich jederzeit mit meinen Fragen zu dir kommen durfte.

Bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung Tierphysiologie bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung im Laboralltag und in der Tierhaltung. Danke darüber hinaus für die angenehme Atmosphäre und die unterhaltsamen Mittagspausen.

Für die finanzielle Förderung meiner Arbeit bedanke ich mich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Ein herzliches Dankeschön gilt meinen Freundinnen und Freunden für ihr andauerndes Interesse und ihre fortwährenden Ermutigungen. Danke Amrei, dass du mich durch jede

Phase meiner Arbeit begleitet hast. Danke Katarina, für deine klaren Worte und deine sprachliche Kompetenz.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meiner Familie: meinen Eltern, meiner Oma und meinem Bruder. Danke, dass ihr mein Leben begleitet. Eure Unterstützung hat maßgeblich zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen. Ich bin glücklich und stolz Teil dieser Familie zu sein.

Mein größter Dank gilt meiner eigenen kleinen Familie. Danke an meine Kinder, die mein Leben bereichern. Bei meinem Mann Tim-Felix bedanke ich mich für die praktische und technische Unterstützung meiner Arbeit. Danke, für deinen emotionalen Beistand, deinen beständigen Rückhalt und für deine Liebe.

12 LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Bettina Silvia Mai, geb. Veith
geboren am 02.12.1984 in Nürtingen

Promotion

2010 – 2019 Promotion an der Universität Stuttgart, Institut für Biomaterialien und biomolekulare Systeme, Abteilung Neurobiologie;
Betreuer Prof. Dr. W. Hauber
„Neurobiologische Untersuchungen zur Rolle von Dopamin bei risikoabhängigem Entscheidungsverhalten“

Hochschulstudium

2010 Diplomarbeit an der Universität Stuttgart, Institut für Biomaterialien und biomolekulare Systeme, Abteilung Tierphysiologie;
Betreuer Prof. Dr. W. Hauber
„Der Einfluss des Motivationszustandes auf Kosten-Nutzen-abhängige Entscheidungen: Neurobiologische Untersuchungen zur Rolle des Dopamins“

2004 – 2010 Studium der Technischen Biologie an der Universität Stuttgart
Abschluss: Diplom-Biologin (technisch orientiert)
Gesamtnote des Diplomzeugnisses: „sehr gut“
Hauptfach: Genetik
Nebenfächer: Tierphysiologie, Mikrobiologie

Schulbildung

1995 – 2004 Gymnasium Neckartenzlingen

1991 – 1995 Grund- und Hauptschule Altdorf / Neckartenzlingen