

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer

Glukose vermittelte Modulation der Aktivierung
Salienz kodierender Gehirnregionen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von

Philipp Sascha Stauß

aus
Ulm

2019

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Georg Grön

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Adolph

Tag der Promotion: 07.08.2020

Vorwort

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vorab im Journal of Sexual Medicine 15: 20-28 (2018) durch den Elsevier Verlag publiziert:

Ulrich M, **Stauss P**, Grön G: Glucose Modulates Human Ventral Tegmental Activity in Response to Sexual Stimuli. The Journal of Sexual Medicine 15: 20-28 (2018).

Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.11.014>

Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>III</i>
1 Einleitung	1
1.1 Salienznetzwerk	3
1.2 Das dopaminerge Belohnungssystem	4
1.2.1 Der präfrontale Kortex (PFC)	6
1.2.2 Die Amygdala	7
1.2.3 Das Striatum	8
1.2.4 Der Hypothalamus (HT)	9
1.2.5 Die Insula	9
1.3 Einfluss von Glukose auf dopaminerge Neurone	10
1.4 Aktivierung dopaminergener Neurone durch Sex-Stimuli	11
1.5 Spezifische visuelle Verarbeitung körperbezogener Bilder	12
1.6 Zielsetzung und Hypothese	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Probandenstichprobe	14
2.2 Studienablauf	16
2.3 Stimuli	17
2.3.1 Auswahl des Bildmaterials	17
2.3.2 Darstellung des Bildmaterials	18
2.4 Infusion von Glukose	19
2.5 Funktionelle Magnetresonanztomographie	20
2.5.1 Datenerhebung	20
2.5.2 Datenverarbeitung	20
2.5.3 Datenanalyse	21

3	<i>Ergebnisse</i>	23
3.1	Überprüfung Glukose vermittelter Effekte im Hypothalamus und in der ventralen tegmentalen Area	24
3.2	Explorative Gesamtgehirnanalyse Glukose vermittelter Effekte	27
3.3	Kontrollregion	32
4	<i>Diskussion</i>	35
4.1	Modulation in VTA und Hypothalamus	36
4.1.1	Sexuelle Stimuli im Vergleich zu nahrungsmittelbezogenen Stimuli	38
4.2	Signalmodulation weiterer Salienz kodierenden Gehirnregionen	39
4.2.1	Einflussnahme auf die Amygdala und Insula	39
4.2.2	Rolle der Substantia nigra und des Nucleus raphe	40
4.3	Spezifität der getesteten Glukose induzierten Modulation	42
4.4	Einschränkungen der Studie	43
4.5	Schlussfolgerung	44
5	<i>Zusammenfassung</i>	45
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	47
7	<i>Danksagung</i>	57
8	<i>Lebenslauf</i>	58

Abkürzungsverzeichnis

AC	Commissura anterior
ACC	Anteriorer zingulärer Kortex
ADP	Adenosindiphosphat
ALM	Allgemeines lineares Modell
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
a.u.	Arbitrary units
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	Blood oxygenation level dependent
DA	Dopamin
dACC	Dorsaler anteriorer zingulärer Kortex
dIPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
EPI	Echoplanare Pulssequenz
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FN	Bekleidete Frauen
FS	Entkleidete Frauen
FWE	Family-wise error correction
FWHM	Full-width at half maximum
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GLUTs	Glukose-Transport-Kanäle
HC	Hochkalorisch
HRF	Hämodynamische Antwortfunktion
HT	Hypothalamus
KATP	ATP-abhängige Kalium-Kanäle
LC	Niederkalorisch
LCD	Liquid-Crystal-Display
mM	Millimol
MNI	Montreal Neurological Institute
MP-RAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MRT	Magnetresonanztomograph

N	Entkleidete sowie bekleidete Männer
NAc	Nucleus accumbens
Ncl.	Nucleus
OFC	Orbitofrontaler Kortex
pACC	Parazingulärer Kortex
PC	Commissura posterior
PD	Protonendichte
PFC	Präfrontaler Kortex
pgACC	Perigenualer anteriorer zingulärer Kortex
SD	Standardabweichung
sgACC	Subgenualer anteriorer zingulärer Kortex
SGLT	Natrium-Glukose-Kotransporter
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TTL	Transistor-Transistor-Logic
vmPFC	Ventromedialer präfrontaler Kortex
VTA	Ventrale tegmentale Area

1 Einleitung

Die heutige industrielle Wohlstandsgesellschaft bietet einen Überfluss an oberflächlichen Verführungen, welche im schlimmsten Falle zu maladapтивem Suchtverhalten mit negativen Langzeitfolgen für Gesundheit oder Wohlbefinden führen können.

So kann beispielsweise der übermäßige Verzehr schmackhafter, fettreicher und kohlenhydratreicher Speisen jenseits der homöostatischen Sättigung zu Fettleibigkeit führen. In Deutschland sind laut einer Auswertung des Robert-Koch-Instituts von 2014/2015 rund 54,0 % der Erwachsenen von Übergewicht und Adipositas betroffen (Robert-Koch-Institut 2014, Lange et al. 2015). Ein anderes Beispiel ist außer Kontrolle geratenes Sexualverhalten, das unter anderem auch als "Sexsucht" bezeichnet wird. Hierunter sollen in etwa 3% - 6% der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung der USA leiden (Krueger u. Kaplan 2001, Kuzma u. Black 2008).

Nahrung und Sex sind primäre Verstärker, die neuronale Aktivität im sogenannten dopaminergen Belohnungssystem auslösen. Eine Funktion dieses Systems besteht unter anderen darin, internen und externen Reizen Salienz zuzuordnen (Menon u. Uddin 2010, Bromberg-Martin et al. 2010). Im Herzen dieses Systems liegt die ventrale tegmentale Area (VTA), eine Mittelhirnregion, die reich an dopaminergen Neuronen ist. Bekannt ist, dass Dysbalance im Belohnungssystem zu Dysfunktionen in der Nahrungsaufnahme, psychiatrischen Störungen wie Substanzmissbrauch oder gestörtem Sexualverhalten führen kann (Volkow, Nora D. u. Morales 2015, Tang et al. 2012, Frank et al. 2012).

Bereits vor Jahrzehnten konnte in Tierversuchen an Ratten gezeigt werden, dass Glukose als Signalmolekül die Aktivität von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra und der VTA unterdrücken kann (Saller u. Chiodo 1980, Amorosio et al. 1990, Daring et al. 1995, Levin 2000, Freeman et al. 2001). Somit könnte gegebenenfalls Glukose als ein Mittel zur Modulation der Aberration der

Salienzkodierung von Reizen eingesetzt werden, die wie schmackhaftes Essen oder sexuelle Reize (z.B. Pornographie) an suchterzeugenden Verhaltensweisen beteiligt sind.

In Translation der oben genannten tierexperimentellen Befunde konnten vor einiger Zeit zum ersten Mal Glukose induzierte Effekte auf die VTA-Aktivität bei gesunden, männlichen Teilnehmern mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) gezeigt werden (Ulrich et al. 2016).

1.1 Saliennetzwerk

Der Begriff „Saliennz“ stammt ursprünglich vom lateinischen Verb „salire“ (salio, salivi, saltus sum, saliens) ab, das übersetzt „springen“ heißt. Ein salienter Reiz ist also ein Reiz, der offenbar „ins Auge springt“, dem aufgrund bestimmter Merkmale Bedeutsamkeit für aktuelle oder in der Zukunft liegende Handlungstendenzen zukommt. An der Kodierung eines Reizes als salienten Reiz sind unterschiedliche neuronale Strukturen beteiligt. Zu diesem Saliennznetzwerk zählen unter anderem kortikale Strukturen wie der anteriore und parazinguläre Kortex (ACC und pACC), die anteriore Insula und der dorsolaterale präfrontale Kortex (dlPFC) (Touroutoglou et al. 2012, Seeley et al. 2007). Die Saliennz eines sensorischen Eindrucks ist extrinsisch über dessen Merkmale wie Intensität und Neuartigkeit bestimmt. Intrinsisch treten Emotion, Stimmungs- und Motivlage hinzu (Tsakanikos 2004), sowie Prozesse der kognitiven Steuerung (top-down). Subkortikal sind weiterhin Hypothalamus, Amygdala und andere (para-)limbische Areale von Bedeutung (Dalglish 2004, Lindquist et al. 2012). Im limbischen System erfolgt durch Erlernen und Speicherung verhaltensrelevanter Assoziationen zu entsprechenden Reizen die Manifestation von Verhaltenstendenzen. Je nach Reizinhalt und intrinsischer Modulation können saliente Reize auch direkt belohnend wirken beziehungsweise Belohnung prädizieren. Durch Streben nach einem belohnenden Reiz (engl.: craving) kann diesem Reiz eine immer höhere Saliennz zugeordnet werden und dysfunktionale Saliennzattribuion kann maßgeblich an der Entstehung maladaptiver Verhaltensweisen wie Suchterkrankungen beteiligt sein (Kullmann et al. 2013, Peters et al. 2016, Dong et al. 2018, Jankowski et al. 2018). Der zentrale Neuromodulator ist in diesem Zusammenhang Dopamin, der direkt oder indirekt in den oben genannten Schaltkreisen an Entstehung und Aufrechterhaltung (dysfunktionaler) Saliennzattribuion beteiligt ist. Die dopaminergen Kerne des Mittelhirns sind der Ausgangsort dopaminergere Projektionen und spielen als zentrale Schaltstelle für Saliennzattribuion eine bedeutsame Rolle (Bromberg-Martin et al. 2010, Menon u. Uddin 2010, Zweifel et al. 2011, Lammel et al. 2012, Matsumoto u. Takada 2013, Jin u. Costa 2010).

1.2 Das dopaminerge Belohnungssystem

Dopamin (DA) spielt für Verstärkung und Motivation von Handlungen eine wichtige Rolle. So wirken hirnaktive Substanzen und Suchtmittel oft als Verstärker durch eine gesteigerte Dopaminübertragung (Wise 2004, Berridge, K. C. u. Robinson 1998). Die DA-freisetzenden Neurone des Mittelhirns stellen die Hauptquelle von DA in der Großhirnrinde und in vielen subkortikalen Bereichen dar. Ihre Kerngebiete bilden die Pars compacta der Substantia nigra und die ventrale tegmentale Area (VTA) (Björklund u. Dunnett 2007).

Allerdings besitzt die VTA nicht nur dopaminerge Neurone, sondern auch Gamma-Aminobuttersäure- (GABA) und glutamaterge Neurone. Diese sind in der Regel Interneurone mit Projektionen in den medialen präfrontalen Kortex und Nucleus (Ncl.) accumbens (Tan et al. 2012, Dobi et al. 2010, Taylor et al. 2014, Brown et al. 2012), die indirekt an der dopaminergen Regulation beteiligt sind. Weiterhin finden sich auch DA-Neurone, welche zusätzlich Glutamat, GABA, Neurotensin oder Cholecystokinin als Kotransmitter freisetzen können (Tritsch et al. 2012, Stuber et al. 2010, German u. Liang 1993). Funktionell ist die sogenannte phasische Aktivierung der DA-Neurone von besonderem Interesse, da diese im Zielgebiet einen signifikanten Anstieg an extrazellulärem DA zur Folge hat (Owesson-White et al. 2012). Zudem lässt sich die zeitliche Differenz, welche sich bei motivierendem Verhalten im Bereich von Sekundenbruchteilen abspielt, durch eine Änderung der phasischen Aktivität am besten abbilden (Carelli 2004).

Die Afferenzen zur VTA spielen eine entscheidende Rolle für diese phasische Aktivierung der dort gelegenen GABAergen und DA-Neurone, während für die glutamatergen Neurone noch keine eindeutige Afferenz nachgewiesen werden konnte. Zudem kommen die Afferenzen auf GABAerge und DA-Neurone aus denselben Gehirnregionen. Hierbei lassen sich Subgruppen, die durch Input- und Output-Korrelation unterschieden werden, vermuten (Oliva u. Wanat 2016, Beier et al. 2015). Auch die Efferenzen projizieren in Gehirnregionen, die sich in einzelne Subgruppen unterteilen lassen. Eine Auflistung der wichtigsten Afferenzen und Efferenzen erfolgt in Tabelle 1 (Yetnikoff et al. 2014, Oliva u. Wanat 2016, Beier et al. 2015, Watabe-Uchida et al. 2012).

Tabelle 1: Auflistung der wichtigsten Afferenzen und Efferenzen der VTA
Zusammengestellt nach (Yetnikoff et al. 2014, Oliva u. Wanat 2016, Beier et al. 2015, Watabe-Uchida et al. 2012).

Abkürzungen: Ncl. = Nucleus

Afferenzen	Efferenzen
Dorsale Raphekerne	Laterale Habenulae
Lateraler Hypothalamus	Lateraler Hypothalamus
Präfrontaler Kortex	Präfrontaler Kortex
Ncl. accumbens	Ncl. accumbens
Amygdala	Amygdala
Ventrales Pallidum	Ventrales Pallidum
Ncl. striae terminalis	Ncl. striae terminalis
Laterodorsaler tegmentaler Ncl.	Dorsales Striatum
Pedunculo-pontiner tegmentaler Ncl.	Hippocampus
Rostromedialer tegmentaler Ncl.	Globus pallidus
	Periaquäduktales Grau

Bereits seit den 80iger Jahren sind vier dopaminerge Projektionsbahnen zusammengefasst worden: das nigrostriatale und tuberoinfundibuläre System, welche eher mit motorischen bzw. endokrinologischen Prozessen assoziiert werden, sowie das mesokortikale und mesolimbische System (Lindvall et al. 1983). Auf einzelne Strukturen aus den beiden letzteren Systemen wird im Folgenden genauer eingegangen, insoweit sie für die Kodierung von Salienz von Bedeutung sind.

1.2.1 Der präfrontale Kortex (PFC)

Das mesokortikale System stellt die dopaminerge Verbindung zwischen VTA und kortikalen Arealen dar, wovon der Großteil den präfrontalen Kortex (PFC) innerviert, welchem generell Aufgaben der kognitiven Kontrolle von Motivation, Emotion und Volition zugeschrieben werden. Genauer werden dem dorsalen PFC, welcher unter anderem den dorsalen ACC (dACC), den dlPFC und den inferioren, frontalen Gyrus umschreibt, Top-Down-Regulation und kognitive Funktionen zugeschrieben. Dem ventromedialen PFC (vmPFC), welcher den subgenualen ACC sowie den medialen orbitofrontalen Kortex (OFC) umschreibt, werden emotionsregulatorische Aufgaben zugeschrieben. Dem ventrolateralen PFC und lateralen OFC schreibt man vor allem Impulskontrolle zu (Goldstein u. Volkow 2011).

Der dlPFC ist ein funktionelles Areal, welches stark mit dem zentralen kognitiven Kontrollnetzwerk des Gehirns assoziiert ist, indem er exekutive Funktionen zur Verfügung stellt oder diese moduliert (Kuo u. Nitsche 2012, Menon 2011, McTeague et al. 2016). Beispielsweise wird durch Top-Down-Regulation des dorsolateralen Caudatums zielgerichtetes Verhalten moduliert (Furman et al. 2011). Dies trifft unter anderem auch für die Regulation von „craving“ zu. Hierbei konnte beispielsweise erhöhte Aktivität im dlPFC und verminderte Aktivierung im ventralen Striatum und der VTA gemessen werden (Kober et al. 2010).

Dem vmPFC wird eine Rolle bei der Evaluation zielgerichteter Entscheidungen zugeschrieben. Er ist stark an der Repräsentation des subjektiven Wertes einer Belohnung beteiligt. Interessanterweise konnte ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang in der Aktivität des dlPFC und des vmPFC nachgewiesen werden, wobei die Aktivität im dlPFC bei der Ausübung von Selbstkontrolle ansteigt und im selben Ausmaß die Aktivität des vmPFC vermindert wird (Hare et al. 2009). Folgt man den Schlussfolgerungen der Autoren, lässt sich dieses Zusammenspiel zwischen dlPFC und vmPFC als zentral für die Aufrechterhaltung langfristiger Ziele und Abschirmung zielrelevanter Information interpretieren. Das DA-System scheint hierbei eine modellierende Rolle über die mesokortikalen Bahnen einzunehmen. So können suchterzeugende Drogen wie Kokain über eine Modulation der DA-Kerngebiete

eine veränderte Funktionsweise des PFC erreichen, weshalb mit „craving“ assoziierte Handlungstendenzen zugunsten exekutiver Kontrolle Überhand gewinnen und schließlich zur Entwicklung von Drogensucht beitragen (Volkow et al. 2002, Volkow et al. 2009).

1.2.1.1 Der anteriore zinguläre Kortex (ACC)

Der ACC ist Teil des PFC. Für seine Funktionsweise werden spezielle Spindelzellneurone verantwortlich gemacht, welche bisher nur in Menschen und Menschenaffen nachgewiesen wurden (Allman et al. 2001). Unterteilen lässt sich der ACC in den dorsalen ACC (dACC), den subgenualen ACC (sgACC) und den perigenualen ACC (pgACC). Während der dACC eher mit kognitiven Funktionen in Verbindung gebracht wird, spielen sgACC und pgACC eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von Erkrankungen der Stimmung und weisen ein emotionsbezogenes Aktivitätsmuster auf. Durch Tracer-Injektion konnten an Affen die zahlreichen Afferenzen des ACC von der Amygdala sowie interne Verbindungen dargestellt werden (Kim et al. 2018).

Die kognitiven Aufgaben des dACC enthalten Dimensionen wie z.B. Belohnungserwartung, Kosten-Nutzen-Erwägung und Korrektur fehlergeleiteter Entscheidungsfindung. Neuere Studien bringen hierfür explizit eine Verschaltung zwischen dACC, Locus coeruleus und VTA in Verbindung, was als „reinforcement meta-learning“ bezeichnet wird (Silvetti et al. 2018). Wie genau der dACC Entscheidungen moduliert, ist weiterhin unklar (Bezael et al. 2018).

1.2.2 Die Amygdala

Zahlreiche Studien binden die Amygdala in die Verarbeitung zielrelevanter Reize mit ein. Sie ist in der Lage assoziierte Erregung zu vermitteln. Hierbei reagiert die Amygdala besonders auf emotionale Reize, die mit Angst oder Aversion assoziiert sind (Davis u. Whalen 2001, Whalen et al. 2004, Anderson et al. 2003, Phelps 2006). Die Amygdala steht in enger Verbindung mit dem ACC und dem medialen PFC (Quirk et al. 2003, Unal et al. 2010). Die Amygdala wird mit der Neubewertung von Stimuli, dem „reappraisal“, in Verbindung gebracht. So wird eine Neubewertung aversiver Reize durch Modulation der

Amygdala durch Areale der kognitiven Kontrolle beschrieben (Buhle et al. 2014), was auch mit einer Änderung der Salienzattribution einhergehen muss. Aus dem Ncl. centralis der Amygdala und dem Ncl. striae terminalis bildet sich die sogenannte verlängerte Amygdala (Fox et al. 2015). Es bestehen direkte Verbindungen des Ncl. striae terminalis und der VTA, worüber letztlich eine starke, mit DA-Ausschüttung verbundene Aktivierung der VTA erfolgt (Kudo et al. 2014, Georges u. Aston-Jones 2002). Ebenso bestehen Verbindungen des Ncl. centralis zur VTA, welchen eine Rolle in Motivation und Affektion der Angstkonditionierung und von Belohnungsprozessen zugeschrieben werden (Watabe-Uchida et al. 2012, Balleine u. Killcross 2006).

1.2.3 Das Striatum

Das Striatum als Teil der Basalganglien, bildet sich aus Ncl. caudatus und Putamen, welche über den Ncl. accumbens (NAc) verbunden sind. Die verschiedenen Strukturen des Striatums lassen sich mit unterschiedlichen Funktionen in Verbindung bringen: der NAc mit Belohnung, Freude und Motivation, der Ncl. caudatus mit Kognition und das Putamen mit motorischer Kontrolle (Haber 2016, Berridge u. Kringelbach 2015). Allerdings sind die Übergänge fließend und die hier dargestellte Kategorisierung gibt bestenfalls einen groben Überblick. Gerade die DA-Verbindungen der VTA zum NAc stehen funktionell mit dem Verlangen in Zusammenhang und spielen so eine Rolle in der Entstehung von Salienz ehemals neutraler Reize. Von der Motivation zur Ausführung einer belohnenden Handlung (engl.: wanting) muss die neuronale Verarbeitung des hedonischen Wertes von Belohnung (engl.: liking) unterschieden werden, da diese - selbst beim Menschen - unabhängig voneinander gemessen werden können. Der Modulation allein des „wanting“ liegen vermutlich Verbindungen der VTA mit der in der Schale des NAc befindlichen Neurone vom Typ D1 zugrunde (Berridge u. Kringelbach 2015, Dumitriu et al. 2012, Nestler 2013), wobei zu erwähnen ist, dass über inhibierende Neurone des NAc zurück in die VTA ein negativer Feedback-Mechanismus beschrieben wurde (Rahman u. McBride 2000). Drogen üben ihre erste verstärkende Wirkung über DA am NAc aus, indem sie den direkten striatalen Weg über D1-Rezeptoren aktivieren und den indirekten striato-

kortikalen Weg über D2-Rezeptoren hemmen. Wiederholte Verabreichung löst neuroplastische Veränderungen in den glutamatergen Afferenzen zum Striatum und den DA-Kerngebieten aus, wodurch die Reaktivität des Gehirns auf Drogenanreize erhöht und die Empfindlichkeit gegenüber anderen Reizen verringert wird (Volkow u. Morales 2015). Auch natürliche Verstärker wie Sex oder Nahrung lösen Aktivierung an D1- und D2-Rezeptoren aus. Im Gegensatz zu Drogen endet aber im Normalfall die Aktivierung nach Konsum des salienten Stimulus (Volkow u. Morales 2015).

1.2.4 Der Hypothalamus (HT)

Der Hypothalamus (HT) gilt als zentrale Regulationsstelle der Homöostase unter anderem von Sexualverhalten (Ortigue et al. 2010, Brunetti et al. 2008). Es bestehen enge Verbindungen zum dopaminergen Belohnungssystem (Kelley et al. 2005, Hernandez u. Hoebel 1988). So zeigen sich Verbindungen über den D2-Rezeptor im NAc nicht nur zum ventralen Pallidum, sondern auch zum HT (Humphries u. Prescott 2010). Auch andere Areale wie die Amygdala und die VTA, welche mit dem Belohnungssystem assoziiert werden, projizieren in den HT (Reppucci u. Petrovich 2016, Yetnikoff et al. 2014). Zudem erhält die VTA direkt starken Einfluss über erregende Bahnen des lateralen HT, was mit Reizbewertungen assoziiert sein kann (Watabe-Uchida et al. 2012).

1.2.5 Die Insula

Die Insula wird durch ihre zahlreichen Verbindungen mit regulatorischen Funktionen von Affekt, empathischen Prozessen und interozeptivem Bewusstsein assoziiert (Menon u. Uddin 2010, Augustine 1996). Sexuelles Verlangen und Liebe z.B., welche neurobiologisch schwer voneinander zu trennen sind, können mit einer spezifischen posterior-anterioren Inselaktivierung in Verbindung gebracht werden. Hierbei werden Hirnareale rekrutiert, welche einen neuronalen Kreislauf aus Emotion, Vergnügen, Belohnungserwartung, Gewohnheitsbildung und Merkmalserkennung vermitteln (Cacioppo et al. 2012). So wird der anterioren Insula zusammen mit dem ACC eine wichtige Rolle im Salienznetzwerk zugeschrieben. Darunter fallen Aufgaben wie die Diskrimination der Wichtigkeit interner und externer

persönlicher Reize, Bottom-Up-Erkennung salienter Stimuli und die Verknüpfung anderer großer Netzwerke, um auf diese zu reagieren, z.B. über Modulation der Reaktivität auf einen salienten Stimulus (Menon u. Uddin 2010), wobei der posterioren Insula mehr sensorische Attribution zugeschrieben wird (Craig 2002). Generell scheinen Suchterkrankungen mit einer reduzierten Aktivität der Insula einherzugehen (Droutman et al. 2015).

1.3 Einfluss von Glukose auf dopaminerge Neurone

Dass die zentralen dopaminergen Kerngebiete in Ratten selbst den Blutglukosespiegel detektieren und dieser Einfluss auf ihre Aktivität hat, konnte bereits in den 1980er Jahren gezeigt werden und wurde daraufhin mehrfach bestätigt (Saller u. Chiodo 1980, Amoroso et al. 1990, During et al. 1995, Levin 2000, Freeman et al. 2001). Die am besten untersuchte Glukose sensible Struktur des Gehirns ist der ventromediale Ncl. des Hypothalamus, welcher bereits 1969 als solche identifiziert wurde (Oomura et al. 1969). Dabei wurden Anteile gefunden, die durch Glukose sowohl aktiviert, als auch inhibiert werden können (Kang et al. 2004). Hierfür wurden Glukose-Transport-Kanäle (GLUTs), Natrium-Glukose-Kotransporter (SGLT), Metaboliten der Glykolyse, vor allem Adenosin-mono/di/tri-Phosphat (AMP,ADP,ATP) und Transmembrankanäle in Hinblick auf ihre Rolle bei der neuronalen Glukosesensorik untersucht (Kang et al. 2004, Koekkoek et al. 2017). Letztere Transmembrankanäle, genauer ATP abhängige Kalium-Kanäle (KATP), konnten auch in dopaminergen Kerngebieten nachgewiesen werden (Röper u. Ashcroft 1995). Ihre Funktionsweise gleicht der von Transmembrankanälen insulinfreisetzender Zellen des Pankreas, nur dass statt Insulin die Freisetzung von GABA auf lokale und systemische Glukoseveränderungen moduliert zu werden scheint (During et al. 1995). Levin konnte 2000 durch Implantation von Mikrodialysesonden in die Substantia nigra und das Striatum männlicher Ratten zeigen, dass eine veränderte Glukosekonzentration in der Substantia nigra die Freisetzung von DA im Striatum moduliert. Hierbei führten 20 Millimol (mM) Glukose zu einer verminderten Freisetzung von DA im Striatum, was durch die KATP vermittelte Freisetzung von GABA erklärt wird. Hingegen führten 50 mM Glukose zu einer vermehrten Freisetzung von DA, wofür eine

KATP-vermittelte Aktivierung dopaminerger Neurone diskutiert wird (Levin 2000). Kürzlich konnte auch Glukose vermittelte Modulation der VTA im Menschen gezeigt werden (Ulrich et al. 2016). Hierbei wurden in einer fMRT-Studie männlichen Probanden 10 g Glukose intravenös verabreicht, während diese zwischen hoch- und niederkalorischen (HC, LC) Nahrungsmitteln unterscheiden mussten. Die HC-Stimuli stellten einen hochsalienten Reiz für die nahrungsdeprivierten Probanden dar. Es konnte eine Reduktion der „blood oxygenation level dependent“ (BOLD) VTA-Aktivität auf HC-Stimuli durch die Glukosebehandlung gezeigt werden. In der Kontrollgruppe ohne Glukosebehandlung zeigte sich keine Änderung der Aktivität (Ulrich et al. 2016).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der genaue Mechanismus der Glukosesensorik noch nicht vollständig geklärt werden konnte, wobei klar zu sein scheint, dass ein Einfluss auf die Verhaltenskontrolle sowie das Belohnungssystem durch die Glukose vermittelte Modulation besteht (Koekkoek et al. 2017, Shimazu u. Minokoshi 2017, Steinbusch et al. 2015, Ulrich et al. 2016).

1.4 Aktivierung dopaminerger Neurone durch Sex-Stimuli

Die Arbeiten von Ulrich et. al 2016 und 2017 verwendeten Bilder hoch- und niederkalorischer Nahrungsmitteln zur Aktivierung von Kernstrukturen des dopaminergen Belohnungssystems (Ulrich et al. 2017, Ulrich, Steigleder et al. 2016, Ulrich, Endres et al. 2016, Simmons et al. 2005, Schur et al. 2009, Bragulat et al. 2010). Wie Nahrung ist auch Sex ein so genannter primärer Verstärker und in früheren Studien an Ratten und Menschen konnte bereits dargelegt werden, dass einzelne dopaminerge Hirnareale bei der Verarbeitung sexueller Reize aktiviert werden (Eibergen u. Caggiula 1973, Holstege et al. 2003, van Furth u. van Ree 1996, Rodríguez-Manzo u. Pellicer 2007). Das ventrale Striatum und der Hypothalamus werden vor allem durch die Intensität der sexuellen Reizung aktiviert, der ACC wird durch die Interaktion von Emotionsbewertung und sexueller Intensität aktiviert und der dorsomediale PFC, der dorsomediale Thalamus und die Amygdala vor allem durch die emotionale Komponente der sexuellen Erregung (Walter et al. 2008). Die VTA

scheint hier wieder eine besondere, modulierende Rolle einzunehmen. Durch Elektrostimulation der VTA in Ratten konnte gezeigt werden, dass Stimulation der dorsalen VTA die Paarungsbereitschaft der Tiere erhöht, während die Stimulation der ventralen VTA das Sexualverhalten hemmt (Rodríguez-Manzo u. Pellicer 2007). Auch beim heterosexuellen Menschen konnte in einer funktionell bildgebenden Studie mit Positronen-Emissions-Tomographie bei peniler Stimulation durch die Partnerin eine Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses in der VTA gemessen werden. Weitere Aktivitäten während der Ejakulation konnten auch im Putamen nachgewiesen werden (Holstege et al. 2003). Neuste Studien konnten zudem nahelegen, dass es keinen Unterschied in den dopaminergen Neuronen der VTA zwischen Mann und Frau gibt, da die Expression dieser Neurone beinahe ausschließlich über das X-Chromosom reguliert zu werden scheint (Chung et al. 2017).

1.5 Spezifische visuelle Verarbeitung körperbezogener Bilder

Aus einer Studie von Downing et al. 2001 ergibt sich die Annahme von einem Abschnitt im menschlichen lateralen okzipitotemporalen Kortex, welcher hoch spezifisch auf visuelle Bilder von menschlichen Körpern und Körperteilen reagiert. Die im Science 2001 veröffentlichten Ergebnisse präsentieren eine Reihe von fMRT-Studien, welche substantielle Hinweise für das sogenannte extrastriäre Körperareal liefern. In diesen Studien konnte in allen Probanden eine deutlich erhöhte Aktivität des genannten Areals für die Betrachtung von Standbildern menschlicher Körper und Körperteile gemessen werden, als bei der Betrachtung verschiedener unbelebter Objekte und Objektteile. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass das extrastriäre Körperareal ein spezielles System zur Verarbeitung der visuellen Erscheinung des menschlichen Körpers, mit Ausnahme des Gesichtes, ist (Downing et al. 2001). Dies legt nahe, dass die von uns verwendeten Stimuli nackter, weiblicher Torsi wegen der größeren Anzahl sichtbarer Körpermerkmale für dieses Areal höhere neuronale Aktivierung generieren als für bekleidete, weibliche Torsi.

1.6 Zielsetzung und Hypothese

Das Netzwerk der Salienzkodierung beinhaltet eine Vielzahl von Gehirnregionen, welche mit unterschiedlichsten Aufgaben betraut sind und hierfür zahlreiche Afferenzen und Efferenzen ausbilden. In diesem Netzwerk spielt die VTA als zentrales Kerngebiet eine bedeutsame Rolle. Einfluss auf die Aktivität der VTA ausüben zu können, könnte also mit einer veränderten Aktivierung der VTA auf belohnende Reize einhergehen. Eine neuere Studie konnte bereits eine erfolgreiche Modulation der VTA durch Glukoseinfusion für hochkalorische Nahrungsmittel als einen der beiden sogenannten primären Verstärker zeigen (Ulrich et al. 2016).

In Analogie zu dieser Arbeit galt es in dieser Studie zu untersuchen, ob Glukose auch die Aktivierung Salienz kodierender Strukturen für den zweiten Primärverstärker moduliert. Drei Fragen waren für die Durchführung dieser Studie zielführend:

- a) Gelingt eine Replikation der Ergebnisse der Studie von Ulrich et al. 2016 mit sexuell erregenden Reizen als Repräsentanten der Klasse weiterer primärer Verstärker? Können auch für diese Reizkategorie relative Signaländerungen in VTA und Hypothalamus beobachtet werden, die sich durch die Gabe derselben Glukosedosis ebenso verändern lassen, wie ihre Veränderung bereits für die relative Signaldifferenz auf hoch- und niederkalorische Reize gezeigt worden war?
- b) Zeigen sich signalmodulatorische Effekte durch Glukosegabe auch in anderen Salienz kodierenden Gehirnstrukturen, wie sie weiter oben beschrieben wurden?
- c) Inwieweit sind die Glukose vermittelten Signaländerungen spezifisch für diese Gehirnregionen, verglichen mit dem extrastriären Körperareal nach Downing et al. 2001? Mit anderen Worten: Gibt es auch Gehirnstrukturen, die zwar reizsensitiv aktiviert werden, deren differentielle Aktivität jedoch nicht durch Glukose moduliert wird?

2 Material und Methoden

2.1 Probandenstichprobe

Die Durchführung der Studie erfolgte mit positivem Ethikvotum vom 03.02.2015 (Antragsnummer: 377/14) in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki. Es wurden männliche Medizinstudenten der Universität Ulm rekrutiert, welche randomisiert einer Kontroll- oder Studiengruppe zugeteilt wurden. Als Aufwandsentschädigung wurden jedem Studienteilnehmer 30 € bezahlt.

Die Kontrollgruppe bestand aus 19 Probanden, die Studiengruppe aus 18 Teilnehmern. Das mittlere Alter der Kontrollgruppe war 24,4 Jahre (Standardabweichung (SD) = 1,8 Jahre). Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) lag bei 24,0 kg/m² (SD = 2,0 kg/m²). Die Studiengruppe hatte ein mittleres Alter von 23,3 Jahren (SD = 2,4 Jahre) und einen mittleren BMI-Wert von 23,3 kg/m² (SD = 1,7 kg/m²). Die beiden Gruppen unterschieden sich in BMI ($t(35) = 1,22$, $p = 0,230$) und Alter ($t(35) = 1,55$, $p = 0,129$) nicht signifikant voneinander.

Die Probanden waren ausschließlich männlich, heterosexuell und rechtshändig. Durch die Rekrutierung von Studenten der Universität Ulm und durch die Altersbegrenzung wurde versucht, Bildungsstand und andere sozioökologische Merkmale in beiden Gruppen möglichst konstant zu halten. Zusammen mit den Kontraindikationen einer fMRT-Untersuchung und einer Glukoseinfusion ergaben sich die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Alter: 20 bis 30 Jahre
- Stabiles Körpergewicht in den letzten 3 Monaten
- Rechtshändigkeit
- Heterosexualität
- Männlich
- Nüchtern (mind. 8 Stunden vor Studienteilnahme keine Nahrungsaufnahme)
- 48 Stunden sexuelle Abstinenz

Ausschlusskriterien:

- Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Epilepsie, Migräne, chronische Spannungskopfschmerzen
- Schwere oder chronische körperliche Erkrankung
- Hydrozephalus-Shunt
- großflächige Tattoos im Hals-, Kopf- oder Schulterbereich
- Metallimplantate oder -fremdkörper im Kopf oder im Körper
- Herzschrittmacher
- Zustand nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma oder nach Operation von Hirntumoren
- Aktuelles Leiden an Tinnitus
- Diabetes, Insulinresistenz oder gestörte Glukosetoleranz
- Blutgerinnungsstörungen

2.2 Studienablauf

Nach sorgfältiger Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erschienen die Teilnehmer nüchtern zum Untersuchungstermin. Nüchternheit wurde mittels Blutzuckermessung aus Kapillarblut mit einem mobilen Gerät (ACCU-CHEK InformII; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) überprüft. Teilnehmer mit einem Blutzuckerspiegel über 125 mg/dl wären nicht zur Teilnahme am Studientag zugelassen worden. Die Studiengruppe hatte einen gemittelten Ausgangswert von 90,8 mg/dl (SD = 6,1 mg/dl), die Kontrollgruppe hatte im Mittel 88,2 mg/dl (SD = 4,1 mg/dl). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ($t(35) = 1,54$, $p = 0,132$).

Im Anschluss erfolgte die Aushändigung der Probandeninformation und Einwilligungserklärung. Diese wurden besprochen und vom Probanden unterschrieben. Daraufhin erfolgte die Instruktion des Probanden über den genauen Ablauf der Untersuchung und über die Aufgabe, die er zu bewältigen hatte.

Bei Bedarf wurden Korrekturgläser für Probanden zur Verfügung gestellt und Gehörschutz eingelegt. Als nächstes wurde den Probanden der Studiengruppe ein peripherer Venenverweilkatheter in die linke Ellenbeuge gelegt. Nun wurde im nächsten Schritt der Proband im Magnetresonanztomograph (MRT) platziert. Bei Teilnehmern der Studiengruppe wurde die Infusionspumpe angeschlossen.

Nach Durchführung des Localizers (ca. 1 Minute) wurde ein anatomisches dreidimensionales, T1-gewichtetes MRT des gesamten Gehirns aufgenommen (ca. 5 Minuten). Hierauf folgte eine kurze Einübung des Experimentes, ohne dass das MRT eingeschaltet wurde. Es wurden 20 Bilder in ca. 2 Minuten gezeigt, um sicherzustellen, dass der Proband die Aufgabe korrekt ausführte und alle Systeme funktionierten. Danach schloss sich das eigentliche Experiment an, bei dem der Proband insgesamt 240 Bilder in ca. 25 Minuten betrachtete. Zum Abschluss wurde noch eine Protonendichte (PD)-gewichtete Messung durchgeführt (ca. 5 Minuten).

2.3 Stimuli

Als Stimuli wurden Bilder von Oberkörpern entkleideter Frauen (FS) im Vergleich zu bekleideten Frauen (FN) verwendet, um einen sexuellen Reiz zu setzen. Bilder von Oberkörpern entkleideter sowie bekleideter Männer (N) bildeten die Kontrollbedingung. Insgesamt wurden 240 Bilder präsentiert, mit je 60 Bildern für jede der vier Stimuluskategorien. Die Aufgabe des Probanden bestand darin, mittels einer Tastatur in seiner rechten Hand schnellstmöglich und präzise zu entscheiden, ob ihm ein Mann oder eine Frau präsentiert wurde. Dabei galt es, die Taste unter dem Zeigefinger der rechten Hand bei Abbildung einer Frau und die unter dem Mittelfinger der rechten Hand bei Abbildung eines Mannes zu betätigen.

2.3.1 Auswahl des Bildmaterials

Da keine Datenbank auffindbar war, die die eigenen Ansprüche an das Bildmaterial erfüllte, wurde unter Nutzung der Google-Suchfunktion nach geeignetem Bildmaterial in frei erhältlichen Quellen gesucht. Darin begründet sich, dass hier kein Bildmaterial veröffentlicht werden kann. Die strengen Anforderungen, die wir an das Material stellten, können daher im Folgenden nur beschrieben werden.

Zum einen sollte die abgebildete Person möglichst frontal und in neutraler Pose mit neutralem Gesichtsausdruck gezeigt sein. Des Weiteren wurde der Hintergrund herausretuschiert und zu einem weißen neutralen Hintergrund verändert. Danach wurden die Bilder mehrfach Filteroperationen unterzogen, um einen möglichen Unterschied der technischen Daten wie Farbe, Kontrast und Helligkeit möglichst gering zu halten. Weiterhin wurden die Bilder auf eine Maximalhöhe von 400 Pixel skaliert. Das Material wurde auf Höhe der Spina iliaca superior anterior beschnitten und zentriert. Primäre Geschlechtsorgane waren daher nicht sichtbar. Der sexuelle Reiz des weiblichen Beckens blieb erhalten. Alle abgebildeten Personen waren geschätzt jünger als 30 Jahre. Die bekleideten Personen trugen beispielsweise T-Shirts, Pullover, Jacken oder Businesskleidung.

2.3.2 Darstellung des Bildmaterials

Das Bildmaterial wurde auf einem 32-Zoll-Liquid-Crystal-Display (LCD, NordicNeuroLab AS, Bergen, Norway) präsentiert, welcher von einem 64 bit Computer (Windows 7 SP1) über das Programm Presentation 14.8 (Neurobehavioral Systems, San Francisco) angesteuert wurde. Dieses Programm detektierte auch die Antworten der Probanden durch die weiter oben beschriebene Tastatur.

Wie schon in einer der früheren Arbeiten (Ulrich et al. 2016) wurde der zeitliche Ablauf des Experimentes in vier Phasen unterteilt, die später einzeln betrachtet werden sollen. Diese Unterteilung war den Probanden nicht bewusst. Jede Phase war 6,4 Minuten lang und es wurden jeweils 15 FS-Stimuli, 15 FN-Stimuli und 30 N-Stimuli präsentiert. Jeder Stimulus wurde für 2,5 Sekunden präsentiert. Zwischen den Stimuli war ein schwarzes Fixationskreuz auf weißem Hintergrund zu sehen. Der Proband wurde angehalten, so schnell und so korrekt wie möglich seiner Aufgabe nachzukommen, solange der Stimulus präsentiert wurde.

Reihenfolge und zeitliche Abfolge der Stimuli waren zuvor durch das Programm OptSeq2 festgelegt worden. Dieses Programm bestimmt die zeitliche Abfolge zwischen den einzelnen Stimuli so, dass theoretisch eine optimale Kontrastsensitivität zwischen den einzelnen Stimuluskategorien resultieren kann. Dabei werden die Reize so schnell hintereinander präsentiert, dass sich die einzelnen hämodynamischen Antworten überlappen (rapid-presentation event-related-fMRT). Folgt auf den aktuellen Stimulus ein Stimulus einer anderen Kategorie, erhöht sich der Kontrast zwischen beiden Reizklassen. Ebenso jedoch erlaubt der Algorithmus, der die Sequenz kodiert, ein teilweises Abklingen der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) durch längere, ereignisfreie Intervalle (Null Events). Daraus resultiert eine Kontrasterhöhung zwischen zwei Stimuli der gleichen Kategorie in Bezug auf die implizite Baseline. Somit ergaben sich variierende Intervalle zwischen zwei zeitlich aufeinander folgenden Stimuli (Mittelwert = 3,8 s, SD = 3,7 s, Maximum = 25,0 s).

Die Reihenfolge der Stimuli wurde überdies so modifiziert, dass nur maximal drei Stimuli derselben Kategorien direkt aufeinander folgen durften. Zudem

wurden die Onsets der Stimuli gejittert, d.h. Bruchteile der fMRT-Repetitionszeit wurden zu den ursprünglich berechneten Onset-Zeitpunkten hinzu addiert. Die somit erhöhte Abtastrate der HRF erlaubt ihre präzisere Schätzung. Hieraus entstand jedoch kein Nachteil der geschätzten Kontrastsensitivität.

2.4 Infusion von Glukose

Nach dem Legen der peripheren Venenverweilkanüle in die linke Ellenbeuge der Probanden der Studiengruppe wurde hieran ein vollautomatischer, MRT-kompatibler Infusions-Perfusor (ACCUTRON MR; MEDTRON AG, Saarbrücken, Deutschland) angeschlossen. Dieser ist mit zwei Kolben versehen. Der erste Kolben wurde mit 20%iger Glukoselösung (G20; B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) befüllt, der zweite mit isotonischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl/l; B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Die Infusion der Glukoselösung erfolgte zu Beginn der zweiten Phase (siehe 2.3.2) nach 6,4 Minuten in Bezug auf den Startpunkt des fMRT-Experiments. Um dem Probanden gegenüber den Zeitpunkt der Infusion zu verschleiern und um die Venenverweilkanüle offen zu halten, wurde vor und nach dem Glukosebolus permanent Kochsalzlösung infundiert. Hieraus ergab sich ein festes zeitliches Infusions-Protokoll, mit welchem der Perfusor programmiert worden war:

- Phase 1: Kochsalzlösung 39 ml mit 0,1 ml/s für 390 s
- Phase 2: Glukoselösung 50 ml mit 1,67 ml/s für 30 s
- Phasen 2-4: Kochsalzlösung 111,2 ml mit 0,1 ml/s für 1112 s

Somit erhielten die Probanden insgesamt 10 g Glukose intravenös. Zur Verblindung der Studie wurde der Proband darüber im Unklaren gelassen, ob er permanent eine Kochsalzinfusion erhalten wird, oder ob ein Teil der Infusion aus Glukose bestand. Erst nach erfolgter Absolvierung der gesamten Untersuchung wurde der Proband über die Infusionsart aufgeklärt.

2.5 Funktionelle Magnetresonanztomographie

2.5.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte über ein 3-Tesla-MAGNETOM-Prisma in Kombination mit einer 64 Kanal-Kopf/Hals-Spule (Siemens AG, Erlangen, Deutschland). Die 3D T1-gewichteten anatomischen Aufnahmen wurden mit einer Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MP-RAGE)-Sequenz aufgenommen. Die Bildmatrix hatte eine planare Auflösung von 256 x 256 Bildelementen mit einer Kantenlänge von 1 x 1 mm. Die Schichtdicke betrug 1 mm. Die Echozeit (TE) betrug 2,69 ms, die Repetitionszeit (TR) 2300 ms. Der Flipwinkel betrug 9°.

Das BOLD-Signal der fMRT-Bilder wurde mit einer T2*-gewichteten echoplanaren Pulssequenz (EPI) gemessen. Insgesamt wurden 32 transversale Schichten in aufsteigender Reihenfolge mit einer Schichtdicke von 3 mm und einem Abstand von 1 mm aufgenommen. Die Positionierung erfolgte entlang der Commissura anterior (AC)-Commissura posterior (PC)-Linie. Die Bildmatrix hatte eine planare Auflösung von 90 x 90 Bildelementen mit einer Kantenlänge von 2,44 x 2,44 mm. Die TE betrug 33 ms, die TR 2000 ms. Der Flipwinkel betrug 90°.

In den PD-gewichteten T2-Aufnahmen wurden 41 transversale Schichten in aufsteigender Reihenfolge mit einer Schichtdicke von 1,8 mm und einem Abstand von 0,22 mm aufgenommen. Die Bildmatrix hatte eine planare Auflösung von 384 x 384 Bildelementen mit einer Kantenlänge von 0,75 x 0,75 mm. Die TE betrug 21 ms, die TR 5550 ms. Der Flipwinkel betrug 120°.

2.5.2 Datenverarbeitung

Die Datenverarbeitung und die statistische Analyse wurden mit dem Softwarepaket Statistical Parametric Mapping (SPM) Version 12 (r6225, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) durchgeführt.

Zu Beginn wurde mit der Commissura anterior für jedes Bild ein Nullpunkt für das dreidimensionale Koordinatensystem festgelegt. Daraufhin erfolgte eine Korrektur der EPI-Bilder bezüglich ihrer Schichtzeit. Im Anschluss wurde ein

sogenanntes „realignment“ durchgeführt. Hierbei werden mögliche Bewegungsartefakte in den drei Ebenen des Koordinatensystems geschätzt und im nächsten Schritt durch Translation und Rotation der Bilder minimiert. Die T1- und PD-gewichteten Aufnahmen wurden anhand des Mittelwertbildes der korrigierten EPI-Zeitserie zu dieser Zeitserie ko-registriert. Hierbei werden durch Kombination von linearer und nicht-linearer Transformation die anatomischen Aufnahmen zu den funktionellen Zeitserien rechnerisch in Übereinstimmung gebracht. Darauf folgte eine Normalisierung, um die einzelnen Gehirne der Probanden auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Als Referenzraum diente der Montreal Neurological Institute (MNI) Standard. Die Voxelgröße nach der Normalisierung betrug $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. Zum Schluss fand eine Glättung der Zeitserien durch einen Gaußfilter mit einem Kernel von 8 mm FWHM (full-width at half maximum) statt.

2.5.3 Datenanalyse

Der Datenanalyse wurde ein standardisierter, hierarchischer Ansatz zu Grunde gelegt. Für jeden Probanden wurde ein allgemeines lineares Modell (ALM) mit acht interessierenden Regressoren definiert. Für die Stimuluskategorien FN und FS entstand zu jeder der vier Phasen ein Regressor. Hierfür wurden die HRF und ihre erste und zweite Ableitung mit den Delta-Funktionen zu den Onsets der Stimulusereignissen von Interesse gefaltet. Nun wurden die entstandenen modellhaften Zeitverläufe (Regressoren) und experimentell gemessenen Zeitverläufe in Zusammenhang gebracht und für jedes Bildelement berechnet. Der so entstandene Regressionskoeffizient ist ein Schätzwert für die gemittelte neuronale Aktivierung. Um niederfrequente „drifts“ des MRT zu eliminieren, wurde ein Hochpassfilter mit einem Cut-Off-Wert von 128 Sekunden angewandt. Die Modellschätzung wurde hinsichtlich serieller Korrelationen auf Basis eines autoregressiven Modells erster Ordnung korrigiert. Zusätzlich wurden alle falsch beantworteten Stimuli als nicht-interessierendes Stimulusereignis definiert.

Aus den Regressionskoeffizienten wurden nun für die Kontroll- wie für die Studiengruppe je acht einseitige Kontrastbilder berechnet.

Der Effekteintritt war bei 10 g Glukose geschätzt 6 - 10 Minuten nach Infusion zu erwarten (s. hierzu Ulrich et al. 2016). Bei einer Phasenzeit von 6,4 Minuten und Infusion zu Beginn der zweiten Phase erwarteten wir einen Effekteintritt daher in Phase 3 (siehe auch Ergebnisse).

Die für jeden Probanden errechneten Kontrastbilder wurden innerhalb des Software-Pakets SPM12 zur Inferenz putativer Glukose vermittelter Effekte auf Gruppenebene einer Varianzanalyse mit Messwiederholung zugeführt mit folgenden Hauptfaktoren: Phase (Phase 1, Phase 3) sowie Stimulusbedingung (bekleidet, unbekleidet). Im Falle der beiden Zielstrukturen, ventrale tegmentale Area (VTA) und Hypothalamus (HT) als anatomische Masken, wurde zur statistischen Absicherung gegen zufällige Zeitgangseffekte die aus beiden Hauptfaktoren interessierende Interaktion noch zwischen beiden Gruppen (behandelt, unbehandelt) als dritter Hauptfaktor auf Überzufälligkeit getestet.

Im Falle der explorativen Ganzhirnanalyse wurde erneut ein varianzanalytischer Weg beschritten mit den genannten Hauptfaktoren Phase und Stimulusbedingung, sowie deren interessierender Interaktion. Auf einen inferenzstatistischen Vergleich mit der unbehandelten Gruppe wurde indes verzichtet. Die Rationale hierfür sowie der Mechanismus zur Kontrolle für reine Effekte des zeitlichen Verlaufs werden an entsprechender Stelle im Ergebnisteil dargestellt.

Mittelwertsvergleiche außerhalb von SPM12 wurden mit Hilfe des Programmpakets Statistica 12.0 (StatSoft (Europe) GmbH, Hamburg, Deutschland) im Rahmen varianzanalytischer Modelle durchgeführt. Für interessierende Einzelvergleiche zwischen Messwiederholungen einzelner Faktoren oder deren Kombination wurden post-hoc Newman-Keuls Tests durchgeführt, im Sinne eines Korrekturverfahrens für multiple Mittelwertsvergleiche. Erläuternde Balkendiagramme wurden mit Hilfe von Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) erstellt.

3 Ergebnisse

Entlang der in der Einleitung ausgeführten Zielstellungen wurden drei unterschiedliche Analysen erarbeitet. Zum ersten war in einem Regions-of-Interest-Ansatz zu prüfen, ob unter Einsatz der hier verwendeten primären Verstärkerreize in Form sexuell erregender Stimuli ähnliche durch Glukose vermittelte Effekte zu beobachten waren wie auf hochkalorische Nahrungsmittel im Vergleich zu niedrigkalorischen Nahrungsmitteln. Im zweiten Schritt war in einem reduzierten varianzanalytischen Modell zu prüfen, welche anderen Gehirnregionen durch die Gabe von Glukose in ihrem Aktivitätsniveau verändert wurden und inwieweit sich diese effekttragenden Gebiete als Salienz kodierende Strukturen qualifizieren. Schließlich wurde im Sinne einer Kontrollanalyse noch auf Spezifität der Glukoseeffekte getestet, wobei hierfür als Region-of-Interest das sogenannte extrastriäre Körperareal verwendet wurde. Für diesen kortikalen Aspekt ist bekannt, dass dessen Aktivierung spezifisch ist für die Verarbeitung von Merkmalen der Körpergestalt, weshalb aufgrund dieser Spezialisierung eine Beteiligung an Salienzkodierung nicht zu erwarten war und daher Glukose vermittelte Effekte nicht beobachtbar sein sollten.

3.1 Überprüfung Glukose vermittelter Effekte im Hypothalamus und in der ventralen tegmentalen Area

Mit Bildern von weiblichen, nackten Torsi als sexuelle Primärverstärker, als Pendant zu Nahrungsmittelbildern, wurde zunächst eine varianzanalytische 3-Wege-Interaktion aufgebaut, um für den Hypothalamus und die VTA auf Effekte der Glukosegabe inferenzstatistisch zu schließen. Innerhalb der Probanden sah dieses Modell eine Differenzbildung zwischen der ersten und dritten Phase des experimentellen Zeitverlaufs vor, für die Differenz zwischen sexuell erregenden und neutralen Abbildungen der weiblichen Torsi. Diese Differenz der Differenz wurde schließlich als Differenz zwischen beiden Gruppen auf statistische Überzufälligkeit geprüft.

Für die VTA zeigte sich ein signifikanter Effekt dieser 3-Wege-Interaktion. Das aus 5 signifikanten Voxel bestehende Cluster war bei Korrektur für multiple Vergleiche signifikant ($p < 0,05$, family-wise error correction (FWE)). Das lokale Maximum war an der MNI-Koordinate $x = 6$, $y = -16$, $z = -12$ zu beobachten ($z\text{-score} = 4,00$, $p < 0,001$, $p_{\text{FWE}} = 0,001$, Effektstärke = 1,33). Die Ergebnisse sind in Abbildung 1A und 1B zusammenfasst.

Keine Hinweise auf Glukoseeffekte fanden sich für den linken Hypothalamus. Im Falle des rechtsseitigen Hypothalamus lag das lokale Maximum der 3-Wege-Interaktion an der MNI-Koordinate $x = 6$, $y = -6$, $z = -10$ ($z\text{-score} = 2,61$, $p = 0,004$, Effektstärke = 0,86), wobei der Effekt der 3-Wege-Interaktion der Korrektur für multiple Vergleiche nicht standhielt ($p_{\text{FWE}} = 0,076$).

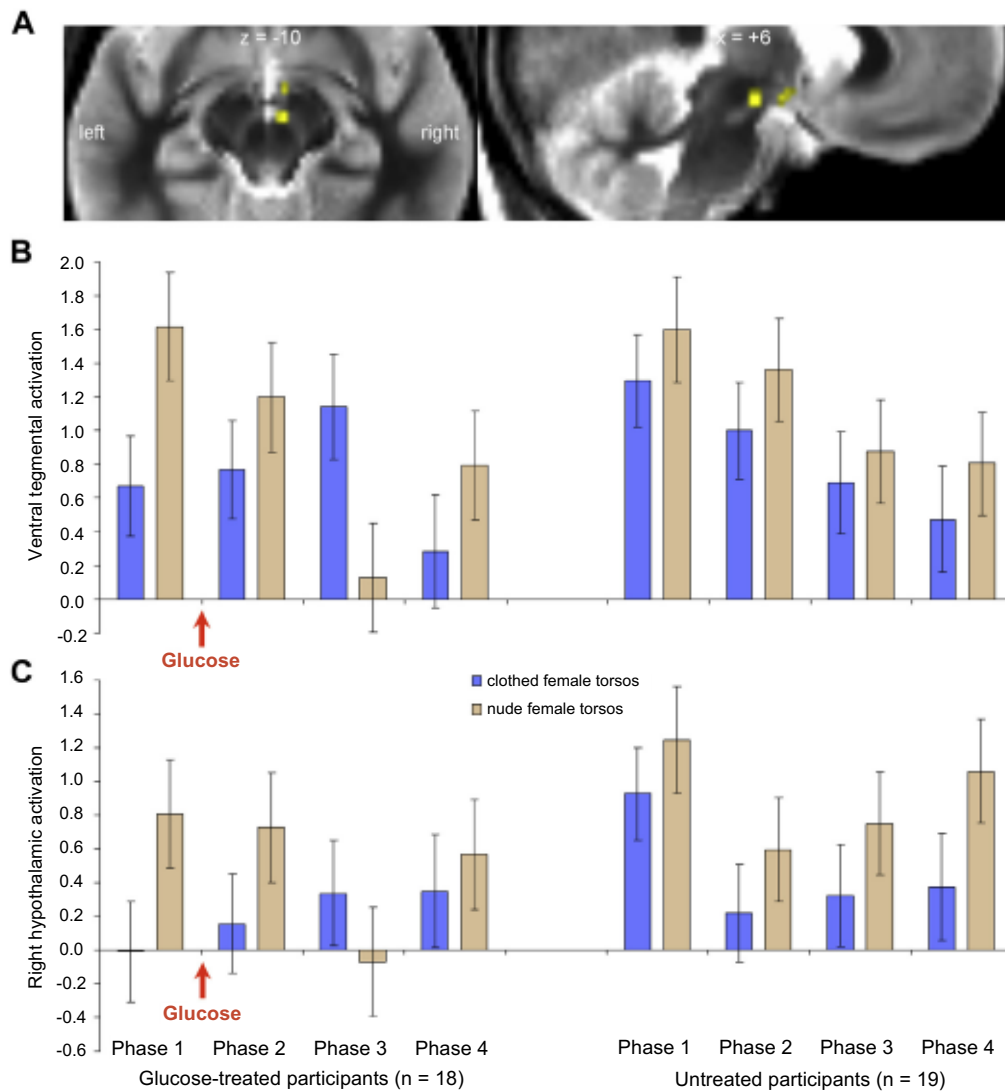


Abbildung 1: Zusammenfassung der durch Glukose vermittelten Effekte in der ventralen tegmental Area (VTA) und dem rechten Hypothalamus (HT) (Ulrich et al. 2018, Seite 23; mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags)

Abschnitt 1A zeigt die beiden Cluster (gelb) bestehend aus Voxel mit signifikantem Effekt der 3-Wege-Interaktion, links in transversalem und rechts in sagittalem Schnitt, einer Protonendichte (PD)-gewichteten MRT-Aufnahme, die als Mittelwertbild aus den einzelnen, normalisierten PD-gewichteten Aufnahmen der 37 Studienteilnehmer berechnet wurde. Die Koordinaten beziehen sich auf den so genannten MNI-Referenzraum (MNI: Montreal Neurological Institute).

Abschnitt 1B zeigt die Mittelwerte der berechneten neuronalen Aktivierungen (activation; arbitrary units) für Abbildungen nackter (braun) und bekleideter (blau), weiblicher Torsi. Das Balkendiagramm ist unterteilt in die 4 experimentellen Phasen sowie in Studiengruppe (links, 18 Probanden) und Kontrollgruppe (rechts, 19 Probanden). Der Zeitpunkt der Glukosegabe ist durch einen Pfeil (rot) markiert. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Gemittelt wurde über alle für den Interaktionseffekt signifikanten Voxel in der VTA.

Abschnitt 1C zeigt die gemittelte neuronale Aktivierung für den rechten Hypothalamus in gleicher Weise.

Daten von 37 gesunden Probanden, erhoben 2016 am Universitätsklinikum Ulm.

Im Falle des signifikanten 3-Wege-Interaktionseffekts für Voxel der VTA wurden in einem zweiten Schritt die Aktivierungsunterschiede (nackt minus bekleidet) zwischen den vier einzelnen Phasen innerhalb der beiden Gruppen auf Überzufälligkeit getestet. Hierfür wurden die für jeden Teilnehmer über Voxel gemittelten Aktivierungsunterschiede einer Varianzanalyse zugeführt. Für die mit Glukose behandelte Gruppe zeigte sich ein signifikanter Effekt des Hauptfaktors „Phase“ ($F(3,51) = 3,19$, $p = 0,031$). Post-hoc Newman-Keuls Tests waren für die Signaldifferenzen zwischen Phase 1 und Phase 2 nicht signifikant ($p = 0,396$), jedoch für den Vergleich zwischen Phase 1 und Phase 3 ($p = 0,023$). Auch der Vergleich zwischen Phase 3 und Phase 4 war signifikant ($p = 0,041$), weshalb die Signalumkehr in Phase 3 zu beiden umgebenden Phasen sich als überzufällig verändert schlussfolgern lässt. In der Kontrollgruppe zeigte sich kein Effekt des Faktors „Phase“ ($F(3,54) = 0,12$, $p = 0,045$), d.h. die Signaldifferenz zwischen Reizen nackter und bekleideter, weiblicher Torsi war zwischen den vier experimentellen Phasen nicht unterschiedlich und somit konsistent über die gesamte Dauer des Experiments gegeben.

3.2 Explorative Gesamtgehirnanalyse Glukose vermittelter Effekte

In zweiten Abschnitt der Ergebnisanalyse sollten in einem reduzierten varianzanalytischen Modell Effekte der Glukosemodulation für das gesamte Gehirnvolumen untersucht werden, wobei hierfür auf die oben dargestellte strenge 3-Wege-Interaktion verzichtet wurde. Dies war möglich, weil das experimentelle Design der fMRT-Untersuchung so angelegt worden war, dass mit der ersten Phase auch innerhalb der mit Glukose behandelten Gruppe differentielle neuronale Aktivierung auf beide Stimuluskategorien vor der Gabe von Glukose geschätzt werden konnte, gewissermaßen im Sinne einer „Baseline“-Messung innerhalb der Studiengruppe. Demzufolge wurde das varianzanalytische Design in einer Zweifach-Interaktion aufgebaut, wobei differentielle Aktivierung auf die beiden Stimuluskategorien „nackter Torso“ minus „bekleideter Torso“ zwischen den Phasen eins und drei differenziert wurde. Um gegen reine Effekte des zeitlichen Verlaufs zu kontrollieren, wurden in diesem Design gleichzeitig auch die Daten der Kontrollgruppe berücksichtigt. Hierfür wurde für diese Gruppe dieselbe Zweifach-Interaktion im Modell geschätzt und berechnet. Resultierende Voxel, die für diesen Effekt bei einem liberalen Signifikanzniveau von $p < 0,05$ unkorrigiert als überzufällig erkannt wurden, wurden dann aus der Berechnung der Zweifach-Interaktion in der Glukose behandelten Gruppe ausgeschlossen (exklusive Maskierung). Somit wurde gewährleistet, dass diese Zweifach-Interaktion nur in Voxel berechnet wurde, die eben nicht überzufällige Aktivierungsdifferenzen entlang des zeitlichen Verlaufs in der nicht behandelten Gruppe abbildeten.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die Lage der beiden signifikanten Cluster und die hierfür gemittelten neuronalen Aktivierungen in beiden Gruppen, getrennt für beide Stimuluskategorien.

Tabelle 2: Auflistung der signifikanten Cluster der Gesamthirnanalyse (nach Ulrich et al. 2018, Seite 28; mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags)

Aufgelistet sind Cluster, in welchen die Differenz der neuronalen Aktivierung für nackte, weibliche Torsi minus bekleidete, weibliche Torsi höher in Phase 1 verglichen mit Phase 3 der Glukose erhaltenden Studiengruppe war. Das Signifikanzniveau wurde für Voxel auf $p < 0,001$ festgelegt und für Cluster auf $p < 0,05$ bei einer Mindestgröße von 169 Voxel und nach family-wise error correction. Die Koordinaten beziehen sich auf das MNI-Koordinatensystem (MNI: Montreal Neurological Institute).

Daten von 37 gesunden Probanden, erhoben 2016 am Universitätsklinikum Ulm.

Region	Anzahl der Voxel	Peak-Voxel (MNI)	
		x / y / z	z-score
Ventrale tegmentale Area / Substantia nigra	285	8 / -18 / -12	5,27
Dorsaler Nucleus raphe		-2 / -26 / -14	4,85
Rechter Hypothalamus		8 / -8 / -10	3,79
Linke Amygdala	212	-22 2 -20	4,49
Linke anteriore Insula		-36 4 -12 4,46	4,46

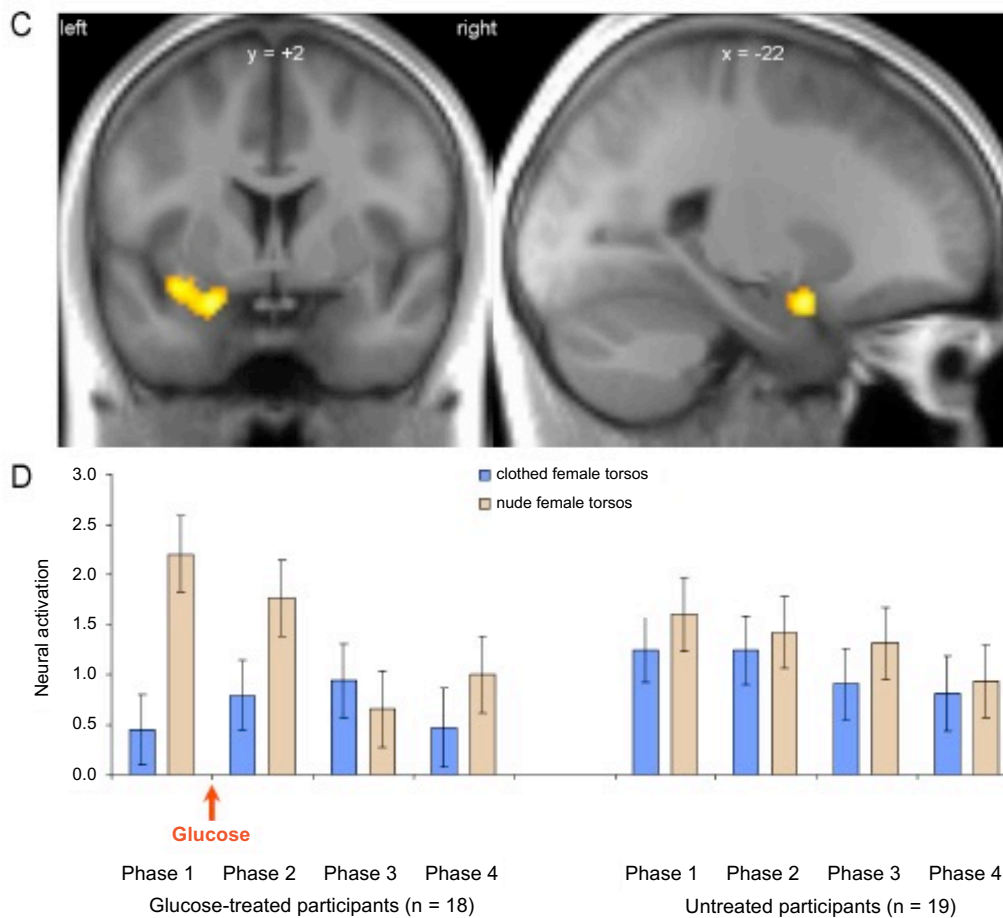


Abbildung 2: Darstellung der signifikanten Bedingung-mal-Phase-Interaktion in der linken Amygdala und der linken anterioren Insula (Ulrich et al. 2018, Seite 28; mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags)

Abschnitt 2C zeigt das Cluster (gelb) bestehend aus 212 Voxel mit signifikantem Effekt der Bedingung-mal-Phase-Interaktion ($p < 0,001$) der Glukose behandelten Gruppe, links in koronarem und rechts in sagittalem Schnitt, einer T1-gewichteten MRT-Aufnahme, die als Mittelwertbild aus den einzelnen, normalisierten T1-gewichteten Aufnahmen der 37 Studienteilnehmer berechnet wurde. Die Koordinaten beziehen sich auf den so genannten MNI-Referenzraum (MNI: Montreal Neurological Institute).

Abschnitt 2D zeigt die Mittelwerte der berechneten neuronalen Aktivierungen (activation; arbitrary units) für Abbildungen nackter (braun) und bekleideter (blau), weiblicher Torsi. Das Balkendiagramm ist unterteilt in die 4 experimentellen Phasen sowie in Studiengruppe (links, 18 Probanden) und Kontrollgruppe (rechts, 19 Probanden). Der Zeitpunkt der Glukosegabe ist durch einen Pfeil (rot) markiert. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Gemittelt wurde über alle für den Interaktionseffekt signifikanten Voxel des beschriebenen Clusters.

Daten von 37 gesunden Probanden, erhoben 2016 am Universitätsklinikum Ulm.

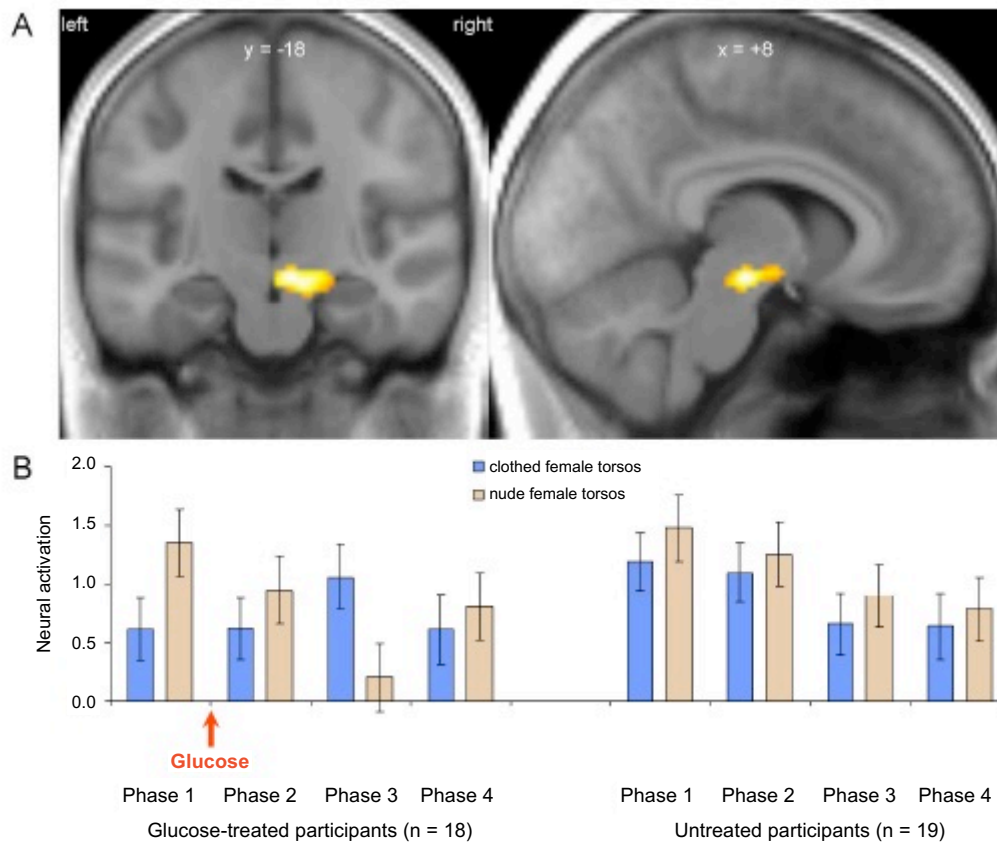


Abbildung 3: Darstellung der signifikanten Bedingung-mal-Phase-Interaktion in den Kerngebieten des Mittelhirns: ventrale tegmentale Area, anteriore mediale Substantia nigra, dorsaler Nucleus raphe und rechter Hypothalamus (Ulrich et al. 2018, Seite 28; mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags)

Abschnitt 3A zeigt das Cluster (gelb) bestehend aus 285 Voxel mit signifikantem Effekt der Bedingung-mal-Phase-Interaktion ($p < 0,001$) der Glukose behandelten Gruppe, links in koronarem und rechts in sagittalem Schnitt, einer T1-gewichteten MRT-Aufnahme, die als Mittelwertbild aus den einzelnen, normalisierten T1-gewichteten Aufnahmen der 37 Studienteilnehmer berechnet wurde. Die Koordinaten beziehen sich auf den so genannten MNI-Referenzraum (MNI: Montreal Neurological Institute).

Abschnitt 3B zeigt die Mittelwerte der berechneten neuronalen Aktivierungen (activation; arbitrary units) für Abbildungen nackter (braun) und bekleideter (blau), weiblicher Torsi. Das Balkendiagramm ist unterteilt in die 4 experimentellen Phasen sowie in Studiengruppe (links, 18 Probanden) und Kontrollgruppe (rechts, 19 Probanden). Der Zeitpunkt der Glukosegabe ist durch einen Pfeil (rot) markiert. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Gemittelt wurde über alle für den Interaktionseffekt signifikanten Voxel des beschriebenen Clusters.

Daten von 37 gesunden Probanden, erhoben 2016 am Universitätsklinikum Ulm.

Entsprechend dieser Zusammenstellung zeigten sich in der Gesamthirnanalyse zwei Cluster mit signifikanten Glukoseeffekten. Zum einen im Bereich der linken Amygdala und angrenzenden Bereichen der linken anterioren Insula. Das zweite Cluster hatte seine Lokalisation im Mittelhirn und umfasste folgende Teilstrukturen: ventrale tegmentale Area im Übergangsbereich zum anterior-medialen Bereich der Substantia nigra, den dorsalen Ncl. raphe, und den rechten Hypothalamus. Interessanterweise lag das globale Maximum des Effekts der Glukosegabe in dieser Ganzhirnanalyse in der VTA (s. Tabelle 2, z-score = 5,27). Hierbei lag das Peak-Voxel dieses Clusters ($x = 8, y = -18, z = -12$) in unmittelbarer Nachbarschaft zum Peak-Voxel in der VTA, das die oben dargestellte 3-Wege-Interaktion innerhalb der anatomisch vordefinierten Region-of-Interest ($x = 6, y = -16, z = -12$) zum Ergebnis hatte. Auch konnten die gemittelten neuronalen Aktivierungen auf beide Stimulus-kategorien zeigen, dass die Signalumkehr in Phase 3 erneut zu beobachten war.

3.3 Kontrollregion

Schließlich wurde mit dem extrastriären Körperareal ein funktionell definierter anatomischer Abschnitt im lateralen okzipitalen Kortex untersucht. Entsprechend seiner Spezialisierung wurde erwartet, dass reichhaltigere Information zu körperspezifischen Merkmalen, wie sie im Falle der unbedeckten, weiblichen Torsi vorlag, mit einem höheren Ausmaß kortikaler Aktivierung assoziiert sein sollte als für Bilder bedeckter, weiblicher Torsi. Andererseits wurde ebenso erwartet, dass infolge dieser Spezialisierung diese Region der durch Glukose vermittelten Salienzmodulation nicht zugänglich sein sollte und daher über die vier Phasen keine Modulation des Signalverlaufs auf beide Stimulusklassen zu erwarten war.

Zur Überprüfung unserer Annahmen wurde in dieser Region-of-Interest die geschätzte neuronale Aktivierung für beide Stimulusklassen über die Teilnehmer beider Gruppen gemittelt. Zur Definition der Region-of-Interest dienten die MNI-Koordinaten $x = -50$, $y = -72$, $z = 8$ für das linkshemisphärisch lokalisierte extrastriäre Körperareal und die MNI-Koordinaten $x = 50$, $y = -70$, $z = 2$ für das rechtshemisphärisch lokalisierte extrastriäre Körperareal. Zur Extension des zu analysierenden kortikalen Areals wurden jeweils Sphären mit einem Radius von 6 mm um die beiden Hauptkoordinaten zentriert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 zusammengefasst.

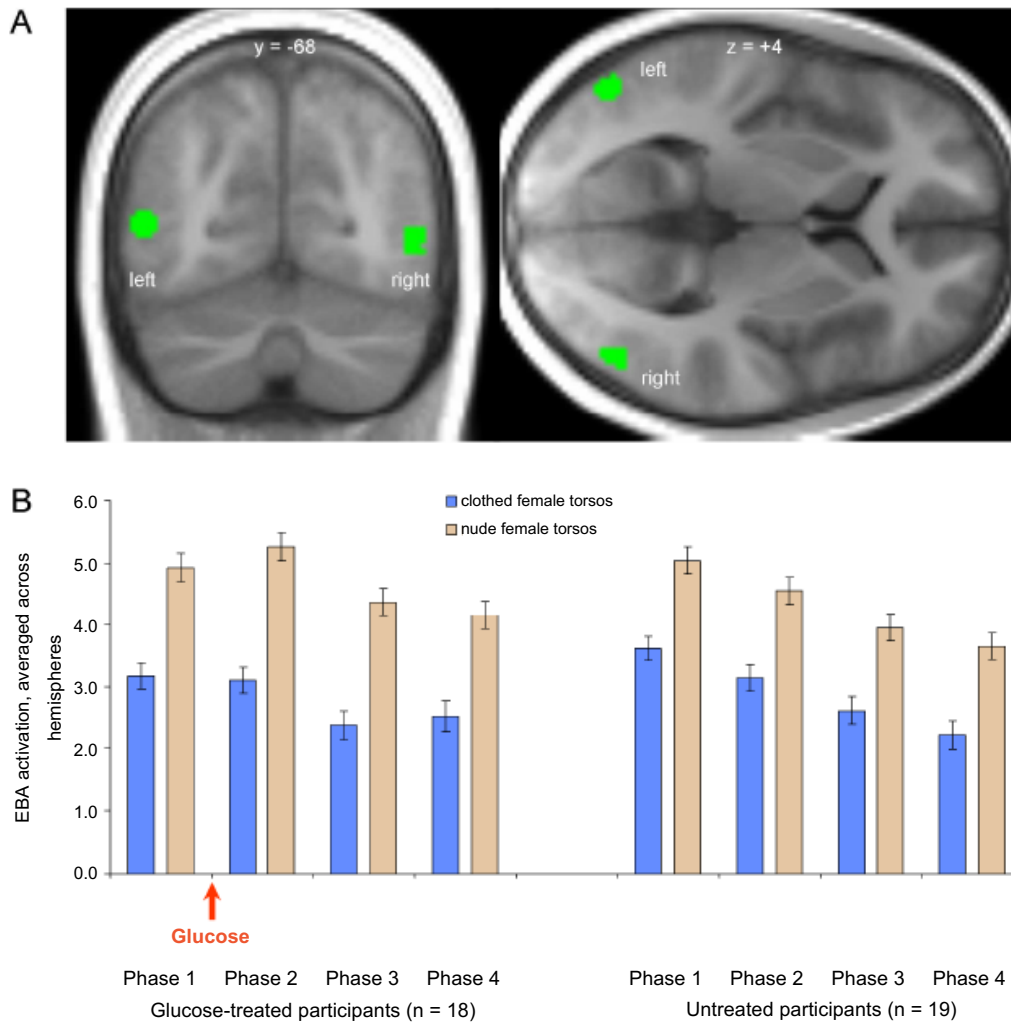


Abbildung 4: Lage und Aktivität des extrastriären Körperareals (Ulrich et al. 2018, Seite 28; mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags)

Abschnitt 4A zeigt die Lage des extrastriären Körperareals (grün) entsprechend der Vorgaben aus Downing et al. 2001, links in koronarem und rechts in transversalem Schnitt, einer T1-gewichteten MRT-Aufnahme, die als Mittelwertbild aus den einzelnen, normalisierten T1-gewichteten Aufnahmen der 37 Studienteilnehmer berechnet wurde. Die Koordinaten beziehen sich auf den so genannten MNI-Referenzraum (MNI: Montreal Neurological Institute).

Abschnitt 4B zeigt die Mittelwerte der berechneten neuronalen Aktivierungen (activation; arbitrary units) für Abbildungen nackter (braun) und bekleideter (blau), weiblicher Torsi. Das Balkendiagramm ist unterteilt in die 4 experimentellen Phasen sowie in Studiengruppe (links, 18 Probanden) und Kontrollgruppe (rechts, 19 Probanden). Der Zeitpunkt der Glukosegabe ist durch einen Pfeil (rot) markiert. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Gemittelt wurde über das extrastriäre Körperareal entsprechend der Vorgaben aus Downing et al. 2001.

Abkürzungen: EBA = extrastriate body area (extrastriäre Körperareal)

Daten von 37 gesunden Probanden, erhoben 2016 am Universitätsklinikum Ulm.

Bereits die deskriptive Darstellung der gemittelten neuronalen Aktivierung auf beide Stimuluskategorien lässt erkennen, dass die zu erwartende Signaldifferenz zwischen bekleideten und unbekleideten, weiblichen Torsi in beiden Teilgruppen über alle vier Phasen in vergleichbarem Ausmaß vorhanden war. Zwar zeigte sich insgesamt über die Zeit eine allmähliche Verminderung der gemittelten neuronalen Aktivierung, jedoch war die Signaldifferenz zwischen beiden Reizklassen durchgängig und in beiden Teilgruppen konsistent. Eine Signalumkehr zur Phase 3 in der mit Glukose behandelten Teilgruppe war ebenso nicht zu beobachten. Auf eine weitere varianzanalytische Betrachtung der Daten wurde infolge der bereits deskriptiv sichtbaren, fehlenden Unterschiedlichkeit verzichtet.

4 Diskussion

Die aktuelle Studie ist die Weiterführung einer Forschungslinie zur Frage der durch Glukose vermittelten Modulation funktioneller Aktivierung dopaminergere Kernstrukturen. Das humane, dopaminerge Belohnungssystem wird durch sogenannte primäre Verstärker moduliert, die in zwei Reizklassen unterteilt werden können: hochkalorische Nahrung und sexuell stimulierende Reize. Eine bereits durchgeführte Studie konnte zeigen, dass die Gabe von Glukose das Antwortverhalten dopaminergere Kernstrukturen auf hochkalorische Nahrungsreize moduliert (Ulrich et al. 2016). Die aktuell durchgeführte Studie ergänzt diese Ergebnislage, indem gezeigt werden konnte, dass die Gabe von Glukose auch das Antwortverhalten dieser Strukturen auf den zweiten primären Verstärker offenbar modulieren kann. Diese Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst und diskutiert. In zwei unterschiedlichen Stichproben von jeweils 18 und 19 gesunden jungen Männern wurden zur funktionellen Aktivierung der dopaminergere Kernstrukturen sexuell erregende Bilder nackter, weiblicher Torsi zur Operationalisierung des zweiten Primärverstärkers verwendet, während Abbildungen bekleideter, weiblicher Torsi die differentielle experimentelle Kontrollbedingung darstellten. Die unbehandelte Stichprobe diente der Abbildung der Aktivierungsveränderungen auf beide Zielreize über die gesamte Experimentaldauer von ca. 24 Minuten, unterteilt in vier Phasen zu je sechs Minuten Dauer. Dasselbe Reizmaterial wurde ebenso für die zweite Stichprobe eingesetzt, die allerdings nach einer behandlungsfreien ersten Phase von sechs Minuten einen Glukosebolus erhielt, um auf mögliche Änderungen des Aktivierungsverhaltens in den Phasen zwei bis vier zu testen.

4.1 Modulation in VTA und Hypothalamus

Unter Glukose freien Ausgangsbedingungen waren in beiden Gruppen die Bilder der nackten, weiblichen Torsi mit einer signifikant höheren Aktivität der ventralen tegmental Area (VTA) im Vergleich zur Kontrollbedingung assoziiert. Diese Signaldifferenz blieb in der unbehandelten Kontrollgruppe über die gesamte Experimentaldauer weitgehend erhalten. In der behandelten Gruppe zeigte sich indes mit einer Latenz von ca. sechs Minuten nach Erhalt einer Glukoseinfusion ein geändertes Ergebnismuster: Die relative Aktivität auf nackte Torsi verringerte sich und die relative Aktivität auf die bekleideten Torsi war relativ erhöht. Nach weiteren 6 Minuten begann dieser Effekt sich bereits teilweise wieder zurückzubilden (Phase 4 in Abbildung 1B). In beiden Gruppen nahm insgesamt die Signallage der VTA über die Zeit ab.

Die Beobachtung einer höheren VTA-Aktivität für sexuelle Reize belegt zunächst die begründete Annahme, dass diese Struktur grundsätzlich auch auf den gewählten zweiten Primärverstärker responsiv ist und unterstreicht erneut ihre funktionale Rolle als Saliens kodierende Struktur, wie sie bereits in der vorherigen Arbeit von Ulrich et al. 2016 beschrieben worden war.

Vergleicht man die Ergebnissituation der beiden Studien hinsichtlich des modulierten Aktivierungsverlaufs der VTA über die vier experimentellen Phasen, zeigen sich interessanterweise Ähnlichkeiten vor allem in Hinblick auf die Signalumkehr in der dritten der vier experimentellen Phasen.

Die Aktivität auf bekleidete Torsi ist in dieser Phase in der mit Glukose behandelten Gruppe höher als die auf nackte, weibliche Torsi. Dies ist in Anbetracht der Aufnahmemechanismen für Glukose im Mittelhirn überraschend, denn eigentlich wäre eine gleichmäßige Unterdrückung der Aktivierungslage auf beide Stimuluskategorien zu erwarten. Der Umstand, dass diese Signalumkehr nunmehr für beide Primärverstärker (Nahrung und Sex) zu beobachten war, indiziert zunächst, dass dieses Phänomen von der Wahl der Stimuluskategorie offenbar unabhängig zu sein scheint und lässt vielmehr vermuten, dass es möglicherweise Ausdruck eines Mechanismus ist, der beiden Stimuluskategorien gemeinsam ist. Signalumkehrphänomene sind vor allem aus der Wahrnehmungs-Physiologie bekannt (Eysel 2018). Betrachtet man

beispielsweise für längere Zeit eine monochrom grüne Fläche, erscheint nach Blickwechsel auf eine weiße Fläche dieser Bereich rötlich. Der diesem Phänomen zugrunde liegende Mechanismus wurde bereits vor einigen Jahrzehnten als laterale Inhibition beschrieben und ist für verschiedene Sinnessysteme bekannt (von Békésy 1967). Grundlegend ist diesem Mechanismus, dass stimulusadäquate, aktivierende Zellerregung nicht nur auf das nachfolgende Neuron weitergeleitet wird, sondern gleichzeitig auch kollaterale Neurone inhibiert, die für jeweils alternative Reizmerkmale kodieren, so dass im Ergebnis eine Kontrastverstärkung des jeweils zielrelevanten oder dominierenden Stimulus resultiert, weil interferierende Merkmale unterdrückt werden. Eben diese Kontrastverstärkung kann damit auch im Dienste der Salienzcodierung stehen, denn salient ist ein Reiz eben nur dann, wenn er sich zum Umfeld hin abgrenzt.

Ein solcher Mechanismus als Erklärung für die in beiden Studien beobachtete Signalumkehr setzt selbstverständlich voraus, dass auch in der VTA ein ähnlicher Mechanismus etabliert ist und verschiedene Subpopulationen innerhalb der VTA sich gegenseitig beeinflussen. Die räumliche Auflösung unseres fMRT-Protokolls ist leider zu niedrig, um solche Subpopulationen zu detektieren. Untergruppen innerhalb der VTA mit unterschiedlichen physiologischen Eigenschaften und Unterschiede in der Plastizität auf saliente Stimuli wie beispielsweise Kokain oder Schmerz werden auch von anderen Autoren vermutet (Lammel et al. 2011, Lammel et al. 2008) und bedürfen weiterer translationaler Forschung.

Eine Glukosemodulation konnte auch für die Aktivität im rechten Hypothalamus gezeigt werden, wobei das Modulationsmuster ähnlich dem der VTA ist. Dieses Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da der p-Wert bei Korrektur für multiple Vergleiche mit $p = 0,076$ streng genommen keine Überzufälligkeit der Signalmodulation anzeigt. Eine Modulation des Hypothalamus als zentrales Schaltorgan der Homöostase auch für Sexualverhalten und Reproduktion wäre zu erwarten. Nicht außer Acht zu lassen ist jedoch, dass der Hypothalamus nicht nur in enger funktionaler Beziehung zu den dopaminergen Kerngebieten des Mittelhirns steht, sondern

dass er ebenfalls Glukose sensible Neurone aufweist (Watabe-Uchida et al. 2012, Stuber u. Wise 2016, Brunetti et al. 2008, Oomura et al. 1969). Somit bleibt offen, ob das in der VTA gemessene Signal aus der Interaktion dieser beiden Areale entsteht (Sheng et al. 2014) oder unabhängig vom Einfluss des Hypothalamus ist, bzw. die Signalmodulation des Hypothalamus möglicherweise vom modulierten Signalverhalten der VTA mit bedingt wird.

4.1.1 Sexuelle Stimuli im Vergleich zu nahrungsmittelbezogenen Stimuli

Die in dieser Studie verwendeten sexuellen Stimuli zeigen insgesamt zwar sehr ähnliche Ergebnisse, wie die nahrungsmittelbezogenen Stimuli in der vorausgegangen Studie von Ulrich et al. 2016, in einigen Punkten zeigen sich jedoch qualitative Unterschiede. Ein Unterschied zeigte sich in der Salienzmodulation bezogen auf den zeitlichen Verlauf. Für niederkalorische gegen hochkalorische Stimuli zeigte sich eine Modulation durch Glukose bereits in Phase 2. Für die sexuellen Stimuli dieser Studie zeigte sich in Phase 2 immer noch eine höhere Aktivität für die nackten gegenüber den bekleideten Torsi. Zu einer eindeutigen Signalumkehr kam es erst in Phase 3.

Ein weiterer Unterschied ergab sich für die Signalstabilität über die Zeit in den Kontrollgruppen beider Studien. In der vorausgegangen Studie erhöhte sich die Signalzunahme für hochkalorische Nahrungsmittel im Vergleich zu den niederkalorischen Reizen über die Zeit. In der aktuellen Studie jedoch nahm die Aktivität für beide Reizklassen im Verlauf ab, wobei jedoch die Differenz für beide Stimulusgruppen während des gesamten Experimentes konstant blieb. Die Abnahme der mittleren Signalstärke auf bekleidete und nackte Torsi kann als allgemeine Tendenz zur Habituation verstanden werden, die in der Studie mit Nahrungsmitteln nicht zu beobachten war. Sehr wahrscheinlich liegen diese Habituationsunterschiede darin begründet, dass die nahrungsmittelbezogenen Stimuli über die Zeit zu einer appetitiven Anregung der Probanden führte, denen seit dem Vorabend der jeweiligen experimentellen Untersuchung Nüchternheit auferlegt worden war. Insofern interagierten die nahrungsmittelbezogenen Stimuli mit dem deprivierten Zustand der Probanden, während diese Interaktion für die Reizklasse erotischer Stimuli

nicht anzunehmen ist, wenn auch im Falle der aktuellen Studie die Probanden hinsichtlich sexueller Enthaltbarkeit am Vorabend der jeweiligen Messungen instruiert worden waren. Aus der motivationspsychologischen Literatur ist ein zentraler Unterschied zwischen beiden Primärverstärkern bekannt: Hunger, als motivationales Signal zur Aufforderung der Aufrechterhaltung der metabolischen Homöostase, habituiert infolge seiner unmittelbaren vitalen Bedeutung viel langsamer als das Motiv zu sexueller Reproduktion, das durchaus für einen längeren Zeitraum nicht befriedigt werden kann, ohne dass eine vitale Bedrohung eintritt. Vielmehr lassen frühere Arbeiten vermuten, dass Habituation auf nicht erfüllte sexuelle Reproduktion möglicherweise sogar einen Mechanismus darstellt, um die Befriedigung dieses Motivs so lange zu verschieben bis beispielsweise ein geeigneter situativer Kontext hergestellt ist oder sich per Zufall ergibt (Beckmann u. Heckhausen 2018, Pape 2018, Kämmerer 2011).

4.2 Signalmodulation weiterer Salienz kodierender Gehirnregionen

Im Zuge einer explorativen Gesamthirnanalyse konnten weitere Strukturen aufgedeckt werden, in welchen eine Modulation der mittleren Aktivierung in Phase 3 gegenüber Phase 1 für nackte, weibliche Torsi gegenüber bekleideten, weiblichen Torsi überzufällig bedeutsam wurde. Neben den oben diskutierten Effekten auf die VTA und den rechten Hypothalamus konnten wir statistisch hoch signifikante modulatorische Effekte auch in der Substantia nigra, dem dorsalen Ncl. raphe, der linken Amygdala und der linken, mittleren Insula nachweisen (Tabelle 2). Diese sollen im Folgenden diskutiert werden.

4.2.1 Einflussnahme auf die Amygdala und Insula

Das detektierte gemeinsame Cluster der linken Hemisphärenhälfte enthält die anteriore Insula und die Amygdala mit entsprechenden Peak-Voxel (Tabelle 2). Die mittlere geschätzte Aktivierung (Abbildung 2) zeigte hierbei ein ähnliches Verlaufsmuster wie für die VTA: Die Aktivität für nackte, weibliche Torsi war

stets höher als für die bekleideten Torsi, in Phase 3 der Glukosegruppe kam es zur bekannten Signalumkehr.

Da der anterioren Insula in der Salienzattribution Aufgaben wie die Diskrimination der Wichtigkeit internaler und externaler Reize zukommen (Menon u. Uddin 2010), wird die unmodulierte höhere Aktivierung durch nackte, weibliche Torsi offensichtlich. Ein entkleideter Oberkörper besitzt in diesem Sinne eine vermeintlich höhere Bedeutsamkeit als ubiquitär im Alltag vorkommende bekleidete Frauen. Um auf die jeweilige Situation adäquat reagieren zu können, müssen durch die anteriore Insula auch entsprechende Hirnareale rekrutiert werden (Cacioppo et al. 2012). Durch die entstandene Vielzahl an Informationen bedarf es wahrscheinlich eines größeren Netzwerks, um diese angemessen zu verarbeiten.

Die Glukose induzierte Modulation der Insula scheint hierbei auf Verschaltungen zu anderen Salienz kodierenden Gehirnregionen zu basieren, denn aus aktueller Sicht gibt es für diese Struktur keinen Nachweis Glukose sensibler Neurone (Koekkoek et al. 2017).

Die Aktivierung der Amygdala erschließt sich durch die emotionale Konnotation der Sexstimuli, sehr wahrscheinlich im Sinne eines allgemein erhöhten Arousals. Zur positiven oder negativen Valenz dieses Arousals können keine sicheren Aussagen getroffen werden.

Die Entstehung der Glukose induzierten Modulation des Signalverhaltens der Amygdala ist hingegen sehr wahrscheinlich eher Ausdruck einer direkten Einflussnahme, da für diese Struktur sehr wohl Glukose sensible Neurone beschrieben wurden (Koekkoek et al. 2017, Dodd et al. 2010). Allerdings bestehen auch enge Verbindungen zur VTA über den Ncl. striae terminalis und den Ncl. centralis (Kudo et al. 2014, Georges u. Aston-Jones 2002, Watabe-Uchida et al. 2012), weshalb unklar bleiben muss, ob der modulatorische Effekt auf die Amygdala nicht auch durch Interaktionen mit der VTA entstanden ist.

4.2.2 Rolle der Substantia nigra und des Nucleus raphe

In Abbildung 3 lässt sich erkennen, dass neben dem bereits genannten Hypothalamus und der VTA auch Voxel der anterioren medialen Substantia

nigra und des dorsalen Ncl. raphe den Glukose vermittelten Effekt aufweisen. Das Verlaufsmuster der gemittelten Aktivierungssignale zeigt ein vergleichbares Bild zu den anderen Ergebnissen und weist ebenso die typische Phasenumkehr in Phase 3 der Glukosegruppe auf. Diese Mitaktivierung der Substantia nigra ist unterschiedlich im Vergleich zur früheren Studie mit hochkalorischen Nahrungsmitteln. Ob dieser Unterschied funktionell zu interpretieren ist, da der anteriore mediale Anteil der Substantia nigra in andere kortikale und subkortikale Areale projiziert als die VTA (Lerner et al. 2015), kann nicht sicher beurteilt werden, da schließlich auch infolge der engen anatomischen Nachbarschaft (Haber 2016) und der möglicherweise zu unpräzisen räumlichen Abtastung „Signalüberlagerungen“ als alternative Erklärung in Erwägung gezogen werden müssen.

Der dorsale Ncl. raphe bildet starke Verbindungen zu den dopaminergen Kerngebieten des Mittelhirns, wie in Tabelle 1 aufgeführt. Hierbei überwiegen die Projektionen zur VTA (Watabe-Uchida et al. 2012). Im Tiermodell wird die Aktivierung der dopaminergen Bahnen des dorsalen Ncl. raphe mit sozialem Kontakt nach sozialer Isolation in Verbindung gebracht (Matthews et al. 2016). Weiter werden dem dorsalen Ncl. raphe regulatorische Funktionen der Wachsamkeit und Aufmerksamkeit gegenüber der Umwelt zugeschrieben. Hierbei wird durch ihn Aufmerksamkeit gegenüber salienten Reizen mit Initiierung von Arousal moduliert (Cho et al. 2017). Vor diesem Hintergrund kann angenommen werden, dass beide Reizkategorien, bekleidete und unbekleidete Frauen, als Hinweisreize für soziale Kontakte zu grundsätzlicher Aktivierung des Ncl. raphe geführt haben, während seine Involvierung in der vorherigen Studie durch Nahrungsmittel nicht zu erreichen war. Sein differentielles Ansprechen auf beide Stimulusklassen wiederum mag Ausdruck seiner aufmerksamkeitsmodulierenden Funktion sein. Hierbei ließe sich auch die Signalumkehr in Phase 3 der Glukosegruppe erklären. Denn diese könnte Ausdruck dafür sein, dass Reizen, die vorher salient waren, durch Glukosegabe nun weniger Aufmerksamkeit beigemessen wurde und umgekehrt. Allerdings ist anzumerken, dass auch für den dorsalen Ncl. raphe aktuell keine Glukose sensiblen Neurone nachgewiesen sind (Koekkoek et al. 2017). D.h., die Glukose

induzierte Modulation des Ncl. raphe muss folglich auf Verschaltungen mit anderen Gehirnregionen beruhen, die über Glukose sensible Neurone verfügen. Hierfür könnte die VTA durch oben beschriebenen Verbindungen in Frage kommen (Tabelle 1).

4.3 Spezifität der getesteten Glukose induzieren Modulation

Die Frage zur regionalen Spezifität Glukose vermittelter Aktivierungsunterschiede konnte infolge des eingesetzten Reizmaterials in der Studie von Ulrich et al. 2016 nicht überprüft werden. Bislang wurde von keinen Gehirnregionen berichtet, welche hochspezifisch für die visuelle Verarbeitung hoch- und niederkalorischer Nahrung sind. Im Fall des hier eingesetzten Reizmaterials war jedoch eine Verfolgung dieser Vermutung möglich. Mit dem schon im Jahre 2001 beschriebenen extrastriären Körperareal von Downing et al. war ein solches hochspezifisches Areal für die von uns verwendeten Stimuli gegeben. Infolgedessen war die Vermutung, dass Abbildungen nackter, weiblicher Torsi aufgrund der größeren Anzahl sichtbarer Körpermerkmale in diesem Areal höhere neuronale Aktivierungen generieren als im Falle bekleideter, weiblicher Torsi. Eine Modulation durch Glukose infolge der funktionellen Spezifität sollte hier jedoch keine Rolle spielen. Die von uns geschätzte mittlere Aktivierung im extrastriären Körperareal (Abbildung 4) bestätigt dies durch eine stabile Signaldifferenz für die Studien- und Kontrollgruppe. Hierbei ist die Aktivität für nackte, weibliche Torsi in allen Phasen höher als für bekleidete Torsi. Die stetige Abnahme der Signalstärke ist durch Habituation zu erklären. In Gegenüberstellung zu den Salienz kodierenden Gehirnregionen ist keine Modulation der Aktivität in Phase 3 der Studiengruppe erkennbar. Zudem sind für das extrastriäre Körperareal aktuell keine direkten Verbindungen zur VTA bekannt, woraus im Umkehrschluss gefolgert werden muss, dass die Glukose induzierte Modulation Salienz kodierender Areale für diese spezifisch ist.

4.4 Einschränkungen der Studie

Aus Gründen der Vergleichbarkeit zur Vorgängerstudie mit Nahrungsmitteln (Ulrich et al. 2016) war es notwendig geworden, die beiden experimentellen Paradigmen bis auf die Dimension Stimulusmaterial weitgehend anzupassen, was dazu führte, dass eine eigene Datenbank mit Bildern unbekleideter und bekleideter Frauen aufgebaut werden musste, für die zwangsläufig eine Bewertung der einzelnen Reize entlang der Dimensionen „wanting“, „liking“, „arousal“ und „valence“ (Berridge u. Kringelbach 2015) nicht vorlag. Bei der Erstellung der Datenbank hatten wir zwar auf eine weitgehend kanonische Darstellung geachtet, die Bewertung der einzelnen Reize entlang der genannten Dimension liegt jedoch nicht vor. Eine Option wäre gewesen, diese einzelnen Bewertungen während des fMRT-Experiments abzufragen, hätte aber gegen die Vergleichbarkeit mit der Vorgängerstudie verstoßen, da dort diese Bewertungen von den Teilnehmern ebenso nicht gefordert worden waren. Auch implizieren Stimulusbewertungen einen Aufgabenwechsel innerhalb des Experiments, der wiederum das BOLD-Signal beeinflussen kann.

Eine weitere Einschränkung ist, dass Einstellungen zur sexuellen Orientierung und das mögliche Vorliegen sexueller Funktionsstörungen nicht systematisch berücksichtigt wurden. Ein Blick in die einschlägige Literatur zeigt an, dass in der untersuchten Altersklasse von 20 - 24 Jahren ca. 11% von mangelnder Libido, 8% von Schwierigkeiten beim Erreichen eines Orgasmus und 4% von Erektionsproblemen berichten (Moreau et al. 2016). Somit kann nicht mit letzter Sicherheit angenommen werden, dass keiner der Probanden von Sexualfunktionsstörungen betroffen war.

Eine dritte Einschränkung ist die Restriktion auf die Untersuchung ausschließlich männlicher Probanden. Neben der Notwendigkeit der Anpassung des Stimulusmaterials für weibliche Probanden bestand die zentrale Motivation zur Restriktion in der mittlerweile bestehenden Evidenz, dass der weibliche Menstruationszyklus zu Änderungen im humoralen Status führt, der wiederum die zerebrale Hämodynamik und somit das gemessene BOLD-Signal wesentlich

beeinflusst (Pletzer et al. 2011, Hausmann et al. 2002). Um in einem Messwiederholungsdesign daher vergleichbare Bedingungen zu sichern muss der Zeitpunkt der Untersuchungen kontrolliert werden. Ebenso müssten Frauen, die durch hormonelle Kontrazeptiva verhüten, ausgeschlossen werden. Somit könnte man physische Veränderungen im Verhältnis von Östrogen zu Progesteron kontrolliert halten und die hiervon beeinflusste Gehirndurchblutung vergleichbar machen (Dietrich et al. 2001).

4.5 Schlussfolgerung

Die bisherige Annahme der Glukose induzierten Modulation der Salienzkodierung für verschiedene primäre Verstärker scheint zuzutreffen. Ebenso scheint der eingetretene Effekt spezifisch für Salienz kodierende Strukturen zu sein und löst eine Modulation auch in nachgeschalteten Arealen aus. Offen bleibt, ob die Salienzkodierung auch für andere belohnende Stimuli moduliert werden kann und es bleibt zu prüfen, ob diese Vermutung auch für sekundäre Verstärker wie wertbezogene Güter, Geld oder sogar Drogen aufrechterhalten werden kann.

Eine Anwendungsperspektive sehen wir beispielsweise in der Erweiterung des therapeutischen Spektrums in der verhaltenstherapeutischen Psychotherapie der so genannten „Sex-Sucht“. Die Glukose induzierte Modulation der Salienzattribution während der Expositionsphase könnte mit dem Umlernen der Salienzattribution einhergehen und somit eine Verringerung der Bedeutung z.B. pornographischer Inhalte bedingen. Somit könnte die weitgehend nebenwirkungsarme Glukose als Teil eines umfassenderen Therapiekonzeptes unter geeigneten Bedingungen vielleicht sogar erfolgreicher als bisher dazu beitragen, Sexsucht zu behandeln (Xue et al. 2012).

5 Zusammenfassung

Die Salienzattribution von Reizen aus der Klasse sogenannter Primärverstärker wird durch die zentralnervösen Strukturen des dopaminergen Belohnungssystems einschließlich der ventralen tegmentalen Area (VTA) vermittelt. In einer Vorläuferstudie zum hier dargestellten Forschungsprojekt konnte bereits *in vivo* und unter Einsatz der funktionellen Magnetresonanztomographie gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe eines Bolus von 10 Gramm gelöster Glukose das Antwortverhalten der VTA auf Reize hochkalorischer Nahrungsmittel verändern kann. Das Ziel der aktuellen Studie war, zu prüfen, ob dieses Ergebnis auf die zweite Klasse von Primärverstärkern erweitert werden kann. Als Stimulusmaterial kamen daher sexuell erregende Reize in Form von Abbildungen unbekleideter Frauen zum Einsatz. Abbildungen bekleideter Frauen dienten als experimentelle Kontrollbedingung. Insgesamt wurden 37 gesunde, männliche Probanden untersucht. Das gesamte Experiment dauerte 24 Minuten und war unterteilt in vier Phasen zu je sechs Minuten. 18 Probanden erhielten nach einer Baseline-Phase von 6 Minuten einen Glukosebolus intravenös. In der Kontrollgruppe von 19 Probanden wurde keine Glukose gegeben. In der Zusammenschau der Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass für alle Probanden vor Glukosegabe die VTA-Aktivität für nackte, weibliche Torsi signifikant höher war als für bekleidete Frauen. Nach Glukoseinfusion kehrte sich dieses Aktivierungsmuster während der dritten experimentellen Phase vorübergehend um, die Aktivität für bekleidete, weibliche Torsi war gegenüber der Aktivität für unbekleidete Frauen signifikant erhöht. Dieser Effekt kehrte sich in der vierten Phase des Experimentes wieder um. Bei den unbehandelten Probanden kam es zu keiner Modulation, die Signaldifferenz die mit der Verarbeitung der unbekleideten und bekleideten Torsi assoziiert war, blieb über die gesamte Experimentaldauer erhalten.

In der explorativen Gesamthirnanalyse zeigte sich das oben beschriebene Verlaufsmuster ebenso für die linke Amygdala, die linke anteriore Insula, die anteriore mediale Substantia nigra, den rechten Hypothalamus und dorsalen Ncl. raphe. Für das extrastriäre Körperareal als Kontrollregion ergab sich zu

jeder Zeit die zu erwartende höhere Aktivierung für nackte, weibliche Torsi infolge der reichhaltiger dargestellten Körpermerkmale. Eine Modulation durch Glukose zeigte sich nicht.

Diese Ergebnisse reproduzieren damit weitgehend die Daten aus der vorangegangenen Studie. Das Aktivierungsverhalten der VTA und nachgeordneter Strukturen durch sexuelle Stimuli als alternative primäre Verstärker lässt sich durch die systemische Anwendung von Glukose ebenso modulieren wie bei der Verarbeitung appetitlicher Lebensmittelreize. Für die anteriore Insula und den dorsalen Ncl. raphe nehmen wir aufgrund bislang nicht berichteter Glukosesensibilität eine Modulation durch vorangeschaltete, Salienz kodierende Gehirnstrukturen an. Hierfür würde infolge der Verbindungen zu diesen Strukturen vor allem die VTA in Frage kommen. Für die Amygdala wurde andererseits das Vorhandensein Glukose sensibler Neurone beschrieben, weshalb zum einen anzunehmen ist, dass die Glukoseeffekte dort möglicherweise direkt vermittelt sind und zum anderen, dass auch diese Struktur infolge ihrer Verbindungen am Antwortverhalten derjenigen Gehirnstrukturen beteiligt ist, die ebenso den geänderten Signalgang zeigen, aber eben nicht über Glukose sensitive Neurone verfügen. Die abschließende Kontrolle im extrastriären Körperareal legt die Spezifität der Glukose modulierenden Effekte nahe.

Zwei Aspekte der vorliegenden Ergebnissituation erscheinen für zukünftige Studien interessant. Unter einer Anwendungsperspektive könnte geprüft werden, ob Glukose gewissermaßen als Adjuvans während verhaltenstherapeutischer Exposition eingesetzt werden kann, um den damit intendierten Prozess der Änderung der Salienzattribution zu stützen. Unter einer mehr grundlagenwissenschaftlich orientierten Perspektive legen diese Daten wie auch die Ergebnisse der Vorläuferstudie nahe, dass die Kodierung salienter Reize in der VTA und anschließender Gebiete möglicherweise durch laterale Inhibition als Mechanismus der Kontrastverstärkung erreicht wird. Für verschiedene Systeme der Sinneswahrnehmung ist dieser grundlegende Mechanismus bereits beschrieben worden. Es wäre damit naheliegend anzunehmen, dass auch motivational relevante Reize in ähnlicher Weise prozessiert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Allman J M, Hakeem A, Erwin J M, Nimchinsky E, Hof P: The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences* 935: 107-117 (2001)
2. Amoroso S, Schmid-Antomarchi H, Fosset M, Lazdunski M: Glucose, sulfonylureas, and neurotransmitter release: role of ATP-sensitive K⁺ channels. *Science (New York, N.Y.)* 247: 852-854 (1990)
3. Anderson A K, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani D G, Glover G, Gabrieli J D E, Sobel N: Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience* 6: 196-202 (2003)
4. Augustine J R: Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research. Brain Research Reviews* 22: 229-244 (1996)
5. Balleine B W, Killcross S: Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends in Neurosciences* 29: 272-279 (2006)
6. Beckmann J, Heckhausen H: Situative Determinanten des Verhaltens. In: Heckhausen J and Heckhausen H (Hrsg) *Motivation und Handeln*, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 83-118 (2018)
7. Beier K T, Steinberg E E, DeLoach K E, Xie S, Miyamichi K, Schwarz L, Gao X J, Kremer E J, Malenka R C, Luo L: Circuit Architecture of VTA Dopamine Neurons Revealed by Systematic Input-Output Mapping. *Cell* 162: 622-634 (2015)
8. Berridge K C, Robinson T E: What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research. Brain Research Reviews* 28: 309-369 (1998)
9. Berridge, Kringelbach: *Pleasure Systems in the Brain*. *Neuron* 86: 646-664 (2015)
10. Bezalel V, Paz R, Tal A: Inhibitory and excitatory mechanisms in the human cingulate-cortex support reinforcement learning: A functional Proton Magnetic Resonance Spectroscopy study. *NeuroImage* 184: 25-35 (2018)
11. Björklund A, Dunnett S B: Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences* 30: 194-202 (2007)
12. Bragulat V, Dziedzic M, Bruno C, Cox C A, Talavage T, Considine R V, Kareken D A: Food-related odor probes of brain reward circuits during hunger: a pilot fMRI study. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 18: 1566-1571 (2010)

13. Bromberg-Martin E S, Matsumoto M, Hikosaka O: Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 68: 815-834 (2010)
14. Brown M T C, Tan K R, O'Connor E C, Nikonenko I, Muller D, Lüscher C: Ventral tegmental area GABA projections pause accumbal cholinergic interneurons to enhance associative learning. *Nature* 492: 452-456 (2012)
15. Brunetti M, Babiloni C, Ferretti A, Del Gratta C, Merla A, Olivetti Belardinelli M, Romani G L: Hypothalamus, sexual arousal and psychosexual identity in human males: a functional magnetic resonance imaging study. *The European Journal of Neuroscience* 27: 2922-2927 (2008)
16. Buhle J T, Silvers J A, Wager T D, Lopez R, Onyemekwu C, Kober H, Weber J, Ochsner K N: Cognitive Reappraisal of Emotion: A Meta-Analysis of Human Neuroimaging Studies. *Cerebral Cortex* 24: 2981-2990 (2014)
17. Cacioppo S, Bianchi-Demicheli F, Frum C, Pfaus J G, Lewis J W: The common neural bases between sexual desire and love: a multilevel kernel density fMRI analysis. *The Journal of Sexual Medicine* 9: 1048-1054 (2012)
18. Carelli R M: Nucleus accumbens cell firing and rapid dopamine signaling during goal-directed behaviors in rats. *Neuropharmacology* 47 Suppl 1: 180-189 (2004)
19. Cho J R, Treweek J B, Robinson J E, Xiao C, Bremner L R, Greenbaum A, Gradinaru V: Dorsal Raphe Dopamine Neurons Modulate Arousal and Promote Wakefulness by Salient Stimuli. *Neuron* 94: 1219 (2017)
20. Chung A S, Miller S M, Sun Y, Xu X, Zweifel L S: Sexual congruency in the connectome and translome of VTA dopamine neurons. *Scientific Reports* 7: 11120 (2017)
21. Craig A D: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews. Neuroscience* 3: 655-666 (2002)
22. Dalglish T: The emotional brain. *Nature Reviews Neuroscience* 5: 583-589 (2004)
23. Davis M, Whalen P J: The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry* 6: 13-34 (2001)
24. Dietrich T, Krings T, Neulen J, Willmes K, Erberich S, Thron A, Sturm W: Effects of blood estrogen level on cortical activation patterns during cognitive activation as measured by functional MRI. *NeuroImage* 13: 425-432 (2001)
25. Dobi A, Margolis E B, Wang H, Harvey B K, Morales M: Glutamatergic and Nonglutamatergic Neurons of the Ventral Tegmental Area Establish Local

Synaptic Contacts with Dopaminergic and Nondopaminergic Neurons. *Journal of Neuroscience* 30: 218-229 (2010)

26. Dodd G T, Williams S R, Luckman S M: Functional magnetic resonance imaging and c-Fos mapping in rats following a glucoprivic dose of 2-deoxy-D-glucose. *Journal of Neurochemistry* 113: 1123-1132 (2010)

27. Dong D, Wang Y, Chang X, Luo C, Yao D: Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Schizophrenia Bulletin* 44: 168-181 (2018)

28. Downing P E, Jiang Y, Shuman M, Kanwisher N: A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science (New York,N.Y.)* 293: 2470-2473 (2001)

29. Droutman V, Read S J, Bechara A: Revisiting the role of the insula in addiction. *Trends in Cognitive Sciences* 19: 414-420 (2015)

30. Dumitriu D, Laplant Q, Grossman Y S, Dias C, Janssen W G, Russo S J, Morrison J H, Nestler E J: Subregional, dendritic compartment, and spine subtype specificity in cocaine regulation of dendritic spines in the nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32: 6957-6966 (2012)

31. During M J, Leone P, Davis K E, Kerr D, Sherwin R S: Glucose modulates rat substantia nigra GABA release in vivo via ATP-sensitive potassium channels. *The Journal of Clinical Investigation* 95: 2403-2408 (1995)

32. Eibergen R D, Caggiula A R: Ventral midbrain involvement in copulatory behavior of the male rat. *Physiology & Behavior* 10: 435-441 (1973)

33. Eysel U: Signalverarbeitung in der Netzhaut. In: Klinke R, Pape H and Silbernagl S (Hrsg) *Physiologie*, 8. unveränderte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 787-788 (2018)

34. Fox A S, Oler J A, Tromp D P M, Fudge J L, Kalin N H: Extending the amygdala in theories of threat processing. *Trends in Neurosciences* 38: 319-329 (2015)

35. Frank G K W, Reynolds J R, Shott M E, Jappe L, Yang T T, Tregellas J R, O'Reilly R C: Anorexia nervosa and obesity are associated with opposite brain reward response. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 37: 2031-2046 (2012)

36. Freeman A S, Weddige F K, Lipinski J L: Effect of glucose on antipsychotic drug-induced changes in dopamine neuronal activity. *European Journal of Pharmacology* 431: 43-46 (2001)

37. Furman D J, Hamilton J P, Gotlib I H: Frontostriatal functional connectivity in major depressive disorder. *Biology of Mood & Anxiety Disorders* 1: 11 (2011)
38. Georges F, Aston-Jones G: Activation of ventral tegmental area cells by the bed nucleus of the stria terminalis: a novel excitatory amino acid input to midbrain dopamine neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 22: 5173-5187 (2002)
39. German D C, Liang C L: Neuroactive peptides exist in the midbrain dopaminergic neurons that contain calbindin-D28k. *Neuroreport* 4: 491-494 (1993)
40. Goldstein R Z, Volkow N D: Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience* 12: 652-669 (2011)
41. Haber S N: Corticostriatal circuitry. *Dialogues in clinical neuroscience* 18: 7 (2016)
42. Hare T A, Camerer C F, Rangel A: Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science (New York, N.Y.)* 324: 646-648 (2009)
43. Hausmann M, Becker C, Gather U, Güntürkün O: Functional cerebral asymmetries during the menstrual cycle: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Neuropsychologia* 40: 808-816 (2002)
44. Hernandez L, Hoebel B G: Feeding and hypothalamic stimulation increase dopamine turnover in the accumbens. *Physiology & Behavior* 44: 599-606 (1988)
45. Holstege G, Georgiadis J R, Paans A M J, Meiners L C, van der Graaf, Ferdinand H. C. E., Reinders, A. A. T. Simone: Brain activation during human male ejaculation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23: 9185-9193 (2003)
46. Humphries M D, Prescott T J: The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward. *Progress in Neurobiology* 90: 385-417 (2010)
47. Jankowski K F, Batres J, Scott H, Smyda G, Pfeifer J H, Quevedo K: Feeling left out: Depressed adolescents may atypically recruit emotional salience and regulation networks during social exclusion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* (2018)
48. Jin X, Costa R M: Start/stop signals emerge in nigrostriatal circuits during sequence learning. *Nature* 466: 457-462 (2010)

49. Kämmerer A: Motivation und Volition. In: Senf W and Broda M (Hrsg) Praxis der Psychotherapie, 5. vollständig überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 75-77 (2011)
50. Kang L, Routh V H, Kuzhikandathil E V, Gaspers L D, Levin B E: Physiological and molecular characteristics of rat hypothalamic ventromedial nucleus glucosensing neurons. *Diabetes* 53: 549-559 (2004)
51. Kelley A E, Baldo B A, Pratt W E: A proposed hypothalamic-thalamic-striatal axis for the integration of energy balance, arousal, and food reward. *The Journal of Comparative Neurology* 493: 72-85 (2005)
52. Kim Y, Sakata H, Nejime M, Konoike N, Miyachi S, Nakamura K: Afferent connections of the dorsal, perigenual, and subgenual anterior cingulate cortices of the monkey: Amygdalar inputs and intrinsic connections. *Neuroscience Letters* 681: 93-99 (2018)
53. Kober H, Mende-Siedlecki P, Kross E F, Weber J, Mischel W, Hart C L, Ochsner K N: Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107: 14811-14816 (2010)
54. Koekkoek L L, Mul J D, la Fleur S E: Glucose-Sensing in the Reward System. *Frontiers in neuroscience* 11: 716 (2017)
55. Krueger R B, Kaplan M S: The paraphilic and hypersexual disorders: an overview. *Journal of Psychiatric Practice* 7: 391-403 (2001)
56. Kudo T, Konno K, Uchigashima M, Yanagawa Y, Sora I, Minami M, Watanabe M: GABAergic neurons in the ventral tegmental area receive dual GABA/enkephalin-mediated inhibitory inputs from the bed nucleus of the stria terminalis. *The European Journal of Neuroscience* 39: 1796-1809 (2014)
57. Kullmann S, Pape A, Heni M, Ketterer C, Schick F, Häring H, Fritsche A, Preissl H, Veit R: Functional Network Connectivity Underlying Food Processing: Disturbed Salience and Visual Processing in Overweight and Obese Adults. *Cerebral Cortex* 23: 1247-1256 (2013)
58. Kuo M, Nitsche M A: Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clinical EEG and neuroscience* 43: 192-199 (2012)
59. Kuzma J M, Black D W: Epidemiology, prevalence, and natural history of compulsive sexual behavior. *The Psychiatric Clinics of North America* 31: 603-611 (2008)
60. Lammel S, Hetzel A, Häckel O, Jones I, Liss B, Roeper J: Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron* 57: 760-773 (2008)

61. Lammel S, Ion D I, Roeper J, Malenka R C: Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli. *Neuron* 70: 855-862 (2011)
62. Lammel S, Lim B K, Ran C, Huang K W, Betley M J, Tye K M, Deisseroth K, Malenka R C: Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature* 491: 212-217 (2012)
63. Lange C, Jentsch F, Allen J, Hoebel J, Kratz A L, von der Lippe E, Müters S, Schmich P, Thelen J, Wetzstein M, Fuchs J, Ziese T: Data Resource Profile: German Health Update (GEDA)--the health interview survey for adults in Germany. *International Journal of Epidemiology* 44: 442-450 (2015)
64. Lerner T, Shilyansky C, Davidson T, Evans K, Beier K, Zalocusky K, Crow A, Malenka R, Luo L, Tomer R, Deisseroth K: Intact-Brain Analyses Reveal Distinct Information Carried by SNc Dopamine Subcircuits. *Cell* 162: 635-647 (2015)
65. Levin B E: Glucose-regulated dopamine release from substantia nigra neurons. *Brain Research* 874: 158-164 (2000)
66. Lindquist K A, Wager T D, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett L F: The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *The Behavioral and Brain Sciences* 35: 121-143 (2012)
67. Lindvall O, Björklund A, Skagerberg G: Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects. *Annals of Neurology* 14: 255-260 (1983)
68. Matsumoto M, Takada M: Distinct representations of cognitive and motivational signals in midbrain dopamine neurons. *Neuron* 79: 1011-1024 (2013)
69. Matthews G A, Nieh E H, Vander Weele C M, Halbert S A, Pradhan R V, Yosafat A S, Glover G F, Izadmehr E M, Thomas R E, Lacy G D, Wildes C P, Ungless M A, Tye K M: Dorsal Raphe Dopamine Neurons Represent the Experience of Social Isolation. *Cell* 164: 617-631 (2016)
70. McTeague L M, Goodkind M S, Etkin A: Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *Journal of Psychiatric Research* 83: 37-46 (2016)
71. Menon V: Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences* 15: 483-506 (2011)
72. Menon V, Uddin L Q: Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function* 214: 655-667 (2010)

73. Moreau C, Kågesten A E, Blum R W: Sexual dysfunction among youth: an overlooked sexual health concern. *BMC public health* 16: 1170 (2016)
74. Nestler E J: Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues in clinical neuroscience* 15: 431 (2013)
75. Oliva I, Wanat M J: Ventral Tegmental Area Afferents and Drug-Dependent Behaviors. *Frontiers in Psychiatry* 7: 30 (2016)
76. Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner M J: Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* 222: 282-284 (1969)
77. Ortigue S, Bianchi-Demicheli F, Patel N, Frum C, Lewis J W: Neuroimaging of love: fMRI meta-analysis evidence toward new perspectives in sexual medicine. *The Journal of Sexual Medicine* 7: 3541-3552 (2010)
78. Owesson-White C A, Roitman M F, Sombers L A, Belle A M, Keithley R B, Peele J L, Carelli R M, Wightman R M: Sources contributing to the average extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Journal of Neurochemistry* 121: 252-262 (2012)
79. Pape H: Motivation – Belohnung und Abhängigkeit. In: Pape H, Kurtz A and Silbernagl S (Hrsg) *Physiologie*, 8. unveränderte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 896-896 (2018)
80. Peters S K, Dunlop K, Downar J: Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Frontiers in Systems Neuroscience* 10: 104 (2016)
81. Phelps E A: Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annual Review of Psychology* 57: 27-53 (2006)
82. Pletzer B, Kronbichler M, Ladurner G, Nuerk H, Kerschbaum H: Menstrual cycle variations in the BOLD-response to a number bisection task: implications for research on sex differences. *Brain Research* 1420: 37-47 (2011)
83. Quirk G J, Likhtik E, Pelletier J G, Paré D: Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23: 8800-8807 (2003)
84. Rahman S, McBride W J: Feedback control of mesolimbic somatodendritic dopamine release in rat brain. *Journal of Neurochemistry* 74: 684-692 (2000)
85. Reppucci C J, Petrovich G D: Organization of connections between the amygdala, medial prefrontal cortex, and lateral hypothalamus: a single and double retrograde tracing study in rats. *Brain Structure & Function* 221: 2937-2962 (2016)

86. Robert-Koch-Institut: Gesundheit in Deutschland aktuell 2014. <https://www.geda-studie.de/deutsch/gesundheitsstudie/geda-20142015.html>
Abgerufen am: (18.10.2018)
87. Rodríguez-Manzo G, Pellicer F: Electrical stimulation of the ventral tegmental area exerts opposite effects on male rat sexual behaviour expression depending on the stimulated sub region. *Behavioural Brain Research* 179: 310-313 (2007)
88. Röper J, Ashcroft F M: Metabolic inhibition and low internal ATP activate K-ATP channels in rat dopaminergic substantia nigra neurones. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology* 430: 44-54 (1995)
89. Saller C F, Chiodo L A: Glucose suppresses basal firing and haloperidol-induced increases in the firing rate of central dopaminergic neurons. *Science (New York, N.Y.)* 210: 1269-1271 (1980)
90. Schur E A, Kleinhans N M, Goldberg J, Buchwald D, Schwartz M W, Maravilla K: Activation in brain energy regulation and reward centers by food cues varies with choice of visual stimulus. *International Journal of Obesity* (2005) 33: 653-661 (2009)
91. Seeley W W, Menon V, Schatzberg A F, Keller J, Glover G H, Kenna H, Reiss A L, Greicius M D: Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27: 2349-2356 (2007)
92. Sheng Z, Santiago A M, Thomas M P, Routh V H: Metabolic regulation of lateral hypothalamic glucose-inhibited orexin neurons may influence midbrain reward neurocircuitry. *Molecular and Cellular Neuroscience* 62: 30-41 (2014)
93. Shimazu T, Minokoshi Y: Systemic Glucoregulation by Glucose-Sensing Neurons in the Ventromedial Hypothalamic Nucleus (VMH). *Journal of the Endocrine Society* 1: 449-459 (2017)
94. Silvetti M, Vassena E, Abrahamse E, Verguts T: Dorsal anterior cingulate-brainstem ensemble as a reinforcement meta-learner. *PLoS computational biology* 14: e1006370 (2018)
95. Simmons W K, Martin A, Barsalou L W: Pictures of appetizing foods activate gustatory cortices for taste and reward. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.):* 1991) 15: 1602-1608 (2005)
96. Steinbusch L, Labouèbe G, Thorens B: Brain glucose sensing in homeostatic and hedonic regulation. *Trends in endocrinology and metabolism* 26: 455-466 (2015)
97. Stuber G D, Hnasko T S, Britt J P, Edwards R H, Bonci A: Dopaminergic terminals in the nucleus accumbens but not the dorsal striatum corelease

- glutamate. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30: 8229-8233 (2010)
98. Stuber G D, Wise R A: Lateral hypothalamic circuits for feeding and reward. *Nature Neuroscience* 19: 198-205 (2016)
99. Tan K R, Yvon C, Turiault M, Mirzabekov J J, Doehner J, Labouèbe G, Deisseroth K, Tye K M, Lüscher C: GABA neurons of the VTA drive conditioned place aversion. *Neuron* 73: 1173-1183 (2012)
100. Tang D W, Fellows L K, Small D M, Dagher A: Food and drug cues activate similar brain regions: a meta-analysis of functional MRI studies. *Physiology & Behavior* 106: 317-324 (2012)
101. Taylor S R, Badurek S, Dileone R J, Nashmi R, Minichiello L, Picciotto M R: GABAergic and glutamatergic efferents of the mouse ventral tegmental area. *The Journal of Comparative Neurology* 522: 3308-3334 (2014)
102. Touroutoglou A, Hollenbeck M, Dickerson B C, Feldman Barrett L: Dissociable large-scale networks anchored in the right anterior insula subserve affective experience and attention. *NeuroImage* 60: 1947-1958 (2012)
103. Tritsch N X, Ding J B, Sabatini B L: Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. *Nature* 490: 262-266 (2012)
104. Tsakanikos E: Latent inhibition, visual pop-out and schizotypy: is disruption of latent inhibition due to enhanced stimulus salience? *Personality and Individual Differences* 37: 1347-1358 (2004)
105. Ulrich M, Endres F, Kolle M, Adolph O, Widenhorn-Muller K, Grön G: Glucose modulates food-related salience coding of midbrain neurons in humans. *Human brain mapping* 37: 4376-4384 (2016)
106. Ulrich M, Lorenz S, Spitzer M W, Steigleder L, Kammer T, Grön G: Theta-burst modulation of mid-ventrolateral prefrontal cortex affects salience coding in the human ventral tegmental area. *Appetite* 123: 91-100 (2017)
107. Ulrich M, Stauss P, Grön G: Glucose Modulates Human Ventral Tegmental Activity in Response to Sexual Stimuli. *The Journal of Sexual Medicine* 15: 20-28 (2018)
108. Ulrich M, Steigleder L, Grön G: Neural signature of the Food Craving Questionnaire (FCQ)-Trait. *Appetite* 107: 303-310 (2016)
109. Unal C T, Paré D, Amano T: Synaptic correlates of fear extinction in the amygdala. *Nature Neuroscience* 13: 489-494 (2010)

110. van Furth W R, van Ree J M: Sexual motivation: involvement of endogenous opioids in the ventral tegmental area. *Brain Research* 729: 20-28 (1996)
111. Volkow N D, Fowler J S, Wang G, Goldstein R Z: Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiology of Learning and Memory* 78: 610-624 (2002)
112. Volkow N D, Fowler J S, Wang G J, Baler R, Telang F: Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1: 3-8 (2009)
113. Volkow N D, Morales M: The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162: 712-725 (2015)
114. von Békésy G: Mach band type lateral inhibition in different sense organs. *The Journal of General Physiology* 50: 519-532 (1967)
115. Walter M, BERPohl F, Mouras H, Schiltz K, Tempelmann C, Rotte M, Heinze H J, Bogerts B, Northoff G: Distinguishing specific sexual and general emotional effects in fMRI-subcortical and cortical arousal during erotic picture viewing. *NeuroImage* 40: 1482-1494 (2008)
116. Watabe-Uchida M, Zhu L, Ogawa S K, Vamanrao A, Uchida N: Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons. *Neuron* 74: 858-873 (2012)
117. Whalen P J, Kagan J, Cook R G, Davis F C, Kim H, Polis S, McLaren D G, Somerville L H, McLean A A, Maxwell J S, Johnstone T: Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science (New York, N.Y.)* 306: 2061 (2004)
118. Wise R A: Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews. Neuroscience* 5: 483-494 (2004)
119. Xue Y, Luo Y, Wu P, Shi H, Xue L, Chen C, Zhu W, Ding Z, Bao Y, Shi J, Epstein D H, Shaham Y, Lu L: A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science (New York, N.Y.)* 336: 241-245 (2012)
120. Yetnikoff L, Lavezzi H N, Reichard R A, Zahm D S: An update on the connections of the ventral mesencephalic dopaminergic complex. *Neuroscience* 282: 23-48 (2014)
121. Zweifel L S, Fadok J P, Argilli E, Garelick M G, Jones G L, Dickerson T M K, Allen J M, Mizumori S J Y, Bonci A, Palmiter R D: Activation of dopamine neurons is critical for aversive conditioning and prevention of generalized anxiety. *Nature Neuroscience* 14: 620-626 (2011)

7 Danksagung

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird die Danksagung hier nicht veröffentlicht.

8 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf hier nicht veröffentlicht.