

Aus dem Institut für Medizinische Soziologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Prof. Dr. Johannes Siegrist

***Hirnfunktionelle Korrelate des Erlebens von  
Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen in  
Abhängigkeit von chronischen  
gratifikationskritischen Erfahrungen***

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades  
eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
vorgelegt von

Ingo Menrath

Düsseldorf  
2008

Als Inauguraldissertation gedruckt  
mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg  
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. phil. Johannes Siegrist

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. soc. Frank Schneider

## **Erklärung**

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit eigenständig und mit keinen anderen als den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln fertig gestellt zu haben. Zitate habe ich kenntlich gemacht.

Ich habe die Dissertation in der vorgelegten oder in einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht.

Düsseldorf, im April 2008

Ingo Menrath

## Vorwort

Die vorliegende Arbeit stellt aus wissenschaftstheoretischer Sicht einen disziplinenübergreifenden Ansatz dar. Ziel ist es, die Auswirkungen chronischer sozialer Belastungserfahrungen auf neurobiologische Mechanismen zu analysieren. Somit steht die Arbeit nicht nur im Mittelpunkt der aktuellen Stressforschung sondern auch im Zentrum neuerer Ansätze zur Erforschung neurowissenschaftlicher Verarbeitungsprozesse.

Gegenstand der Untersuchung ist die Frage, inwieweit chronische Distresserfahrungen am Arbeitsplatz sich auf die Funktionen zentralnervöser Prozesse auswirken. Als Ausgangspunkt dient das Modell beruflicher Gratifikationskrisen von Siegrist (1996). Dieses Modell erfasst berufliche Belastungen, die infolge einer Verletzung des grundlegenden Prinzips sozialer Reziprozität entstehen: Für erbrachte Vorleistungen werden die zu Recht erwarteten Gegenleistungen (Gratifikationen) nicht oder nicht angemessen gewährt. In zahlreichen epidemiologischen Studien ist wissenschaftlich aufgezeigt worden, dass das wiederholte Erleben beruflicher Gratifikationskrisen mit einem erhöhten physischen und psychischen Krankheitsrisiko einhergeht. Es gibt jedoch bis heute keine Erkenntnisse darüber, welche zentralnervösen Auswirkungen mit dem Erleben gratifikationskritischer Erfahrungen verbunden sind. Um dies zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Arbeit zunächst 200 männliche Mitarbeiter eines Forschungsinstituts anhand des Fragebogens zur Messung beruflicher Gratifikationskrisen hinsichtlich der erlebten Gratifikationskrisen gemessen. Im Anschluss nahmen 16 hoch und 13 niedrig belastete Personen an einem kernspintomographischen Experiment teil. In diesem Experiment sollte geprüft werden, ob sich die beiden Gruppen in der zentralnervösen Verarbeitung von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen unterscheiden. Hierzu wurden während des Experimentes mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie die neuronalen Aktivierungen erfasst.

Zur theoretischen Einbettung der vorliegenden Forschungsarbeit soll im Folgenden zunächst ein kurzer Überblick über stresstheoretische Modelle gegeben werden und ein aktuelles übergreifendes Konzept als Grundlage der weiteren Ausarbeitungen vorgestellt werden. Anschließend erfolgt eine Charakterisierung der stressbezogenen Aspekte von Belohnungsenttäuschungen. Darauf aufbauend wird auf das Modell beruflicher Gratifikationskrisen als einem spezifischen Ansatz zur Erfassung chronischer Stresserfahrungen näher eingegangen. Es folgt ein Überblick über die aktuelle Forschungslage neurobiologischer Stressreaktionen. Hierbei können nur kurz grundlegende periphere und zentralnervöse Prozesse aufgezeigt werden. Im Mittelpunkt

stehen die zentralnervösen Korrelate von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen. Zur Untersuchung der geschilderten Fragestellung wird in der vorliegenden Arbeit ein neueres bildgebendes Verfahren, die funktionelle Kernspintomographie verwendet. Zur theoretischen Einordnung dieses Verfahrens sollen einige wesentliche Grundlagen erläutert werden. Nach der Schilderung des experimentellen Vorgehens werden die erzielten Ergebnisse vorgestellt, in den aktuellen Forschungsstand integriert und diskutiert.

Es ist vorwegzunehmen, dass diese Arbeit vor allem durch ihren interdisziplinären Charakter verschiedenen Herausforderungen gegenübersteht. Sie erfordert das Überschreiten disziplinspezifischer Grenzen und einen innovativen Zugang auf mehreren Ebenen. Demgegenüber steht jedoch aus Sicht des Verfassers der Erkenntnisgewinn einer fächerübergreifenden wissenschaftlichen Arbeit. Denn nur auf diese Weise ist es möglich, das umfangreiche Wissen sozioepidemiologischer Untersuchungen mit Erkenntnissen der neurobiologischen Forschung zu verknüpfen. Vor allem Themen der Stressforschung können von einem solchen Vorgehen profitieren.

## **Dank**

Mein Dank gilt ganz besonders Prof. Dr. Johannes Siegrist, der mich in meiner Arbeit immer unterstützte und dessen Anregungen die vorliegende Arbeit auf vielfältige Weise inspiriert haben. Diese mir zuteil gewordene Unterstützung hat mein wissenschaftliches Arbeiten maßgeblich gefördert.

Des Weiteren bin ich Prof. Dr. Dr. Frank Schneider zu Dank verpflichtet, der ebenfalls im wissenschaftlichen Austausch diese interdisziplinäre Arbeit mitgestaltete und zum Gelingen dieser Arbeit erheblich beigetragen hat.

Darüber hinaus möchte ich den Mitarbeitern der Forschungsgruppe Emotionen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Aachen Dr. Thilo Kellermann, Dr. Toni Stöcker, Dr. Martina Reske, Nina Seiferth, Volker Backes, Prof. Dr. Ute Habel sowie den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Soziologie Andreas Rödel, Dr. Simone Weyers, Markus Bönnte und Dr. Nico Dragano danken. Ohne die Unterstützung dieser Personen wäre die Durchführung einer derartig umfangreichen Arbeit nicht möglich gewesen.

Auch die Mitarbeiter des Instituts für Medizin des Forschungszentrums Jülich haben am Erfolg dieser Forschungsarbeit einen großen Anteil. Mein Dank gilt insbesondere Prof. Dr. John Shah, Prof. Dr. Karl Zilles, Jamal Smyei und Petra Engels.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Rheinischen Kliniken Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich für die Teilnahme an den durchgeführten Untersuchungen bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mit viel Verständnis und einer nicht enden wollenden Unterstützung diese Arbeit möglich machte und mir in allen Situationen zur Seite stand.

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ACTH	Adrenocorticotropin
ANOVA	Analysis of Variance; [dt.] = Varianzanalyse
BL	Belohnung
BLE	Belohnungsenttäuschung
BOLD	Blood-oxygenation-level-dependent
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
EEG	Elektroenzephalographie
ERI	Effort-reward imbalance; [dt.] = Verausgabungs- Belohnungs Ungleichgewicht
ESR	Emotional Self-Rating
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie Synonym: funktionelle Kernresonanztomographie
HB	Hoch Belastete
HbO	Oxyhämoglobin
HbR	Desoxyhämoglobin
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse
KHK	Koronare Herzkrankheit
M	Mittelwert
MNI	Montreal Neurological Institute
MPFC	Medialer präfrontaler Cortex
n	Anzahl (einer Stichprobe)
NB	Niedrig Belastete
OC	Overcommitment
OFC	Orbitofrontalcortex
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontalcortex
PRZ	Schwierigkeitsindex
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss

RZ	Reaktionszeit
SD	Standardabweichung
SNS	Sympathetic nervous system; [dt.] = Sympathisches Nervensystem
SPM2	Statistical Parametric Mapping 2
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
WIT	Wilde-Intelligenztest
WST	Wortschatztest

# Inhaltsverzeichnis

<b>I THEORETISCHE GRUNDLAGEN</b>	<b>1</b>
<b>1 Chronischer sozialer Distress im Sinne wiederkehrender Belohnungsenttäuschungen als Risikofaktor menschlicher Gesundheit</b>	<b>1</b>
1.1 Stresstheoretische Grundlagen	1
1.1.1 Stressmodelle	1
1.1.2 Stresstheoretische Einbettung chronischer Belohnungsenttäuschungen	6
1.1.3 Zusammenfassung	8
1.2 Chronische Belohnungsenttäuschungen am Beispiel beruflicher Gratifikationskrisen	9
1.2.1 Theoretische Annahmen	10
1.2.2 Messung beruflicher Gratifikationskrisen	12
1.2.3 Empirische Befunde	14
1.2.3.1 Epidemiologische Studien	15
1.2.3.2 Experimentelle Studien	17
1.2.3.3 Interventionsstudie zum Gratifikationsmodell	17
1.2.4 Zusammenfassung	18
<b>2 Neurobiologische Erkenntnisse über Stressreaktionen und Belohnungsenttäuschungen</b>	<b>19</b>
2.1 Neurobiologische Grundlagen der Stressreaktion	19
2.1.1 Periphere neurobiologische Stresssysteme	20
2.1.2 Übergeordnete kortikale und subkortikale Steuerungsinstanzen	24
2.1.3 Zusammenfassung	29
2.2 Zentralnervöse Korrelate von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen	30
2.2.1 Neuronale Korrelate von Belohnungen	31
2.2.2 Neuronale Korrelate von Belohnungsenttäuschungen und Bestrafungen	35
2.2.3 Zusammenfassung	38
<b>3 Funktionelle Kernspintomographie</b>	<b>39</b>
3.1 Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie	39
3.2 Abbildung emotionaler Prozesse mittels funktioneller Kernspintomographie	42
3.3 Grenzen der funktionellen Kernspintomographie	44
3.4 Kontraindikationen und Nebenwirkungen	46
<b>II EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>48</b>
<b>4 Fragestellung und Hypothesen</b>	<b>48</b>
4.1 Vorausgegangene Überlegungen und Ableitung der Fragestellung	48
4.2 Hypothesen	49
<b>5 Methoden</b>	<b>50</b>
5.1 Stichprobenbeschreibung	50
5.2 Experimentelles Design	55
5.3 Versuchsablauf	62
5.4 Spezifizierung der verwendeten fMRT Sequenzen	64
5.5 Datenanalyse	64
5.5.1 Subjektive Daten	64
5.5.2 Verhaltensdaten	65
5.5.3 Funktionelle Daten	65
<b>6 Ergebnisse</b>	<b>67</b>
6.1 Subjektive Daten	67
6.1.1 PANAS	67
6.1.2 ESR	68
6.2 Verhaltensdaten	69
6.3 Funktionelle Daten	71

<b>7 Diskussion</b>	<b>76</b>
<b>III LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>87</b>
<b>IV CURRICULUM VITAE</b>	<b>105</b>
<b>V ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>106</b>

# I THEORETISCHE GRUNDLAGEN

## *1 Chronischer sozialer Distress im Sinne wiederkehrender Belohnungsenttäuschungen als Risikofaktor menschlicher Gesundheit*

Die Stressforschung hat zum Ziel, Zusammenhänge zwischen belastenden Erfahrungen, verfügbaren Bewältigungsressourcen und psycho-physiologischen Reaktionen zu erklären. Ausgehend von dieser Zielsetzung ist die Stressforschung als eine Forschungsdisziplin zu verstehen, die vielfältige Wissenschaftsgebiete vereinigt. In diesem Kapitel soll anhand ausgewählter stresstheoretischer Modelle ein kurzer Einblick in das Forschungsgebiet und die mit ihm einhergehenden wissenschaftlichen Herausforderungen gegeben werden. Zusammenfassend wird das Stressmodell der Allostase vorgestellt, welches unterschiedliche Ansätze integriert und die Auswirkungen belastender Erfahrungen auf den Organismus im Allgemeinen bzw. auf das Zentralnervensystem im Besonderen erfasst. Aufbauend auf dem Konzept der Allostase wird die Darstellung des stresstheoretischen Charakters von Belohnungsenttäuschungen erfolgen. Welche gesundheitsschädlichen Folgen mit dem wiederholten Erleben von Belohnungsenttäuschungen einhergehen, wird anhand des medizinsoziologischen Modells der beruflichen Gratifikationskrisen aufgezeigt. Des Weiteren wird der Fragebogen zur Messung beruflicher Gratifikationskrisen vorgestellt und ein Überblick über die reichhaltige empirische Evidenz des zugrunde liegenden Modells gegeben.

### **1.1 Stresstheoretische Grundlagen**

#### *1.1.1 Stressmodelle*

Der Ursprung heutiger stresstheoretischer Ansätze ist in dem Konzept der Homöostase von Walter B. Cannon (1932) zu sehen. Mit seinen Ausführungen greift Cannon auf Erkenntnisse des Franzosen Claude Bernard zurück, der erkannte, dass die Verhältnisse innerhalb eines Organismus trotz äußerer Veränderungen konstant bleiben. Cannon beschreibt, wie der Organismus auf Reize reagiert, um ein Gleichgewicht innerer physiologischer Faktoren zu erhalten und zeigt mit dem „fight-or-flight-syndrome“ eine Not-

fallreaktion auf, die den Organismus auf Bedrohungen entweder mit Angriff oder Flucht reagieren lässt.

Anknüpfend an Cannons Ansatz und aufbauend auf zahlreichen eigenen Forschungsergebnissen an Ratten entwickelt Selye (1936) das Konzept des „Allgemeinen Adaptations Syndroms“. Selye führt erstmals eine Stressdefinition ein und stellt einen Zusammenhang zwischen Krankheit und Stress her. Stress ist demnach als eine unspezifische Reaktion des Organismus auf unterschiedliche Reize mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der Homöostase definiert (Selye, 1981). In dem von Selye vor 70 Jahren entwickelten Stresskonstrukt stehen chemische und physikalische Noxen als Stressreize im Vordergrund. Die Stressantwort des Organismus wird als vornehmlich endokriner Natur betrachtet, mit der Freisetzung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde als Haupteffekt der Stressreaktion. Selyes Arbeiten haben die Stressforschung nachhaltig beeinflusst und manche von Selyes Annahmen konnten in zahlreichen Untersuchungen belegt und weiterentwickelt werden (Chrousos et al., 1988).

Ein Hauptkritikpunkt an Selyes Stresskonzept ist jedoch die Unspezifität der Stressantwort. Als einer der ersten bezweifelt Mason (1968, 1975) eine uniforme Stressantwort und hebt die Bedeutung psychologischer Faktoren hervor. Er macht deutlich, dass es weit reichende interindividuelle Unterschiede in der psychoendokrinen Stressantwort auf die gleiche Situation bzw. den gleichen Stressreiz gibt. Verantwortlich macht er hierfür subjektive Bewertungsprozesse des Individuums in der jeweiligen Situation.

Noch deutlicher distanziert sich Lazarus (1966) von der vorwiegend physiologischen Stressbetrachtung, wie Cannon und Selye sie vertreten. Er betont die Prozesshaftigkeit der Stressantwort und die Bedeutung kognitiver Bewertungen von Stressoren. Stress wird als eine Transaktion zwischen Personen und der sie umgebenden Umwelt verstanden. Obwohl Lazarus seit 1966 seine Theorie mehrfach überarbeitet hat, können folgende zentrale Bestandteile herausgestellt werden. Lazarus definiert Stress als eine kognitive Bewertung situativer Umweltfaktoren und persönlicher Ressourcen. Stress wird als subjektiver und situativer Einschätzungsvorgang verstanden und objektive Begebenheiten verlieren als Stressoren an Bedeutung (Aldwin, 1994; Schwarzer, 1993). In der Stresssituation kommt es zunächst zur individuellen Einschätzung der Umweltfaktoren hinsichtlich ihrer subjektiven Bedeutsamkeit und zur Abwägung der zur Verfügung stehenden Ressourcen. An diese Bewertungsprozesse schließen sich Handlungen an, die eine Reduktion des Einflusses schädigender Umweltbedingungen zum

Ziel haben. Lazarus belegt derartige Bewältigungsvorgänge mit dem Begriff Coping. Je nachdem, wie erfolgreich das Coping ist, werden die subjektiven Einschätzungen der Verhältnisse zwischen Umwelтанforderungen und eigenen Bewältigungsmöglichkeiten revidiert. Ein Überwiegen der Anforderungen gegenüber den subjektiven Ressourcen geht mit einer stressrelevanten Personen-Umwelt-Beziehung einher und hat negative Emotionen zur Folge, wohingegen ein Gleichgewicht bzw. die Überlegenheit der eigenen Ressourcen stresstheoretisch als positiv zu bewerten sind (Lazarus, 1991, 1999).

Ein weiteres theoretisches Stressmodell stellt die „Conservation of Resources“-Theorie von Hobfoll (1988) dar. Im Gegensatz zu Lazarus, der den kognitiven Bewertungsprozess in den Mittelpunkt stellt, sind hier die individuellen Ressourcen von zentraler Bedeutung. Ressourcen unterteilt Hobfoll (1998) in primäre (z.B. Nahrung) und sekundäre (z.B. Fähigkeiten oder Gesundheit). Diesen Ressourcen legt er ein zentrales menschliches Bestreben zugrunde, den Verlust von Ressourcen zu vermeiden und Ressourcengewinne zu erzielen. Werden Verluste antizipiert bzw. ist es bereits zu einem Verlust von Ressourcen gekommen oder kann trotz Ressourcen-Investition kein Gewinn erzielt werden, führt dies zu Stress. Anzumerken ist, dass Hobfoll sich durch das im Folgenden vorzustellende Modell der beruflichen Gratifikationskrisen (siehe Kapitel 1.2) bestätigt sieht. Das erhöhte Gesundheitsrisiko durch fehlende Reziprozität lasse sich mit der Ressourcenerhaltungstheorie in Einklang bringen. Gratifikationskritische Erfahrungen beinhalten demnach einen Ressourcen gefährdenden Charakter.

Ein Stresskonzept, das an die bisherigen Stressmodelle anknüpft und versucht, unterschiedliche Stressdefinitionen zu integrieren, ist dasjenige von Levine und Ursin (1991). Die Autoren vertreten den Standpunkt, dass es sich bei dem Begriff Stress um ein multidimensionales Konstrukt handelt. Sie gliedern Stress in drei Subklassen, den Input oder auch die Reize einer Stresssituation, das die Reize integrierende Verarbeitungssystem und den Output bzw. die Stressantwort. Der Input einer stressvollen Situation ist mit den Stressstimuli gleichzusetzen. Allerdings verwenden Levine und Ursin nicht den Begriff „Stressor“, sondern sprechen von „loads“ (engl. Belastungen). Sie unterteilen den Input in physische und psychische Belastungen und heben hervor, dass letzteren im Rahmen stressvoller Erfahrungen eine erheblich höhere Bedeutung zukomme und physische Belastungen meist mit psychischen Belastungen einhergingen. Die zweite Subklasse, das Verarbeitungssystem, umfasst die zwischen Input und Output geschalteten Bewertungsprozesse des menschlichen Organismus. Auch Levine und Ursin

distanzieren sich somit von der von Selye vertretenden Unspezifitätsannahme der Stressantwort und machen das Verarbeitungssystem für den Mangel an Linearität zwischen Belastungen und Stressreaktionen verantwortlich. Im Mittelpunkt des Verarbeitungssystems steht das Gehirn, das mit Hilfe eines Filtersystems eintreffende Informationen mit abgespeichertem Wissen vergleicht und anhand dieser Abgleichungen Erwartungen erzeugt. Die dritte Subklasse, der Output, umfasst die Stressantwort des Organismus auf die erfahrenen Belastungen und gliedert sich in drei Ebenen: die subjektiv-verbale Ebene, die Verhaltensebene und die physiologische Ebene. Zu letzterer gehören die typischen physiologischen Stressantworten des menschlichen Organismus, wie die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, des sympathischen Nervensystems oder auch des Immunsystems (vgl. Kapitel 1.2.1.1). Das Stressmodell von Levine und Ursin stellt einen multidimensionalen Ansatz dar und integriert die schon früh von Cannon und Selye vertretenden eher physiologischen Gesichtspunkte mit kognitiven Ansätzen, wie sie z.B. von Lazarus in seinem Stresskonzept aufgezeigt wurden. Die Autoren greifen Selyes Postulat einer unspezifischen Stressantwort auf, erweitern diesen Ansatz jedoch um spezifische Reaktionen, die auf individuellen Erfahrungen und Bewältigungsmöglichkeiten beruhen. Weiterhin betonen die Autoren, dass eine kurze phasische Stressreaktion keine Beeinträchtigung für den Organismus darstelle, wohingegen überdauernd erhöhte (sog. tonische) Stressaktivierungen mit einem erhöhten gesundheitlichen Risiko einhergingen.

Da im Folgenden vor allem auf den Zusammenhang zwischen Stressoren und neurobiologischen Stressreaktionen des Organismus eingegangen wird, soll abschließend ein neuerer Stressansatz dargestellt werden, welcher unterschiedliche Betrachtungsweisen integriert und zusammenfasst. Dabei werden die für die biologische Stressreaktion wichtigen Aspekte herausgestellt und klar definiert. Es handelt sich hierbei um das Stresskonzept von McEwen (1998a). Hauptanliegen des Autors ist es, die paradoxe Wirkung von Stress auf den menschlichen Organismus, wie von Levine und Ursin (1991) beschrieben, hervorzuheben: Zum einen schützt Stress unter akuten bedrohlichen Bedingungen den Organismus, indem er ihn in erhöhte Alarmbereitschaft versetzt und dadurch den Handlungsspielraum erweitert. Zum anderen aber führt eine chronisch erhöhte Aktivierung zu Schädigungen des Organismus und zu einem erhöhten Krankheitsrisiko. Um diese zwei Seiten einer Stressreaktion genauer zu untersuchen und die Betrachtung der Stressreaktion auf die elementaren Aspekte zu konzentrieren, führt McEwen (1998a) zwei Termini ein: „Allostase“ und „Allostatic load“. Der Begriff

Allostase bezieht sich auf Prozesse innerhalb des Organismus, die dazu dienen, sich wechselnden Gegebenheiten anzupassen und dadurch Stabilität zu erhalten. Diese Adaptationsprozesse beziehen sich auf unterschiedliche Zustände des Organismus (z.B. schlafen, wach sein, liegen, stehen) und auf wechselnde externe Umgebungen. Die Prozesse dienen sowohl der Anpassung an relativ eng umschriebene Herausforderungen als auch an aversive Reize und lebensbedrohliche Situationen. Gemeinsam ist ihnen das Ziel der Aufrechterhaltung des Organismus und damit der Nutzen für ein Fortbestehen des Systems. Wie ein Individuum auf die unterschiedlichen Herausforderungen reagiert, hängt zum einen von der Art der Herausforderung und dem jeweiligen Kontext ab, zum anderen ist entscheidend, wie ein Ereignis wahrgenommen und interpretiert wird und in welcher Verfassung sich der Organismus befindet (McEwen, 1998b). Hiermit werden Cannons und Seleyes Ansichten einer stereotypen, unspezifischen neuroendokrinen Stressreaktion, die als unabhängig von der Art des Stressors verstanden wird, verworfen. Jedoch ist das Ziel dieser Herangehensweise weder, die einzelnen kognitiven Prozesse auf Seiten des Organismus in der Stressverarbeitung zu beschreiben, noch Stressoren hinsichtlich ihrer Stressrelevanz zu kategorisieren, wie es Lazarus oder Levine und Ursin tun (Goldstein & McEwen, 2002).

Ist ein Organismus immer wieder gewichtigen Herausforderungen bzw. Stressoren ausgesetzt, kann es zu einer Überforderung der Anpassungsmöglichkeiten des Systems kommen. Die wiederholten Aktivierungen führen schließlich zu inadäquaten Reaktionen und einer Schädigung des Organismus. McEwen (1998b) bezeichnet diese negativen Reaktionen als den Preis für die Überforderung der Adaptationsprozesse und spricht in diesem Zusammenhang von Allostatic load. Hervorgehoben wird von McEwen in diesem Rahmen die bedeutende Rolle zentralnervöser Strukturen als Hauptmanifestationsort schädigender Stressereignisse (McEwen, 2007). In Abbildung 1 sind verschiedene auf den Organismus einwirkende Stressoren und deren Zusammenwirken mit psychischen und physischen Faktoren dargestellt.

McEwen macht deutlich, dass nicht nur häufiger Stress zu derart negativen Auswirkungen führen könne, sondern dass auch das Ausbleiben einer Herabregulierung der am Adaptationsprozess beteiligten Systeme Schädigungen herbeiführen könne. Weiterhin komme es zu vergleichbaren Belastungen für den Organismus, wenn ein adäquater Adaptationsprozess aufgrund von Überforderungen ausbleibe und der Organismus nicht angemessen auf die eingetretenen Veränderungen reagieren könne. Allen diesen negativen Reaktionen sei gemeinsam, dass Adaptationsprozesse, die ur-

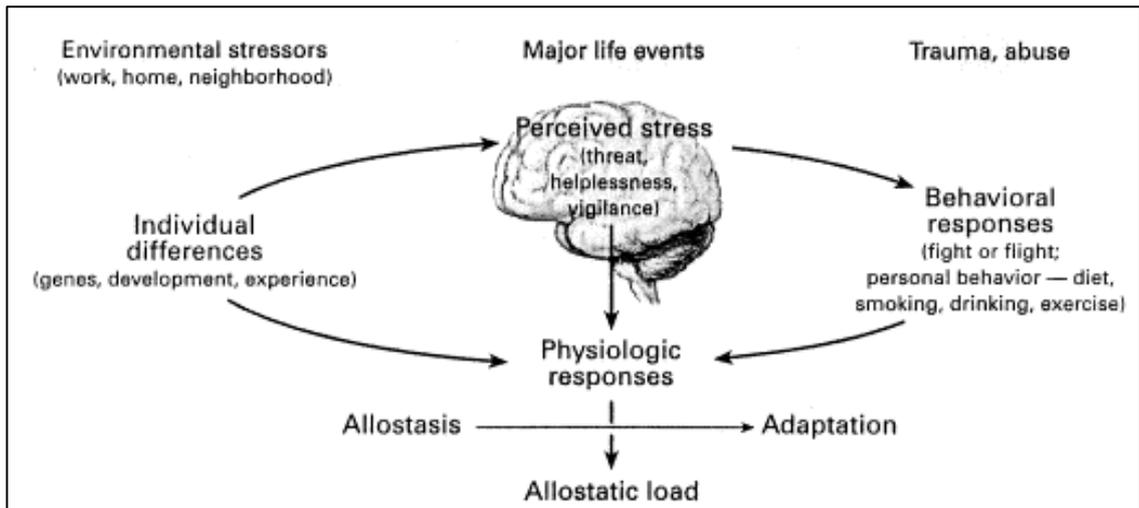


Abb. 1: McEwens Modell der Allostase und des stressphysiologisch belastenden Allostatic load (aus McEwen, 1998a).

### 1.1.2 Stresstheoretische Einbettung chronischer Belohnungsenttäuschungen

Das Modell der Allostase beschreibt die vielfältigen Anpassungsleistungen des Organismus an eine sich ständig verändernde Umgebung, ohne die ein Fortbestehen der funktionellen Integrität des Organismus nicht denkbar wäre. Neben physischen Stressoren stellen vor allem psychische Stressoren eine erhebliche Herausforderung für den menschlichen Organismus dar. Psychische Reize mit hohem Stressgehalt umfassen im Besonderen völlig unbekannte Reize und Reize, die eine Bestrafung ankündigen. Nach Mason (1975) geht allein die durch einen Reiz hervorgerufene Antizipation von Bestrafung mit einem stärkeren Stresserleben einher als die Bestrafung selbst. Darüber hinaus stelle das Vorenthalten von Belohnungen einen weiteren hochpotenten Stressreiz dar. Diese stresstheoretische Bedeutung von Belohnungsenttäuschungen wird ersichtlich, wenn man sich den Einfluss von Belohnungen auf das menschliche Erleben verdeutlicht.

Der Begriff Belohnung bezieht sich auf Stimuli, deren Wahrnehmung bzw. deren Erhalt ein subjektives Gefühl von Freude und Wohlbefinden auslöst. Primäre, nicht erlernte Belohnungsreize stellen Essen, Getränke oder auch sexuelle Reize dar. Daneben existieren komplexere, sekundäre Belohnungsreize wie Geld oder auch Empathie und Anerkennung. Diese Reize erlangen Belohnungscharakter, indem Assoziationen mit primären Belohnungsreizen erlernt werden. In Anlehnung an lerntheoretische Erkenntnisse haben Belohnungen neben der Induktion positiver Gefühlszustände zwei weitere

grundlegende Funktionen: Zum einen wirken Belohnungen als positive Verstärker, indem sie das Erlernen neuer Verhaltensweisen fördern. Zum anderen induzieren und fördern sie Verhaltensweisen, die zum Erlangen von Belohnungen führen. Die enge Verknüpfung von Belohnungsreizen mit dem subjektiven Gefühl von Freude ist von motivationalen Aspekten abhängig. Unterschiedliche Belohnungen haben zu bestimmten Zeitpunkten einen spezifischen motivationalen Wert. Dies führt dazu, dass der Organismus Belohnungsreize miteinander vergleicht und die aktuell höchste Belohnung aussucht. Diese lerntheoretischen Erkenntnisse machen die entwicklungspsychologische Bedeutung von Belohnungen ersichtlich. Das Erhalten von Belohnungen für ein bestimmtes Verhalten erhöht die Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens und verhilft somit zur Entwicklung zielführenden Verhaltens. Weiterhin erhält das Individuum Informationen über Reiz-Reaktions-Zusammenhänge, die es ihm ermöglichen, seine Umwelt zu strukturieren bzw. Regeln aufzustellen. Dies verhilft ihm zu einem sicheren Umgang mit einer sich ständig wandelnden Umgebung.

Neben der skizzierten ontogenetischen Relevanz von Belohnungen spielen diese auch in der phylogenetischen Entwicklung des Menschen eine bedeutende Rolle. Evolutionstheoretisch betrachtet sind Belohnungen und das Bestreben des menschlichen Organismus, diese zu erhöhen, maßgeblich daran beteiligt, die Überlebenschancen im Kampf mit der Natur zu erhöhen. In Anlehnung an die Spieltheorie (von Neumann & Morgenstern, 1944) kann man sagen, dass sich der Mensch evolutionstheoretisch allgegenwärtig in einem Spiel um Belohnungen gegen die Natur und andere Mitspieler befindet. In diesem Zusammenhang kommt es zu einer Bewertung der Belohnungen, indem von den Belohnungen die zu leistenden Anstrengungen abgezogen werden. Aus Sicht der Evolutionstheoretiker entwickeln sich evolutionsstabile Strategien, die helfen, den Gewinn zu maximieren. Damit einhergehend werden jene Organismen selektiert, deren Gehirn Belohnungen berechnen, vergleichen und schließlich die höchste Belohnung identifizieren kann (Lewontin, 1961; Maynard, 2004).

Diese enorme Bedeutung von Belohnungen für den menschlichen Organismus macht deutlich, dass ein Ausbleiben von erwarteten Belohnungen einen starken Stressreiz für den Organismus darstellt, da eine bisher erfolgreiche Strategie einer neuen Situation angepasst werden muss (Allostase). Eine begrenzte Anpassung an neue Belohnungsverhältnisse stellt für die meisten Organismen keine weitere Schwierigkeit dar. Die neuen Verhältnisse werden erkannt und das Verhalten entsprechend adaptiert. Kommt es jedoch zu schwerwiegenden Belohnungsenttäuschungen, indem grundlegende erlernte

Gesetzmäßigkeiten verletzt werden, überfordert dies die verfügbaren Anpassungskapazitäten. Es ist davon auszugehen, dass hierdurch dem Organismus die Basis für das eigene Verhalten entzogen wird, indem Grundannahmen der kausalen Assoziation zwischen eigenem Tun und entsprechenden Konsequenzen erheblich gestört werden. Im Sinne des Allostase Modells kommt es zu Allostatic load und den damit einhergehenden funktionellen bzw. strukturellen Einbußen. Am Beispiel des Modells beruflicher Gratifikationskrisen soll dies im Folgenden näher ausgeführt werden.

### *1.1.3 Zusammenfassung*

Anhand ausgewählter Modelle wurde die Vielfältigkeit des Wissenschaftsgebiets der Stressforschung deutlich gemacht. Hierbei konnten zentrale Entwicklungen aufgezeigt und komplexere Modellvorstellungen in ihren Ansätzen skizziert werden. Im Hinblick auf das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Zusammenhang zwischen chronischem Distress und neurobiologischen Prozessen zu analysieren, wurde ein neuerer, verschiedene Aspekte vereinigender Ansatz von McEwen vorgestellt. McEwen (1998a) ist es anhand der Definitionen von Allostase und Allostatic load gelungen, die für ein Verständnis der biologischen Stressantwort wesentlichen Aspekte herauszuarbeiten und den Zusammenhang zwischen Gesundheit und Stress deutlich zu machen. Hierdurch wird der Übergang von lebensnotwendigen Anpassungsprozessen auf Gesundheitsgefährdungen durch überfordernde Stressbelastungen klar ersichtlich. Des Weiteren wurde die zentrale Bedeutung von Belohnungen für den menschlichen Organismus deutlich. Sowohl in der Phylogenese als auch in der Entwicklungspsychologie nehmen Belohnungserfahrungen eine zentrale Rolle ein. Demnach muss chronischen Belohnungsenttäuschungen ein hohes Stresspotenzial zugestanden werden, da sie grundlegende Strategien des Organismus in Frage stellen und erhebliche Anpassungsleistungen erfordern. Im Rahmen einer Überstrapazierung dieser Adaptationsmöglichkeiten ist mit einer Schädigung des Organismus bzw. mit Allostatic load zu rechnen.

Anhand des Modells beruflicher Gratifikationskrisen soll im Folgenden aus medizinsoziologischer Sicht der Zusammenhang zwischen wiederholten Belohnungsenttäuschungen am Arbeitsplatz und krankheitswertigen Fehlreaktionen verdeutlicht werden.

## **1.2 Chronische Belohnungsenttäuschungen am Beispiel beruflicher Gratifikationskrisen**

Ein besonderes Kennzeichen menschlichen Lebens ist die vielfältige Einbettung des individuellen Seins in gesellschaftliche Strukturen. Standen früher vor allem familiäre Netzwerke im Zentrum, gewinnen heutzutage immer mehr außerfamiliäre gesellschaftliche Beziehungen an Bedeutung. Vor allem sozialen Interaktionen am Arbeitsplatz muss in diesem Zusammenhang eine erhebliche Bedeutung beigemessen werden, da ein Großteil der täglich zur Verfügung stehenden Zeit dem Beruf gewidmet ist. Neben der rein materiellen Sicherung der Existenz erhalten Berufstätige über den Aufbau kollegialer Bindungen in unterschiedlichen Lebenslagen vielfältige psychosoziale Unterstützung. Über diese zwischenmenschlichen Beziehungen am Arbeitsplatz hinaus muss eine erfüllende berufliche Tätigkeit als stützender Faktor psychisch-physischer Gesundheit betrachtet werden. Ein mit Freude ausgeübter Beruf beinhaltet für den Einzelnen ein großes Maß an Selbstbestätigung und damit einhergehend eine Stärkung des psychischen Wohlbefindens (Siegrist, 1996).

In diesem Zusammenhang wird ersichtlich, dass an einem Arbeitsplatz, der gekennzeichnet ist durch weit reichende physisch-psychische Belastungsmerkmale, diese stützenden Funktionen entfallen. Derart gestaltete Arbeitsbedingungen beinhalten die unterschiedlichsten Gefahren für die psychische und physische Gesundheit. Vor allem vor dem aktuellen Hintergrund sich kontinuierlich verschlechternder Arbeitsbedingungen gewinnen wissenschaftliche Erkenntnisse über deren gesundheitliche Auswirkungen an Bedeutung. Hohe Arbeitsbelastungen, die stets drohende, oftmals reale Gefahr der Arbeitslosigkeit, geringe Möglichkeiten der Arbeitsgestaltung und geringe Autonomie sind nur einige Komponenten einer sich zuspitzenden stetigen Verschlechterung beruflicher Tätigkeitsfelder.

Ein umfassendes Modell, das dezidiert psychosoziale und strukturelle Belastungen beruflicher Tätigkeiten erfasst und integriert, stellt das Modell beruflicher Gratifikationskrisen dar (Siegrist, 1996, 2002). Im Folgenden soll aufgezeigt werden, auf welchen theoretischen Annahmen das Modell beruht. Weiterhin soll der auf den Modellannahmen aufgebaute und psychometrisch validierte Fragebogen zur Erfassung beruflicher Gratifikationskrisen dargestellt werden. Abschließend wird ein Überblick über epidemiologische Studien gegeben, welche, wissenschaftlich fundiert, die mit belastenden Arbeitsbedingungen einhergehenden gesundheitlichen Gefahren verdeut-

lichen. Sowohl das Modell beruflicher Gratifikationskrisen als auch der Fragebogen sind Grundlage der im experimentellen Teil dieser Arbeit vorgestellten Untersuchung.

### *1.2.1 Theoretische Annahmen*

Das Modell beruflicher Gratifikationskrisen wurde Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts von Siegrist entwickelt (eine umfassende Darstellung ist in Siegrist, 1996 nachzulesen). Im Zentrum des Modells steht das Verhältnis zwischen den am Arbeitsplatz erbrachten Leistungen und den hierfür erhaltenen Belohnungen. Hierbei werden drei Arten von Belohnungen (Gratifikationen) unterschieden: Neben materieller Gratifikation, die in heutigen Gesellschaften überwiegend in Form monetärer Bezahlung erfolgt, umfassen berufliche Gratifikationen auch nicht-materielle Belohnungen. Diese werden in erfahrene Anerkennung und Wertschätzung einerseits sowie berufliche Aufstiegschancen und Arbeitsplatzsicherheit andererseits aufgegliedert.

Die modelltheoretische Einordnung des Verhältnisses zwischen erbrachten Leistungen und erhaltener Belohnung basiert auf der Annahme, dass der Arbeitsvertrag auf dem Prinzip der Reziprozität gründet. Es wird davon ausgegangen, dass Reziprozität eine evolutionstheoretisch ableitbare Norm sozialer Austauschprozesse darstellt, deren grundlegende Regel besagt, dass erbrachte Vorleistungen eines Einzelnen oder einer Gruppe durch sofortige oder in Zukunft zu erfolgende äquivalente Gegenleistungen kompensiert werden müssen. Die soziale Reziprozitätsnorm bildet die Grundlage vielfältiger Austauschprozesse hochdifferenzierter moderner Gesellschaftskonzepte. Reziprozitätsverletzungen werden vor allem dann als schwerwiegend betrachtet, wenn umfassende Vorleistungen erbracht worden sind und den erwarteten kompensatorischen Belohnungen eine hohe Bedeutung beigemessen wird. Kommt es in diesem Zusammenhang zu einem Ausbleiben der zu Recht erwarteten Belohnungen, geht dies vermehrt mit dem Gefühl der Bedrohung des eigenen Selbst und der Stabilität enger sozialer Bindungen einher. Siegrist (1996) weist darauf hin, dass dies wiederum zu besonders umfassenden emotionalen, neuronalen und neuroendokrinen Reaktionen führe.

Aufbauend auf diesen theoretischen Grundgedanken besagt das Modell beruflicher Gratifikationskrisen, dass Menschen eine durch chronische Stresserfahrungen gedingte Krankheitslast aufweisen, wenn sie a) trotz des kontinuierlichen Erbringens hoher Leistungen unangemessen entlohnt werden, b) keine Wertschätzung durch Vorgesetzte

oder Kollegen erfahren, c) mit der Bedrohung ihres Arbeitsplatzes konfrontiert werden oder d) ohne Aussicht auf Beförderung auf ihrer Position festsitzen. Es wird davon ausgegangen, dass im Allgemeinen Arbeitnehmer versuchen, derartigen Beschäftigungsverhältnissen auszuweichen. Allerdings spezifiziert das Modell drei Konstellationen, unter denen zu erwarten ist, dass sich Menschen einer solchen ungünstigen Kosten-Nutzen-Situation aussetzen. Erstens können soziale Zwänge existieren, die einen Wechsel in eine kostengünstigere Tätigkeit verhindern. Diese Problematik betrifft vor allem gering qualifizierte, ältere oder wenig mobile Personen. Auch eine schlechte konjunkturelle Lage der jeweiligen Branche wird hierzu gezählt. In einer zweiten Kategorie werden berufsbiographisch-strategische Erwägungen zusammengefasst. Auch diese können dazu führen, dass berufsbedingte gratifikationskritische Erfahrungen in Kauf genommen werden. Als letztes sind Erwerbstätige mit einer spezifischen Form intrinsischer Leistungsmotivation zu nennen. Diese Personen weisen im Vergleich zu anderen die Besonderheit auf, dass sie erbrachte Leistungen nicht adäquat in ein Kosten-Nutzen-Kalkül einbeziehen. Das Konstrukt „übersteigter Verausgabungsneigung“ entspricht dieser Form der Leistungsmotivation, das vor allem durch ein stark ausgeprägtes Bedürfnis nach Kontrolle, Erfolg und Anerkennung in beruflichen Situationen gekennzeichnet ist. Diese spezifische Form der motivational-kognitiven Bewältigungsstrategie ist bei Personen im frühen und mittleren Erwachsenenalter relativ weit verbreitet.

Wie in Abbildung 2 veranschaulicht, beinhalten Gratifikationskrisen in Anlehnung an die ausgeführten theoretischen Annahmen auf der einen Seite situative Aspekte des Arbeitsverhältnisses. Diese äußere (extrinsische) Komponente des Modells umfasst das Ausmaß der zu erbringenden Leistungen und die hierfür erhaltenen Belohnungen. Auf der anderen Seite ist in das Modell eine personenbezogene (intrinsische) Komponente integriert, welche anhand des beruflichen Engagements das bereits erwähnte Konstrukt der „übersteigerten Verausgabungsneigung“ (overcommitment) erfasst. Es wird angenommen, dass vor allem dann mit besonders ungünstigen gesundheitlichen Folgen zu rechnen ist, wenn beide Komponenten, ein Verausgabungs-Belohnungs-Ungleichgewicht und ein übersteigertes berufliches Engagement, zusammenwirken (Siegrist, 1996).

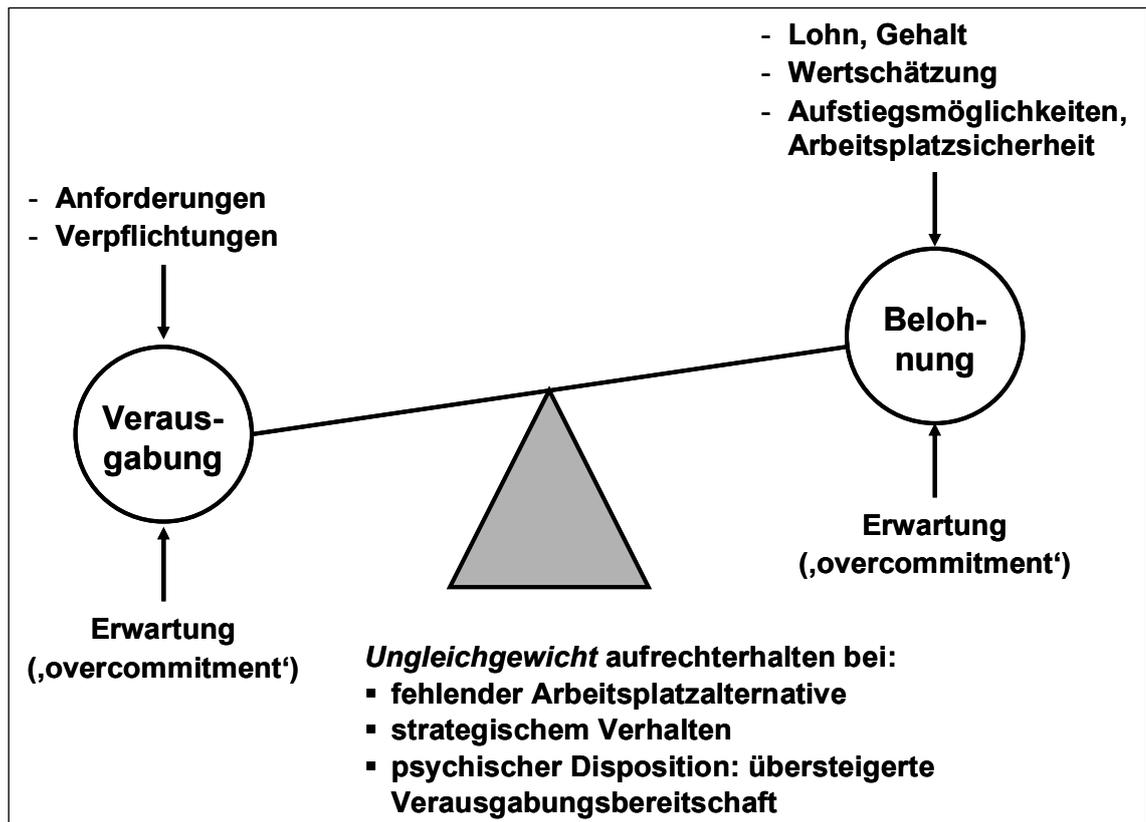


Abb. 2: Das Modell der beruflichen Gratifikationskrisen (Siegrist, 1996).

### 1.2.2 Messung beruflicher Gratifikationskrisen

Die Erfassung beruflicher Gratifikationskrisen erfolgt mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens bestehend aus likert-skalierten Aussagen (Items). Gemäß den Modellkomponenten umfasst der Fragebogen drei Skalen: Verausgabung, Belohnung und berufliche Verausgabungsneigung.

Die extrinsische Modellkomponente, welche die subjektiv empfundenen Belastungen und Gratifikationen am Arbeitsplatz erfasst, wird durch die Skalen Verausgabung und Belohnung operationalisiert. Die Skala Verausgabung umfasst 5 bzw. 6 Items, welche sich auf die empfundenen Anforderungen am Arbeitsplatz beziehen. Ein Item misst die allgemeinen Arbeitsbelastungen, drei Items erfassen die erlebten quantitativen und ein Item die erlebten qualitativen Anforderungen. Ein sechstes Item bezieht sich auf die physische berufliche Beanspruchung. Dieses Item ist bei Stichproben mit Erwerbstätigen ohne körperliche Anstrengungen von der Skalenbildung auszuschließen, da in diesem Fall von einer geringen Antwortstreuung auszugehen ist (Siegrist et al., 2004b).

Die Skala Belohnung ist auf 11 Items aufgebaut und lässt sich weiter in die Subskalen Bezahlung und beruflicher Aufstieg (4 Items), Wertschätzung (5 Items) und Arbeitsplatzsicherheit (2 Items) aufgliedern.

Die Bearbeitung der Items der beiden beschriebenen Skalen Verausgabung und Belohnung erfolgt in zwei Schritten. Zunächst muss der Befragte entscheiden, ob der anhand des Items genannte Sachverhalt für ihn zutrifft oder nicht. Wenn der Sachverhalt zutrifft, ist die subjektive Belastungsintensität auf einer 4-stufigen Likert-Skala einzuschätzen. Für die beiden Skalen werden Summenwerte gebildet. Der Summenwert der Skala Verausgabung kann bei der Verwendung der 5-Item-Version Werte zwischen 5 und 25 annehmen. Ein Wert zwischen 11 und 55 ergibt die Aufaddierung der Skala Belohnung.

Zur Bestimmung des Verhältnisses zwischen Verausgabung und Belohnung (Verausgabungs-Belohnungs-Ungleichgewicht = [engl.] Effort-reward imbalance; ERI) wird der Quotient aus beiden Zahlen gebildet: Verausgabung/ Belohnung  $\times$  5/11. Der Zahlenterm 5/11 bildet einen Korrekturfaktor ab, welcher die unterschiedliche Itemzahl beider Skalen berücksichtigt. Basierend auf diesem Vorgehen sind Quotienten nahe 0 mit relativ gering belastenden Arbeitsbedingungen verbunden (verhältnismäßig wenig Leistungsanforderungen und relativ hohe Belohnungen). Andererseits gehen ERI Werte über 1 mit einem hohen Arbeitsaufkommen und relativ geringen Belohnungen einher. Hohe Quotienten bedeuten demnach ein ungünstiges Verhältnis zwischen erbrachten beruflichen Leistungen und erhaltenen Belohnungen. Dieses Vorgehen einer getrennten Erfassung der zu erbringenden beruflichen Leistungen und der im Ausgleich dafür erhaltenen Belohnungen bietet den Vorteil, dass berufliche Verhältnisse erfasst werden können, die in diesem Ausmaß dem Befragten nicht bewusst sind. Siegrist und Kollegen (2004) machen in diesem Zusammenhang deutlich, dass nur ein kleiner Teil der psychosozialen Umgebung einer bewussten Verarbeitung zugänglich sei. Davon ausgehend, dass zahlreiche Reziprozitätsverletzungen nicht bewusst wahrgenommen würden, sei es besser, anstatt konkret nach dem erlebten beruflichen Verausgabungs-Belohnungs-Verhältnis zu fragen, die einzelnen Skalen getrennt voneinander zu erfassen.

Neben den Skalen zur beruflichen Verausgabung und Belohnung enthält der Fragebogen 6 Items der intrinsischen Modellkomponente berufliche Verausgabungsneigung (Overcommitment; OC). Dies ist eine Kurzfassung einer ursprünglich 29 Items umfassenden Skala. Teststatistische Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Kurzfassung eine sehr hohe interne Konsistenz aufweist (Hanson et al., 2000; Tsutsumi et

al., 2001a). Weiterhin können mit ihr vergleichbare Aussagen über Zusammenhänge zwischen Gesundheit und Verausgabungsneigung wie mit der ursprünglichen Fassung getroffen werden. Auch die Items der Skala OC werden anhand einer vierstufigen Likert-Skala beantwortet. Basierend auf der Eindimensionalität dieser Skala werden alle Items zu einer Summe addiert, welche Werte zwischen 6 und 24 annehmen kann. Hohe Werte symbolisieren eine hohe Neigung, sich beruflich zu verausgaben.

Die psychometrischen Eigenschaften des Fragebogens konnten mit Hilfe der Berechnung interner Skalenskonsistenzen und Analysen der Item-Skalen bzw. Skalenskorrelationen getestet werden. Weiterhin wurden konfirmatorische Faktorenanalysen zur Prüfung der Adäquatheit der theoretisch angenommenen Modellstruktur durchgeführt (Rödel et al., 2004). Die aktuelle Version des Fragebogens zur Messung beruflicher Gratifikationskrisen liegt bereits in mehreren Sprachen vor und konnte in unterschiedlichen Ländern an mehreren Tausend Erwerbstätigen mit Erfolg getestet werden (Niedhammer et al., 2000; Tsutsumi et al., 2001a, 2002; Li et al., 2005; Weyers et al., 2006).

### *1.2.3 Empirische Befunde*

Nachdem der theoretische Ansatz des Modells gratifikationskritischer Erfahrungen und der dazugehörige Messansatz erläutert worden sind, soll in diesem Kapitel die wissenschaftliche Evidenz des Modells an wichtigen ausgewählten Forschungsarbeiten dargestellt werden. Auf eine erschöpfende Darstellung aller empirischen Befunde muss an dieser Stelle verzichtet werden. Der interessierte Leser sei auf die vorhandenen Überblicksartikel verwiesen (Tsutsumi & Kawakami, 2004; Siegrist, 2005; Van Vegchel et al., 2005; Marmot et al., 2006). Im Folgenden wird zunächst auf den Zusammenhang zwischen hohen psychosozialen Arbeitsbelastungen (in Form des wiederholten Erlebens beruflicher Gratifikationskrisen) und stressbedingten Erkrankungen eingegangen. Hierbei werden die Ergebnisse bezüglich kardiovaskulärer Folgen chronischer Stressbelastungen am Arbeitsplatz zusammenfassend beschrieben. Außerdem wird über Zusammenhänge zu anderen stressbedingten Erkrankungen berichtet. Neben diesen epidemiologischen Forschungsansätzen wird außerdem auf Experimentelle- und Interventionsstudien auf der Grundlage des Modells beruflicher Gratifikationskrisen eingegangen.

### 1.2.3.1 Epidemiologische Studien

#### *Kardiovaskuläre Erkrankungen*

Eine große Anzahl der empirischen Untersuchungen zum Modell der Gratifikationskrisen am Arbeitsplatz befasst sich mit dem Zusammenhang zwischen chronischem Distress und einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bzw. deren Risikofaktoren. Drei prospektive Untersuchungen, eine Fallkontrollstudie und eine Follow-up-Studie konnten die Grundannahmen des Modells vollständig bzw. in Teilaspekten bestätigen.

Die prospektiven Untersuchungen umfassen eine deutsche Studie mit einem Beobachtungszeitraum von sechseinhalb Jahren an 416 Industriearbeitern (Siegrist & Klein, 1990), eine von Bosma und Mitarbeitern 1998 durchgeführte Analyse der Daten von über fünf Jahre beobachteten 10308 Teilnehmern der Whitehall II Studie und eine finnische Studie, in der 821 Industriearbeiter über 25 Jahre beobachtet wurden. Des Weiteren konnten die in einer ersten Analyse der Whitehall II Untersuchung erarbeiteten Zusammenhänge in derselben Studie mit einem auf elf Jahre verlängerten Beobachtungszeitraum repliziert werden (Kuper et al., 2002). Auch in einer Fallkontrollstudie der Arbeitsgruppe um Peter (2002) konnte an 951 Patienten mit einer KHK und 1147 Kontrollpersonen ein überzufälliger Zusammenhang zwischen Stressbelastungen am Arbeitsplatz und einer KHK herausgearbeitet werden. Der negative Einfluss beruflicher Gratifikationskrisen auf den Verlauf einer KHK wurde in einer Studie von Joksimovic und Kollegen (1999) aufgezeigt.

Alle genannten Studien konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Gratifikationskrisen am Arbeitsplatz und dem Auftreten einer KHK aufzeigen, wobei das relative Risiko bezogen auf die prospektiven Studien zwischen 1,3 und 4,5-fach für diejenigen erhöht war, welche die beschriebenen beruflichen Stressbelastungen aufwiesen, im Vergleich zu Personen ohne chronische Belastungen (Bosma et al., 1998; Kuper et al., 2002; Siegrist et al., 1990). Anhand von multivariaten statistischen Analysen konnte ausgeschlossen werden, dass dieses erhöhte Risiko auf andere etablierte biomedizinische Risikofaktoren für eine KHK zurückzuführen ist.

Betrachtet man gesondert wissenschaftlich fundierte Risikofaktoren für eine KHK wie z.B. Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus, so lässt sich zeigen, dass auch diese in einem signifikanten Zusammenhang mit beruflichen Gratifikationskrisen stehen. Beispielsweise konnten Siegrist und Mitarbeiter (1997b) an einer Gruppe von 179 stellvertretenden Industriemeistern deutlich erhöhte Häufigkeiten von

arteriellem Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Nikotinabusus bei Personen mit Gratifikationskrisen herausarbeiten. Anhand von Daten der bereits erwähnten Whitehall II Studie konnte auch eine erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus Typ II im Zusammenhang mit gratifikationskritischen Erfahrungen am Arbeitsplatz aufgezeigt werden (Kumari et al., 2004). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass das Modell nicht nur zur Analyse von Kollektiven mit bereits manifestierten Erkrankungen herangezogen werden kann, sondern auch eine umfassendere Definition von Risikopersonen ermöglicht.

Differenziertere Darstellungen der Ergebnisse, insbesondere nach Geschlecht differenzierte Analysen sowie ausführliche Diskussionen der Ergebnisse sind an dieser Stelle nicht zu leisten und den Originalarbeiten bzw. den oben angegebenen Übersichtsarbeiten zu entnehmen.

#### *Andere stressbedingte Erkrankungen*

Dass das Modell beruflicher Gratifikationskrisen nicht auf die Analyse kardialer Erkrankungen beschränkt ist, konnten zahlreiche Untersuchungen zu anderen physischen und psychischen Beschwerden deutlich machen, welche im Folgenden überblicksartig dargestellt werden sollen.

In prospektiven Erhebungen ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß beruflicher Gratifikationskrisen und psychiatrischen Störungsbildern. Im Speziellen konnte ein Zusammenhang zu depressiven Erkrankungen (Stansfeld et al., 1999; Pikhart et al., 2004), Alkoholabusus (Head et al., 2004; Stansfeld et al., 2000) und stark eingeschränkter subjektiver Gesundheit (Niedhammer et al., 2004; Stansfeld et al., 1998) nachgewiesen werden. Auch in diesen Studien konnte durch statistische Kontrolle von Störgrößen ein Einfluss anderer bekannter Faktoren ausgeschlossen werden. In zahlreichen Querschnitt- und Fallkontrollstudien konnten die gewonnen Erkenntnisse bspw. zu depressiven Störungen und subjektiver Gesundheit bestätigt werden (Pikhart et al., 2001; Tsutsumi et al., 2001b). Außerdem zeigte sich ein statistisch überzufälliger Zusammenhang zwischen Gratifikationskrisen und muskuloskeletalen Beschwerden (Joksimovic et al., 2002; Dragano et al., 2003).

Es soll auf zwei weitere epidemiologische Untersuchungen hingewiesen werden, die sich von den bisher zitierten Arbeiten dadurch unterscheiden, dass in ihnen unmittelbare neurobiologische Stressreaktionen von Personen mit und ohne berufliche Belastungen beobachtet werden. An einer Teilstichprobe der Whitehall II Studie konnte eine Be-

ziehung zwischen erhöhten morgendlichen Kortisolausschüttungen und hoher intrinsischer Verausgabungsneigung festgestellt werden (Stephoe et al., 2004). Eine Analyse der durchschnittlichen Herzfrequenz in einer niederländischen Population konnte erhöhte Blutdruckwerte und Herzschlagraten sowie eine signifikant erniedrigte Herzfrequenzvariabilität während der Arbeitszeit und in der Freizeit mit gratifikationskritischen Erfahrungen in Verbindung bringen (Vrijkotte et al., 2000).

### 1.2.3.2 Experimentelle Studien

Zusätzlich zu den dargelegten epidemiologischen Untersuchungen wurde in zwei Studien unter experimentellen Bedingungen geprüft, ob sich die physiologischen Stressreaktionen von Personen mit einem hohen bzw. geringen Ausmaß gratifikationskritischer Erfahrungen unterscheiden (Siegrist & Klein, 1990; Siegrist et al., 1997a). Die Stressinduktion erfolgte hierbei durch eine abgeänderte Version des in der Stressforschung vielfach verwendeten Stroop-Tests (Farb-Wortwahl-Konflikt-Test). Die Ermittlung der Stressreaktion wurde über einen Vergleich des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Ausschüttung von Kortisol und Katecholaminen unter Ruhe bzw. unter Belastungsbedingungen realisiert. Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit chronischem Distress trotz vergleichbarer quantitativer und qualitativer Leistungen mit verminderten physiologischen Anstiegen auf die Stresssituation reagierten als Personen ohne erhöhte Belastungserfahrungen. Von den Autoren wird dieses Ergebnis als Konsequenz einer verminderten betaadrenergen Rezeptorsensitivität infolge einer chronischen Überaktivierung des sympatho-adrenergen Systems interpretiert.

### 1.2.3.3 Interventionsstudie zum Gratifikationsmodell

Bis heute ist lediglich eine Untersuchung vorhanden, die den Effekt von Gesundheitsförderungsmaßnahmen im Rahmen der Modellannahmen beruflicher Gratifikationskrisen überprüft hat (Aust et al., 1997). In einer so genannten Machbarkeitsstudie wurden hierzu 54 im innerstädtischen Dienst beschäftigte Busfahrer eines westdeutschen Verkehrsbetriebs nicht randomisiert einer Interventions- und einer Kontrollgruppe zugeteilt. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe absolvierte die Interventionsgruppe

ein zwölfwöchiges Stressmanagement-Programm. Im Rahmen der abschließenden Erhebung wiesen die Teilnehmer des Programms einen signifikanten Rückgang beruflicher Kontrollbestrebungen auf. Dieser Effekt konnte bei der Kontrollgruppe nicht ermittelt werden. In einer drei Monate später durchgeführten Nacherhebung zeigte sich eine anhaltende Wirkung der Intervention.

#### *1.2.4 Zusammenfassung*

In diesem Kapitel sind die theoretischen Grundannahmen und die Kernthesen des Modells beruflicher Gratifikationskrisen von Siegrist (1996) in Kürze dargestellt worden. Hierbei wurde deutlich, dass im Mittelpunkt des Modells die erbrachten Leistungen am Arbeitsplatz und die hierfür erhaltenen Belohnungen stehen. Abgeleitet vom Prinzip der Reziprozität als grundlegender gesellschaftlicher Norm wird davon ausgegangen, dass ein unausgewogenes Verhältnis zwischen wahrgenommener Verausgabung im Kontext betrieblicher Tätigkeit und subjektiv empfundener Belohnung durch materielle und nichtmaterielle Gratifikationen Stressbelastungen hervorruft. Neben diesen ungünstigen extrinsischen Bedingungen wird eine intrinsische Komponente definiert, welche eine erhöhte Verausgabungsneigung der Person umfasst. Sowohl der extrinsischen als auch der intrinsischen Modellkomponente werden unabhängige Effekte auf die psychische und physische Gesundheit zugesprochen, wobei für eine Kombination mehrerer ungünstiger Bedingungen die stärksten Auswirkungen postuliert werden.

Aufbauend auf den theoretischen Grundlagen wurde die Operationalisierung des Modells anhand des Fragebogens zur Messung beruflicher Gratifikationskrisen geschildert. Die wissenschaftliche Relevanz des Ansatzes konnte durch einen knappen Überblick über die bestehenden Forschungsergebnisse aus epidemiologischen, experimentellen und Interventionsstudien illustriert werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es sich bei dem Fragebogen zur Messung beruflicher Gratifikationskrisen um ein, auf einem theoretisch fundierten Modell aufbauendes, psychometrisch getestetes Erhebungsinstrument handelt. Anhand der bemerkenswerten empirischen Evidenz des Modells ist seine Bedeutung in der Erfassung gesundheitsrelevanter psychosozialer Berufsbelastungen deutlich geworden.

## ***2 Neurobiologische Erkenntnisse über Stressreaktionen und Belohnungsenttäuschungen***

Im Folgenden wird ein Überblick über zentrale neurobiologische Mechanismen gegeben, die dem menschlichen Organismus jene in Kapitel 1 beschriebenen Anpassungsleistungen in Stresssituationen ermöglichen. Im Anschluss daran wird eine Schilderung der aktuellen Erkenntnisse über mit Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen in Zusammenhang stehende zentralnervöse Strukturen erfolgen. Dies hat zum Ziel, jene Hirnregionen zu identifizieren, welchen im Rahmen des spezifischen Stressors Belohnungsenttäuschungen eine maßgebliche Rolle zukommt. Denn vor allem diese Regionen kommen für die Analyse funktioneller Auswirkungen von chronischen Belohnungsenttäuschungen auf zentralnervöse Strukturen in Betracht.

### **2.1 Neurobiologische Grundlagen der Stressreaktion**

In den vergangenen Jahren ist das Wissen über Hirnstrukturen, neuroendokrine Schaltkreise und Transmittersysteme, die in Verbindung mit Stressreaktionen stehen, erheblich erweitert worden. Es ist zu erkennen, dass der menschliche Organismus eine Reihe von komplexen physiologischen Mechanismen besitzt, die es ihm ermöglichen, auf bedeutende Veränderungen in seiner Umgebung zu reagieren, mit dem Ziel, die eigenen Systemstrukturen zu schützen und ein Gleichgewicht wichtiger Systemkomponenten aufrechtzuerhalten (Allostase, vgl. Kapitel 1.1.1). Im folgenden Kapitel werden vor allem die zentralnervösen Mechanismen der Stressantwort beschrieben. Zunächst soll allerdings ein kurzer Überblick über zwei wesentliche periphere Stresssysteme, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ([engl.] = hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis; HPA-Achse) und das sympathische Nervensystem ([engl.] = sympathetic nervous system; SNS), gegeben werden. Dies ist notwendig, um dem extrem komplexen, zugleich hoch effizienten und flexiblen physiologischen Netzwerk Rechnung tragen zu können (Chrousos & Gold, 1992). Anschließend wird auf die übergeordneten zentralnervösen Instanzen der Stressreaktion eingegangen. Es soll verdeutlicht werden, wie das zentrale Nervensystem die Stressreaktion in akuten und extrem bedrohlichen Stresssituationen steuert und wie sich chronische Stressbelastungen auf neuronaler Ebene widerspiegeln. Hierdurch soll veranschaulicht werden, wie

Mechanismen, die ursprünglich das Ziel haben, den Organismus zu schützen, bei Überbeanspruchung Schaden (Allostatic load) herbeiführen können.

### *2.1.1 Periphere neurobiologische Stresssysteme*

Der menschliche Organismus besitzt als bedeutendste periphere neurobiologische Stresssysteme die HPA-Achse und das SNS.

#### *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse*

Die HPA-Achse umfasst einen hierarchisch angeordneten Regelkreis aus drei miteinander interagierenden Ebenen, dem Hypothalamus, der Hypophyse und der Nebennierenrinde. Der Hypothalamus liegt an der Basis des Zwischenhirns und besitzt zahlreiche Verbindungen zu höheren kortikalen und subkortikalen Strukturen, welche u.a. bei der neuronalen Verarbeitung von Emotionen von erheblicher Bedeutung sind (Herman et al., 1996). Die Kerne des Hypothalamus ihrerseits kontrollieren alle vegetativen Funktionen des menschlichen Organismus, u. a. die Nahrungsaufnahme, den Wasserhaushalt und die Körpertemperatur. Einen Großteil seiner Funktionen erfüllt der Hypothalamus in Kooperation mit dem endokrinen System, insbesondere mit der Hypophyse. Beide Strukturen gemeinsam stellen ein übergeordnetes neuroendokrines Zentrum dar. Verbunden sind der Hypothalamus und die Hypophyse über den Hypophysenstiel. Mit Hilfe von Steuerhormonen kontrolliert der Hypothalamus zentrale Funktionen der Hypophyse (Swason, 1987; Zilles & Rehkämper, 1998). Das wichtigste Steuerhormon im Zusammenhang mit Stressreaktionen ist das Corticotropin-releasing Hormon (CRH), welches in der Hypophyse die Freisetzung von Adrenocorticotropin stimuliert (ACTH; Steckler & Holsboer, 1999). Außerdem sind das CRH und seine Rezeptoren in zahlreichen anderen Neuronen des Gehirns (z.B. in der Amygdala) und in unterschiedlichen Organen (z.B. im Herzen) zu finden - ein Hinweis auf die vielfältige Funktion dieses Peptids (Kasckow et al., 2001; Koob, 1991; Mailot et al., 2000; Slominski et al., 2000). Über die Sekretion von ACTH aus der Hypophyse wird letztendlich die Freisetzung des zentralen Stresshormons Cortisol aus der Nebennierenrinde gesteuert. Die paarig angelegten Nebennieren sind an den oberen Nierenpolen gelegen

und gliedern sich in einen u. a. Cortisol produzierenden Rindenanteil und einen zum SNS gehörenden Markanteil (s. u.).

Cortisol hat vielfältige Aufgaben im Körper des Menschen. Die Freisetzung von Cortisol bewirkt eine Bereitstellung von Energie, indem es den Körper in eine katabole Stoffwechsellage versetzt und die Glukoneogenese, die Proteolyse und die Lipolyse stimuliert. Weiterhin unterdrückt Cortisol Immunantworten und Entzündungsreaktionen (Buckingham et al., 1996). Es gibt Hinweise darauf, dass Cortisol auch von Bedeutung bei Belohnungsprozessen ist, indem beim Auftreten von Belohnungsreizen die Freisetzung des Neurotransmitters Dopamin im Mesencephalon durch Cortisol stimuliert wird (Piazza & Le Moal, 1997). Dieser Zusammenhang zwischen Stressreaktionen und Belohnungsprozessen soll später an anderer Stelle noch einmal aufgegriffen werden.

Ein negativer Feedback Mechanismus schützt den Körper vor einer übermäßigen Sekretion von Cortisol, indem die Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde zu einer verminderten Synthese von CRH und ACTH führt (McEwen, 1979; Kellerwood & Dallman, 1984; Buckingham et al., 1992). Mit Hilfe dieser Rückkoppelung wird die Aktivität der HPA-Achse unter normalen Bedingungen in engen Grenzen gehalten.

### *Sympathisches Nervensystem*

Der menschliche Organismus besitzt neben der HPA-Achse als weiteres wichtiges peripheres Stresssystem das SNS. Neben dem parasympathischen Nervensystem und dem Darmnervensystem ist es Teil des autonomen Nervensystems (Zilles & Rehkämper, 1998). Im Folgenden soll ausschließlich auf das SNS in Bezug auf die physiologische Stressreaktion eingegangen werden. Diesem System muss, wie schon von Cannon (1932; vgl. Kapitel 1.1.1) beschrieben, eine entscheidende Rolle in der homöostatischen Regulation und der Erhöhung der Leistungsfähigkeit unter Stress zugeschrieben werden (Chrousos & Gold, 1992; Goldstein, 1995; Bremner et al., 1996).

Als übergeordnete Komponenten des sympathischen Nervensystems sind Kerne im Hirnstamm anzusehen. Im Mittelpunkt steht hier der Locus coeruleus. Eine Aktivierung dieser Kerne geht mit einer Freisetzung von Noradrenalin aus einem dichten Netzwerk von Neuronen verteilt über das gesamte Gehirn einher. Dies führt unter anderem zu einer Erhöhung der allgemeinen Erregung und der Aufmerksamkeit. Klassischerweise kommt es in stressvollen Situationen mittels efferenter Bahnen der sympathischen An-

teile des autonomen Nervensystems zu einer Erhöhung der Anpassungsmöglichkeiten des Organismus (Goldstein, 2003).

Die efferenten Anteile des sympathischen Leitungsbogens nehmen ihren Ursprung im Seitenhorn des Thorakal- und Lumbalmarks. Diese Nervenfasern verlassen segment- und paarweise das Rückenmark und ziehen, nachdem sie zum Großteil auf ein zweites Neuron umgeschaltet worden sind, über teils weite Strecken zu den peripheren Erfolgsorganen, wo es zur meist Noradrenalin vermittelten Signalübertragung kommt (Zilles & Rehkämper, 1998). Nahezu alle Organsysteme werden vom SNS innerviert. Dem SNS kommt dabei eine Energie mobilisierende und aktivitätssteigernde Funktion zu. So bewirkt der Sympathikus z.B. am Herzen über eine Erhöhung der Schlagfrequenz, der Erregungsleitungsgeschwindigkeit und der Kontraktionskraft eine gesteigerte Herzaktivität. Ein wichtiges Effektororgan im Zusammenhang mit der physiologischen Stressreaktion ist das Nebennierenmark (Chrousos & Gold, 1992), welches direkt von präganglionären Nervenfasern innerviert wird. Eine Aktivierung der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks führt zu einer Freisetzung von Adrenalin und in geringen Mengen (20%) zu einer Freisetzung von Noradrenalin. Diese Hormone des Nebennierenmarks führen über eine Erhöhung der Herzfrequenz, eine Steigerung des Grundumsatzes, eine Anhebung des Blutzuckerspiegels und eine Hemmung der Darmperistaltik zu einer bestmöglichen Versorgung von Muskulatur und Gehirn. Hierdurch kann das Reaktionsvermögen gesteigert werden und der Körper in einen Zustand höchster Leistungsbereitschaft versetzt werden.

Die Aktivität des SNS wird von unterschiedlichen Systemen vorwiegend auf zentralnervöser Ebene reguliert. Die Beeinflussung der peripheren Anteile erfolgt zumeist auf indirektem Wege über zahlreiche Verschaltungen. Darüber hinaus existieren negative Rückkoppelungsschleifen u.a. auf enzymatischer Ebene und auf Rezeptorebene. Obwohl vieles darauf hindeutet, dass Katecholamine zentralnervös die autonome Aktivität des SNS steuern, ist die Beziehung zwischen der peripheren Freisetzung von Katecholaminen und ihrer zentralnervösen Steuerungsfunktion sehr komplex, indirekt und bisher nicht ausreichend verstanden (Goldstein, 1995).

### *Periphere Stresssysteme und Allostatic Load*

Die beschriebenen physiologischen Stressreaktionen können wie von McEwen geschildert als Allostase bezeichnet werden. Ist es dem Organismus möglich, auf ein

stressvolles Ereignis adäquat zu reagieren, so ist auf diesem Wege die Aufrechterhaltung wichtiger Systemkomponenten gewährleistet. Ist hingegen eine adäquate Anpassung nicht möglich bzw. kommt es im Rahmen positiver Rückkoppelungsschleifen zu einer Überaktivierung der Systeme, besteht die Gefahr der Instabilität für das gesamte System, was mit schwerwiegenden Folgen für den Organismus einhergehen kann (Allostatic load). McEwen (1998a) beschreibt vier unterschiedliche Situationen, in denen es zu Allostatic load kommen kann: das wiederholte Auftreten stressvoller Reize, die Unfähigkeit, eine akute Stressantwort zu beenden, eine inadäquate Reaktion auf einen Stressreiz und eine mangelnde Anpassungsfähigkeit an wiederholte vergleichbare Stressoren. Kennzeichnend für die physiologischen Stresskomponenten ist, dass es im Rahmen von Allostatic load zu Störungen innerhalb der Systeme kommt und regulative Mechanismen wie positive und negative Rückkoppelungen nicht mehr in der Lage sind, wichtige physiologische Stressparameter an die jeweilige Situation anzupassen.

Es existiert eine Fülle wissenschaftlicher Erkenntnisse darüber, dass Allostatic load mit einer erhöhten Aktivität der HPA-Achse und damit mit einer Erhöhung des Cortisolspiegels einhergeht (Sapolsky et al., 2000, Miller et al., 2007). Chronischer Stress führt in Tierexperimenten zu einer erhöhten Aktivierung der HPA-Achse, wenn die Tiere einem neuen Stressor ausgesetzt werden (Bhatnagar et al., 1995; Johnson et al., 2002). Auch beim Menschen kommt es infolge von chronischen Stressbelastungen im Rahmen von neuen Stressoren zu erhöhten Plasmaspiegeln von Cortisol (Cacioppo et al., 2000). Chrousos und Gold (1992) stellen im Rahmen vermehrter Cortisolausschüttung eine Vielfalt stressbezogener Störungen dar. So kommt es neben Effekten auf das zentrale und autonome Nervensystem auch zu metabolischen Veränderungen und immunologischen Störungen.

Auch bezüglich des SNS kommt es im Rahmen von Allostatic load zu Veränderungen der Aktivierung. Dronjak und Kollegen (2002) konnten anhand einer Erhöhung des basalen noradrenalen Plasmaspiegels zeigen, dass chronischer Stress zu einer verstärkten Aktivierung dieses bedeutenden Stresssystems führt. Außerdem ist die Stressantwort auf neue Stressreize nach einer chronischen Stressexposition deutlich erhöht (Pike et al., 1997; Dronjak et al., 2004).

Es existieren zahlreiche Studien, die Verbindungen zwischen physiologischen Veränderungen wichtiger Stresssysteme und Beeinträchtigungen der physischen und psychischen Gesundheit herausarbeiten. Beispielsweise ist im Rahmen depressiver Er-

krankungen sowohl die Aktivität des SNS als auch der HPA-Achse erhöht (Gold et al., 1988; Gold & Chrousos, 2002; Heinrichs & Gaab, 2007).

Im Folgenden soll auf die zentralnervösen Komponenten und Vernetzungen näher eingegangen werden, die die Aktivität dieser beschriebenen Stresssysteme kontrollieren bzw. steuern und gleichzeitig über positive und negative Rückkoppelungsschleifen mit diesen in enger Verbindung stehen.

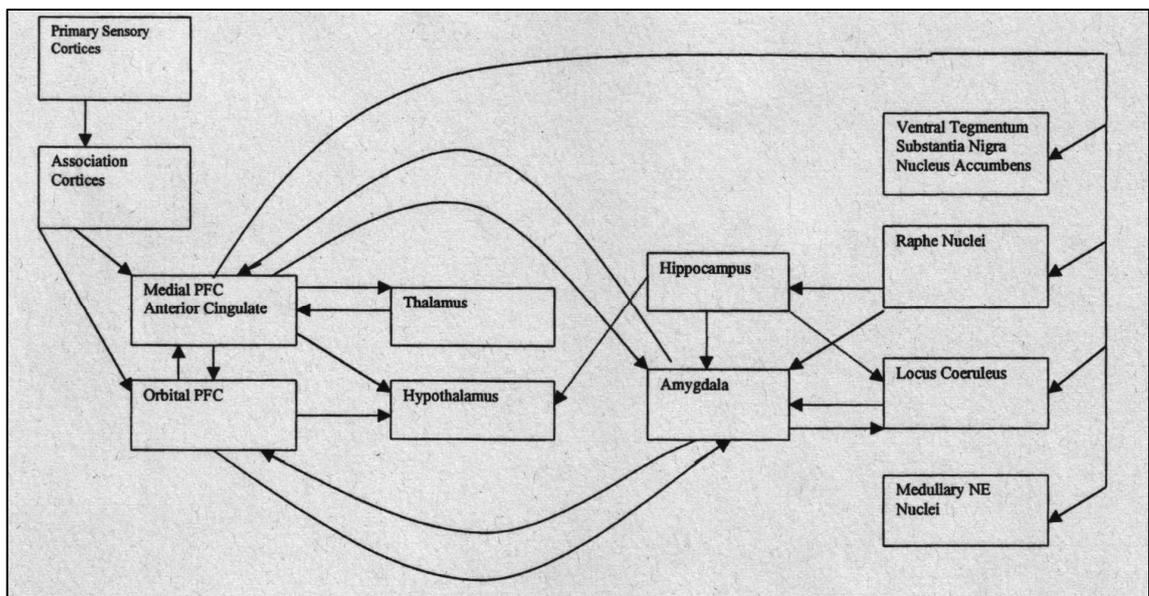
### *2.1.2 Übergeordnete kortikale und subkortikale Steuerungsinstanzen*

In diesem Kapitel soll aufgezeigt werden, wie das zentrale Nervensystem an der Steuerung physiologischer Stressreaktionen beteiligt ist und wie den Organismus überfordernde Stressoren (allostatic load) die Funktion dieser zentralen Steuerungsinstanzen beeinträchtigen. Nach Herman und Kollegen (1997, 2003) müssen zwei Stress-Signalwege unterschieden werden. Abzugrenzen sei eine systemische/direkte Signalverarbeitung von einer prozesshaften/indirekten Signalverarbeitung. Die systemische Stressreaktion beziehe sich auf respiratorische, kardiovaskuläre und immunologische Stressoren, welche sofortige Reaktionen verlangten, um ein Überleben des Organismus zu gewährleisten. Prozesshaften Stressreaktionen sei gemeinsam, dass es sich um multimodale Stressoren handle, die einer höheren neuronalen Verarbeitung bedürften und durch zurückliegende Erfahrungen und gegenwärtige Ereignisse beeinflusst würden. Nachfolgend wird auf diese indirekte Signalverarbeitung und ihre höheren kortikalen und subkortikalen Strukturen eingegangen. Des Weiteren werden Verbindungen zwischen diesen Hirnregionen und den beschriebenen Stresssystemen (HPA-Achse und SNS) herausgearbeitet. Dies soll die Komplexität der Interaktionen hervorheben und die Bedeutung im Rahmen von Allostatic load unterstreichen.

Neben der allgemeinen Beschreibung wichtiger Stressinstanzen des zentralen Nervensystems soll beispielhaft auf eine mittels der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) umfassend untersuchte Klasse von Stressoren näher eingegangen werden. Hierbei handelt es sich um Stressoren im Rahmen des Angsterlebens. Angst als ein typischer emotionaler Ausdruck im Zuge des Stresserlebens wird durch Stressoren erzeugt, die auf eine Bedrohung hinweisen. Das Erleben von Angst geht mit Verteidigungsreaktionen einher und führt zu einer Aktivierung peripherer Stresssysteme. Studien zur Konditionierung von Angst haben das Verständnis der neuronalen Ver-

schaltung dieser Stressoren erheblich verdeutlicht und geben einen guten Einblick in die übergeordneten neuronalen Strukturen menschlichen Stresserlebens (LaBar & LeDoux, 2001).

Im Mittelpunkt zentraler neuronaler Stressschaltkreise steht das limbische System mit seinen zahlreichen kortikalen Verbindungen (de Kloet et al., 2005). Kernstrukturen des limbischen Systems umfassen den Hippokampus und die Amygdala. Das Zusammenarbeiten zentraler und peripherer Stresssysteme wird vor allem in der Interaktion zwischen limbischen Strukturen und der HPA-Achse bzw. dem SNS deutlich (Lopez et al., 1999). Neben dem limbischen System spielt der PFC im Zusammenhang mit Stressereignissen eine bedeutende Rolle (Amat et al., 2005; Bremner, 2007; McEwen, 2007). Einen Überblick über die beteiligten Strukturen und ihre Interaktion gibt Abbildung 3.



**Abb. 3: Zentrale kortikale und subkortikale Strukturen der Stressreaktion (Kaufman et al., 2000). PFC: Prefrontal Cortex; NE: Norepinephrine.**

Zu erwähnen ist, dass die abgebildeten limbischen Strukturen neben ihrer Rolle im Rahmen der Stressreaktion auch an der neuronalen Verschaltung zahlreicher anderer Emotionen von Bedeutung sind (LeDoux, 1995).

Die Amygdala als zentrale Instanz des limbischen Systems wird von Stressoren über aufsteigende katecholaminerge Neurone, die ihren Ursprung im Hirnstamm haben, und über kortikale Assoziationsareale, die an der Verschaltung von Stressoren über direkte und indirekte Verbindungen zum PFC beteiligt sind, aktiviert (Chrousos & Gold, 1992;

Ma & Morilak, 2005). Anatomisch und funktionell gliedert sie sich in zahlreiche Kerngruppen auf. In den basolateralen Kernen werden sensorische Informationen verschaltet und an zentrale Strukturen weitergeleitet. Diese zentralen Kernstrukturen aktivieren über den *Bed Nucleus* der *Stria terminalis* die periphere physiologische Stressantwort in Kernen des Hypothalamus (Koegler-Muly et al., 1993; Forray & Gysling, 2004). Auch über Verbindungen zum *Locus coeruleus* können zentrale Kerne der Amygdala die Aktivität des SNS steigern (Bouret et al., 2003). Diese Verbindung der Amygdala mit wichtigen physiologischen Stresskreisläufen konnte in zahlreichen Experimenten belegt werden. In Tierexperimenten kommt es bei Stimulationen der Amygdala zur vermehrten Biosynthese von Kortikosteroiden (Kawakami et al., 1968). Beim Menschen konnte durch Stimulationen eine erhöhte Freisetzung von ACTH beobachtet werden (Gallagher et al., 1987). Hieraus ist abzuleiten, dass in stressvollen Situationen periphere Stresssysteme über die Amygdala verstärkt aktiviert werden.

Funktionell hat die Amygdala im Zusammenhang mit Stress vor allem Bedeutung in der Integration und Analyse relevanter emotionaler Informationen. Die zentralen Kernstrukturen müssen hierbei als eine integrative Verbindung zwischen der Informationsverarbeitung in der Amygdala und der Aktivierung zahlreicher Effektororgane betrachtet werden (LeDoux, 1995; Akmaev et al., 2004). Im Rahmen von Angst kommt es sowohl während Konditionierungsprozessen als auch während der Extinktion erlernter Stimuluskontingenzen zu einer erhöhten Aktivierung in der Amygdala (Büchel et al., 1998; LaBar et al., 1998; Knight et al., 2004b; Phelps et al., 2004). Beeinträchtigungen der Amygdala durch Läsionen oder pharmakologische Blockaden führen hingegen zu einer Störung von Angst-Konditionierungsprozessen (Bechara et al., 1995; Campeau et al., 1995). Dies deutet darauf hin, dass die Amygdala in zentralen Prozessen der Angstkonditionierung von Bedeutung ist. Aufgrund der zeitlich begrenzten Aktivierung sowohl während des Erlernens von Stimuluskontingenzen als auch im Rahmen der Extinktion ist anzunehmen, dass die Amygdala vor allem bei Veränderungen von Stimuluskontingenzen aktiviert ist (Büchel et al., 1998; Knight et al., 2004a).

Neben der Amygdala ist der Hippokampus als Teil des limbischen Systems in die neuronale Verschaltung von Stressoren und in die Steuerung der peripheren Stressantwort eingebunden. Der Hippokampus dient als ein Beispiel für die Anpassungsmöglichkeiten an veränderte Umweltbedingungen des zentralen Nervensystems und besitzt somit eine zentrale Rolle im Rahmen von Allostase (Kim & Diamond, 2002). Im Gegensatz zu der aktivierenden Funktion der Amygdala kommen dem Hippokampus eher hemmende

Funktionen zu. Der Hippokampus vermindert über zahlreiche indirekte und direkte Verbindungen mit anderen Hirnregionen die physiologische Stressantwort. Die Neuronen des Hippokampus verfügen über eine hohe Anzahl von Glukokortikoidrezeptoren und steuern über negative Feedback Mechanismen die Freisetzung von Glukokortikoiden. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass Aktivierungen des Hippokampus zu einer verminderten Freisetzung von CRH führen, wohingegen eine Inhibition der Hippokampusaktivität zu einer erhöhten Freisetzung von CRH führt. Auch die Freisetzung von ACTH kann über eine elektrische Stimulation hippokampaler Strukturen lang anhaltend herabgesetzt werden (Herman et al., 1992; Feldman & Weidenfeld, 2001).

Außerdem werden chronischer Stress und hohe Glukokortikoidkonzentrationen für morphologische Veränderungen und eine verminderte Neurogenese im Hippokampus verantwortlich gemacht. So konnte in Experimenten mit Tieren gezeigt werden, dass wiederholte Stressereignisse zu einer Abnahme der Anzahl von Neuronen im Gyrus dentatus führen. Außerdem kommt es zu einer geringeren Verzweigung und verminderten Länge apikaler Dendrite hippokampaler Neurone (Sapolsky et al., 1985; Magarinos & McEwen 1995a, b; Eriksson & Wallin, 2004; Conrad, 2006). Dass auch ein einzelner akuter Stressreiz die Neurone des Hippokampus schädigen kann, konnte erst kürzlich von Thomas und Kollegen gezeigt werden (Thomas et al., 2007).

Neben der Steuerung der endokrinen Stressantwort besitzt der Hippokampus eine bedeutende Rolle bei emotionalen Prozessen, zentralen Lernprozessen und Gedächtnisleistungen. Vor allem stark erhöhte Glukokortikoidkonzentrationen und die zahlreichen Glukokortikoidrezeptoren im Hippokampus werden für stressbezogene Störungen höherer neuronaler Funktionen verantwortlich gemacht (Conrad, 2006). Beispielsweise verursachen stressvolle Ereignisse sowohl verminderte deklarative als auch eingeschränkte explizite Gedächtnisleistungen. Vieles deutet daraufhin, dass vor allem das Erinnern durch hohe Glukokortikoidkonzentrationen beeinflusst wird. Gleichzeitig wird vermehrt deutlich, dass diese verminderten Gedächtnisleistungen eng mit einer erhöhten Aktivität der Amygdala verbunden sind - ein Aspekt, welcher die vielseitige Vernetzung der unterschiedlichen zentralnervösen Schaltstellen im Rahmen des Stresserlebens deutlich macht (de Quervain et al., 1998; Roozendaal et al., 2003; Sapolsky, 2003; Kim et al., 2005).

Auch fMRT Studien im Rahmen von Angst-Konditionierung konnten eine Beteiligung hippokampaler Strukturen aufzeigen. Vor allem während der Akquisitionsphase kommt

es zu einer erhöhten neuronalen Aktivierung. Es ist anzunehmen, dass der Hippokampus als zentrale Instanz im Rahmen von Gedächtnisleistungen bei der Erstellung und Speicherung von Reizzusammenhängen bedeutsam ist. Die gleichzeitige Aktivierung der Amygdala könnte assoziative Prozesse zwischen emotionaler Informationsverarbeitung und Gedächtnisleistungen widerspiegeln (Büchel et al., 1999; Knight et al., 2004a, b). Neben der Amygdala und dem Hippokampus stellt der PFC eine weitere zentrale Struktur des neuronalen Stressschaltkreises dar. Im Zusammenhang mit Allostase und Allostatic load kommt dem PFC ähnlich wie dem Hippokampus eine hemmende Wirkung zu. Über negative Rückkoppelungsmechanismen mindert er die Aktivität der physiologischen Stressantwort (Müller et al., 2003). Kennzeichnend hierfür ist die hohe Rezeptordichte für Glukokortikoide. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Injektion von Glukokortikoiden in den PFC zu einer geringeren Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Glukokortikoiden und ACTH in stressvollen Situationen führt. Im Gegensatz dazu kommt es nach Läsionen des PFC zu einer verstärkten Ausschüttung von ACTH- und Glukokortikoiden im Zusammenhang mit Stress (Dioro et al., 1993; Brake et al., 2000). Neuere Untersuchungen bestätigten die zentrale Rolle des PFC in der Hemmung der physiologischen Stressantwort. Vieles deutete darauf hin, dass wiederholtes Stresserleben zu einer Störung dopaminerger, serotonerger und glutaminerger Transmittersysteme im PFC führt (Moghaddam & Jackson, 2004; Tan et al., 2004; Amat et al., 2005). Auch konnte gezeigt werden, dass es im PFC zu einer mit dem Hippokampus vergleichbaren verminderten Vernetzung apikaler neuronaler Dendriten bei wiederholtem Stresserleben kommt (Radley et al., 2004). Neben der Steuerung neuroendokriner Stressreaktionen sind die Strukturen des PFC an den emotionalen Reaktionen im Rahmen stressvoller Ereignisse beteiligt. So ist es der Arbeitsgruppe um Müller (2003) im Tierexperiment gelungen, die Funktionen des PFC hinsichtlich der Kontrolle der HPA-Achse und der Modulierung von Verhalten im Rahmen von Angst zu differenzieren.

In fMRT Untersuchungen im Zusammenhang mit Angst-Konditionierung zeigte auch der PFC spezifische Aktivierungsmuster. Aktivierungen konnten sowohl im Rahmen der Akquisitionsphase als auch während der Extinktion aufgezeigt werden (Knight et al., 1999; Büchel et al., 1998; Phelps et al., 2004). Funktionell stellt der PFC eine höhere kortikale Instanz dar, welche es dem Organismus erlaubt, sich neuen Veränderungen anzupassen. Dies ist sowohl beim Erlernen von Stimuluskontingenzen als auch bei Veränderungen erlernter Reizpaarungen von Wichtigkeit.

Die zentrale Bedeutung der beschriebenen zerebralen Strukturen konnten kürzlich fMRT Untersuchungen zu neuronalen Korrelaten des Stresserlebens an gesunden Probanden bestätigen. Sinha und Kollegen (2004) induzieren in einem fMRT Experiment mittels Skripten das Erinnern an nichttraumatische, jedoch hoch stressvolle Ereignisse. Während der Induktion emotionalen Stresserlebens kommt es zu einer Steigerung der Pulsfrequenz und somit zu einer Aktivierung peripherer Stresssysteme. Gleichzeitig kommt es zu einer erhöhten Aktivierung im PFC und im Hippokampus. Vergleichbare Aktivierungsmuster finden die Autoren auch im Gyrus cinguli, im Corpus striatum und im Thalamus. Diese Ergebnisse weisen auf eine funktionelle Beteiligung striataler und limbischer Netzwerke an der Regulation emotionalen Stresserlebens hin. Die Wichtigkeit der genannten Strukturen unterstreicht auch eine weitere fMRT Untersuchung von Phan und Mitarbeitern (2003) an gesunden Personen. Sie konnten eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der experimentell induzierten emotionalen Erregung mittels aversiver Bilder und der Aktivierung im MPFC und in der Amygdala aufzeigen. Auch diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass Strukturen wie die Amygdala und der PFC wichtige neuronale Schaltstellen im Kontext emotional erregender Stimuli darstellen.

### *2.1.3 Zusammenfassung*

Um sich einer sich ständig verändernden Umwelt jederzeit anpassen zu können, verfügt der menschliche Organismus über zwei bedeutende Systeme. Mit Hilfe der HPA-Achse und des SNS ist es ihm möglich, selbst in bedrohlichen Situationen wichtige Funktionen aufrechtzuerhalten. Es konnte deutlich gemacht werden, wie dies im Einzelnen geschieht und wie komplex die jeweiligen Komponenten miteinander in Verbindung stehen. Hierbei wurde ersichtlich, dass es dem Organismus mittels positiver und negativer Rückkoppelungsschleifen gelingt, auf spezifische Situationen adäquat zu reagieren und Fehlregulationen zu verhindern. Werden jedoch die Bewältigungsmöglichkeiten des Organismus z.B. durch chronische Beanspruchung überstrapaziert, so kommt es zu funktionellen und strukturellen Beeinträchtigungen.

Welche Bedeutung wichtigen zentralnervösen Instanzen wie dem limbischen System und dem PFC in der Steuerung dieser Stresssysteme zukommt, konnte anhand zahlreicher neuerer Untersuchungen hervorgehoben werden. Auch hier wurde deutlich, dass

diese zentralnervösen Areale durch überdauernde Aktivierungen Veränderungen in ihrer Struktur und in ihrer funktionellen Integrität aufweisen. Der von McEwen mit den Begriffen Allostase und Allostatic load beschriebene Übergang von zur Aufrechterhaltung dynamischer Gleichgewichte notwendigen Prozessen zu einer sich im Rahmen überfordernder Situationen entfaltenden Systemschädigung konnte somit anhand stressphysiologischer Systeme auf zentralnervöser Ebene bekräftigt werden. Mittels neuerer Methoden konnte außerdem das Verständnis von zentralnervösen Mechanismen in diesem Zusammenhang erheblich erweitert werden. Es ist davon auszugehen, dass chronische Stresserfahrungen im Sinne von Allostatic load wichtige zentralnervöse Aktivierungsmuster beeinflussen und nachhaltig verändern.

## **2.2 Zentralnervöse Korrelate von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen**

In den vorangegangenen Kapiteln konnte gezeigt werden, dass der Organismus in der Konfrontation mit den das dynamische Gleichgewicht gefährdenden Stressoren über komplexe Mechanismen verfügt, die eine Aktivierung zentraler und peripherer Stressschaltkreise veranlassen. Zugleich wurden die Konsequenzen einer Überforderung dieser Adaptationsmechanismen auf neurobiologischer Ebene verdeutlicht. Wie in Kapitel 1 herausgearbeitet, stellen Belohnungsenttäuschungen einen erheblichen Stressor dar.

Im Folgenden wird auf die spezifischen neuronalen Aktivierungsmuster im Rahmen von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen eingegangen. Hierdurch soll verdeutlicht werden, welche zentralen neuronalen Schaltkreise bei der Adaptation an Belohnungsenttäuschungen eine Rolle spielen und damit konsequenterweise auch der Gefahr ausgesetzt sind, im Rahmen einer Überforderung der Anpassungsmöglichkeiten funktionelle Störungen zu erfahren.

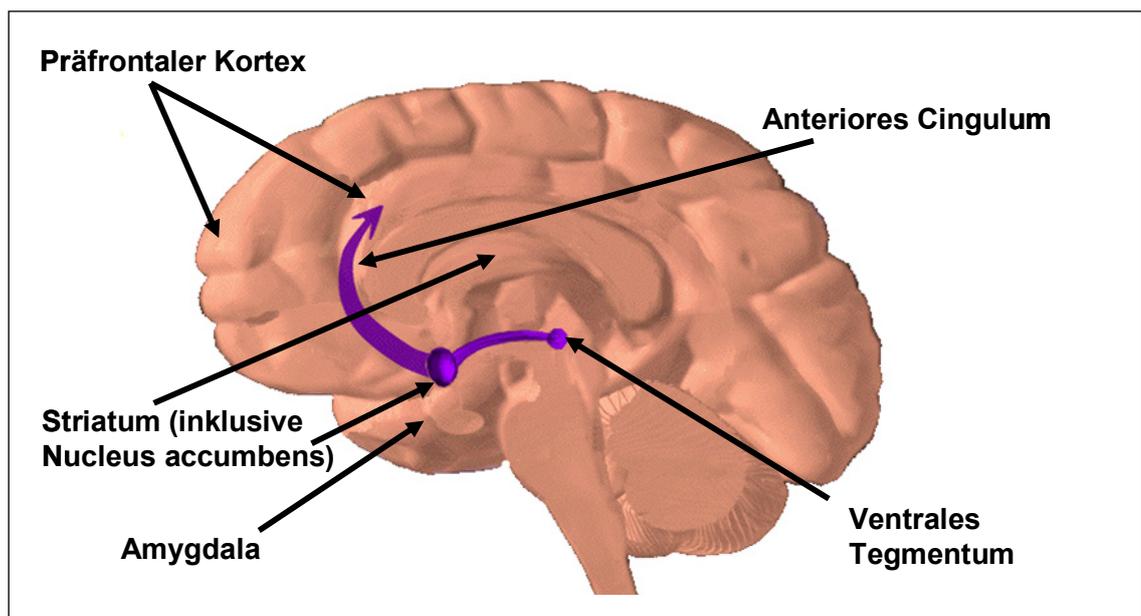
### *2.2.1 Neuronale Korrelate von Belohnungen*

Die Erforschung neuronaler Korrelate von Belohnungen stand im Mittelpunkt zahlreicher, vor allem tierexperimenteller Forschungsarbeiten. Hierdurch konnte deutlich gemacht werden, dass dem vom Mittelhirn (ventrales Tegmentum) ausgehenden dopaminergen System eine bedeutende Rolle in der neuronalen Verschaltung von Belohnungen zukommt. Weiterhin konnten die engen Verbindungen zwischen dem dopaminergen System und kortikalen bzw. subkortikalen Strukturen, wie dem PFC, der Amygdala und dem Striatum, inklusive des Nucleus accumbens, herausgearbeitet werden. Mittels neuerer bildgebender Verfahren, wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), wurde die Gültigkeit des tierexperimentell aufgezeigten neuronalen Belohnungssystems auch beim Menschen bestätigt. Zusätzlich konnten die Gehirnareale hinsichtlich ihrer spezifischen funktionellen Aktivierungsmuster näher untersucht und somit ihre Bedeutung für den menschlichen Organismus detaillierter charakterisiert werden.

Ziel ist es im Folgenden, die durch die fMRT humanexperimentell gewonnenen Erkenntnisse darzustellen. Hierbei sollen separat neuronale Aktivierungen im Zusammenhang mit der Wahrnehmung und Bewertung von Belohnungen und im Zusammenhang mit der Vorhersage von Belohnungen durch einen Reiz dargestellt werden. Aufgrund der zentralen Bedeutung des sekundären Verstärkers Geld für menschliches Verhalten in sozialen Kontexten soll explizit auf Erkenntnisse hierzu eingegangen werden.

Die ersten fMRT Studien im Rahmen von Humanexperimenten hatten zum Ziel, die in Tierexperimenten gefundenen Belohnungsstrukturen auch beim Menschen nachzuweisen. Es zeigte sich, dass trotz unterschiedlicher inhaltlicher und methodischer Ausrichtungen auch in Humanexperimenten durch Belohnungen in spezifischen Hirnregionen ein Aktivierungsanstieg induziert werden kann. Diese neuronalen Strukturen umfassen den Orbitofrontalcortex (OFC), die Amygdala und das ventrale Striatum/den Nucleus accumbens (O'Doherty, 2004; Schultz, 2004, 2006). Zusätzlich konnten erhöhte Aktivierungen in weiteren Regionen des PFC und im anterioren cingulären Cortex (ACC) beobachtet werden (Knutson et al., 2003; Sanfey et al., 2003; Ullsperger & von Cramon, 2003). Abbildung 4 gibt einen Überblick über die an Belohnungsprozessen beteiligten Strukturen. Aktivierungen in diesen neuronalen Strukturen des menschlichen Belohnungssystems konnten über verschiedene Arten von Belohnungen hinweg nachgewiesen werden. Verwendet wurden primäre Verstärker wie Fruchtsäfte

oder Wasser (Berns et al., 2001; O'Doherty et al., 2001b, 2002; Pagnoni et al., 2002; McClure et al., 2003; O'Doherty et al., 2003), angenehme Gerüche (Gottfried et al., 2002; Anderson et al., 2003) oder auch sexuelle Stimuli (Arnou et al., 2002). Neben diesen primären Belohnungen zeigten auch sekundäre Verstärker, wie Geld und positives Feedback, vergleichbare Aktivierungsmuster (Delgado et al., 2000; Elliot et al., 2000; Knutson et al., 2000, 2001a; O'Doherty et al., 2001a).



**Abb. 4: Kernstrukturen des neuronalen Belohnungssystems.**

Die Tatsache, dass sowohl über Tier- und Humanexperimente als auch über unterschiedliche Belohnungsreize hinweg vergleichbare Aktivierungsmuster gefunden werden konnten, lässt auf eine gemeinsame neuronale Verschaltung von Belohnungsreizen schließen. Obwohl die spezifischen Funktionen des neuronalen Belohnungssystems bis heute nicht ausreichend verstanden sind, weisen viele Studien jedoch auf funktionell unterschiedliche Bedeutungen einzelner Regionen in der neuronalen Verarbeitung von Belohnungen hin.

Zahlreiche Untersuchungen gehen der Frage nach, in welchen Hirnregionen der Wert einer Belohnung abgebildet wird. Eine zentrale Schaltstelle der Bewertung von Belohnungen stellt der OFC dar. Mittels primärer Verstärker konnte aufgezeigt werden, dass die Aktivierung in dieser Region des zentralen Nervensystems mit dem Wert des Verstärkers korreliert. Geht ein primärer Belohnungsreiz, wie der Geruch von Essen,

mit einer starken Aktivierung bei hungrigen Probanden einher, so kommt es, sobald die Probanden gegessen haben, zu einer Abnahme der Aktivierung (O'Doherty et al., 2000). Diese Abnahme der Aktivierung mit sinkendem Wert der Belohnung korrelierte in einer Studie von de Araujo und Kollegen (2003) mit der subjektiven Bewertung des Stimulus durch die Probanden. Es ist daher anzunehmen, dass der motivationale Anreiz eines Verstärkers im OFC abgebildet wird. Die Erkenntnis, dass die Aktivierung des OFC mit der Höhe des Belohnungsreizes korreliert, konnte auch in Studien mit monetären Belohnungen bestätigt werden. O'Doherty und Mitarbeiter (2001a) konnten zeigen, dass die Aktivierung im medialen OFC mit einer Erhöhung der monetären Belohnung ansteigt. Es ist jedoch nicht geklärt, ob es sich hierbei um einen linearen Zusammenhang handelt. In einer Studie von Elliot und Kollegen (2003) kam es nur bei sehr hohen und sehr niedrigen Belohnungen zu Aktivierungsunterschieden im medialen und lateralen OFC.

Auch der Amygdala wird eine Bedeutung in der Bewertung der Affektivität von Belohnungsreizen zugeschrieben. Dies ist bemerkenswert, da die Amygdala lange hauptsächlich mit aversiven Stimuli in Verbindung gebracht wurde. In fMRT Experimenten zeigte die Amygdala beispielsweise Aktivierungen bei der Wahrnehmung aversiver Stimuli und, wie unter 2.1.2 beschrieben, im Rahmen der Angstkonditionierung (Calder et al., 2001; LaBar & LeDoux, 2001). Vor allem jedoch durch fMRT Untersuchungen wurde die ausschließliche Verknüpfung der Amygdala mit aversiven Stimuli in Frage gestellt und eine Bedeutung im Rahmen von Belohnungsprozessen nahe gelegt (Baxter & Murray, 2002). Die Funktion der Amygdala bei Belohnungsreizen wurde in zwei neueren Studien näher untersucht. Es konnte deutlich gemacht werden, dass die neuronalen Korrelate des Wertes einer Belohnung hinsichtlich zweier wichtiger Aspekte unterschieden werden müssen. Zum einen ist der Wert abhängig von der Valenz eines Reizes. Zum anderen ist die Intensität des belohnenden Reizes wichtig (Anderson et al., 2003; Small et al., 2003). Es ist allerdings anzunehmen, dass beide Komponenten hinsichtlich neuronaler Aktivierungsmuster miteinander interagieren und die Aktivierung der Amygdala als ein Resultat dieser Interaktion sowohl im Rahmen positiver als auch negativer Stimuli zu sehen ist (Winston et al., 2005).

Neben der Wahrnehmung von Belohnungsreizen und der Einschätzung der subjektiven Bedeutung ist es für das menschliche Leben und Überleben wichtig, das Auftreten von Belohnungen einzuschätzen, um dementsprechend das eigene Verhalten anpassen zu können. Die Untersuchung neuronaler Aktivierungsmuster bezüglich der Vorhersage

von Belohnungen ist gut mit lerntheoretischen Experimenten möglich. Ein un-konditionierter Reiz wird wiederholt vor einem Belohnungsreiz präsentiert und besitzt anschließend die Bedeutung eines Hinweisreizes für eine erwartete Belohnung. fMRT Untersuchungen konnten zeigen, dass die neuronale Vorhersage von Belohnungen mit Aktivierungen in der Amygdala, im OFC und im Striatum einhergeht (Knutson et al., 2001a, 2001b; O'Doherty et al., 2002). Dass die Höhe der Belohnung, auf die der Stimuli hinweist, auch mit dem Ausmaß der Aktivierung korreliert, konnte eine Untersuchung von Gottfried und Mitarbeitern (2003) zeigen. Diese Studien machen deutlich, dass durch Stimuli, die auf eine Belohnung hinweisen, mit der Wahrnehmung von Belohnungen vergleichbare Aktivierungsmuster entstehen. Sie legen nahe, dass der erlernte Hinweisreiz identische neuronale Korrelate wie der Belohnungsreiz besitzt, und damit der konditionierte Reiz auf neuronaler Ebene eine Substitution des neutralen Reizes darstellt. Diese Annahme ist jedoch keineswegs unumstritten. Vor allem die Gruppe um Knutson (2001a, 2001b) konnte unterschiedliche Aktivierungen zwischen der Vorhersage von Belohnungen und dem Erhalt von Belohnungen aufzeigen. Es wird vermutet, dass das ventrale Striatum verstärkt an der Vorhersage von Belohnungen beteiligt ist, wohingegen der OFC eher bei der neuronalen Verschaltung von erhaltenen Belohnungen von Bedeutung ist. Diese Annahme erhält Unterstützung von Erkenntnissen zur Theorie des Vorhersagefehlers, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Auf funktioneller Ebene könnte das Erlernen von Stimulus-Belohnungs-Assoziationen in der Amygdala ihren Ausgangspunkt nehmen, indem hier beim Auftreten von Belohnungen die Aktivierung ansteigt. Ausgehend von der Amygdala könnte es zu einer verstärkten Aktivierung im Striatum kommen, wodurch die Belohnung zukünftig besser vorhergesagt werden könnte. Eine Bewertung der Belohnung würde vornehmlich im OFC verschaltet. Diese vorläufigen funktionellen Bedeutungszuschreibungen bedürfen einer weiteren umfassenden wissenschaftlichen Überprüfung.

Die Wahrnehmung, Bewertung und der Hinweis auf eine zukünftige Belohnung gehen mit Aktivierungen in spezifischen Regionen des neuronalen Cortex einher. Es konnte gezeigt werden, dass die fMRT einen erheblichen Beitrag dazu geleistet hat, die Funktion der beteiligten Strukturen näher zu untersuchen. Trotzdem sind die bisherigen Erkenntnisse nicht ausreichend, um die neuronalen Verschaltungen im Einzelnen nachzuzeichnen. Im Folgenden soll der Frage nachgegangen werden, ob die aufgezeigten

Aktivierungsmuster spezifisch für Belohnungen sind oder ob sie auch beim Ausbleiben von Belohnungen und bei Bestrafungen aufgezeigt werden können.

### *2.2.2 Neuronale Korrelate von Belohnungsenttäuschungen und Bestrafungen*

Im Gegensatz zu Belohnungen, die mit positiven Emotionen einhergehen, kommt es im Rahmen von Bestrafungen und Belohnungsenttäuschungen zur Erzeugung negativer Gefühlszustände. Es stellt sich die Frage, ob die auf emotionaler Ebene konträren Reaktionen auch auf neuronaler Ebene wieder zu finden sind. Es sei vorweggenommen, dass vieles darauf hindeutet, dass ähnliche Strukturen wie bei Belohnungsprozessen beim Ausbleiben derselben und auch bei Bestrafungen, eine Rolle spielen. Ziel ist es, Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede in der neuronalen Verarbeitung herauszuarbeiten.

Es gibt zahlreiche neurowissenschaftliche Untersuchungen, die belegen, dass bei Bestrafungen bzw. aversiven Stimuli ähnliche Aktivierungen aufzufinden sind wie bei neuronalen Belohnungen. Neuronale Strukturen, die an der Verschaltung beider Stimuli beteiligt sind, umfassen den PFC, das Striatum, den ACC und das ventrale Tegmentum bzw. Mesencephalon (Delgado et al., 2000; Elliot et al., 2000; Knutson et al., 2000; Baccara et al., 2001; O'Doherty, 2001a; Rolls et al., 2003).

Trotz der gemeinsamen Beteiligung dieser Strukturen an der neuronalen Verarbeitung angenehmer und aversiver Reize, konnten auch Unterschiede in den Aktivierungsmustern herausgearbeitet werden. In der Studie von Knutson und Mitarbeitern (2000) kam es nur in der Bestrafungsbedingung zu Aktivierungen im Thalamus und im ACC. Eine ausschließliche Beteiligung des Hippokampus bei der neuronalen Verschaltung von Bestrafungen konnte in der Untersuchung von Elliot und Kollegen (2000) aufgezeigt werden. In einer Untersuchung von Rolls und Mitarbeitern (2003) kam es neben der gemeinsamen Aktivierung des ACC und des OFC ausschließlich bei aversiven Stimuli zu einem Aktivierungsanstieg in der Insula und im midbrain central grey. Weiterhin konnten für positive und aversive Stimuli unterschiedliche Gruppen von Neuronen im OFC und im ACC gefunden werden. Bezüglich des OFC gelang es O'Doherty und Mitarbeiter (2001b), zwischen Neuronen, die bei Bestrafungen und Neuronen, die bei Belohnungen aktiviert sind, zu unterscheiden. Unter der Verwendung von monetären Belohnungen kam es zu Aktivierungen im medialen OFC. Im Gegensatz

dazu führte eine monetäre Bestrafung zu Aktivierungen im lateralen Bereich und zu einer Aktivitätsminderung medial. Je höher die monetäre Bestrafung war, desto höher war die neuronale Aktivierung lateral. Es ist anzunehmen, dass eine solche funktionelle Unterscheidung mit unterschiedlichen Projektionsgebieten und dementsprechend anderen Funktionen in Verbindung steht. Allerdings konnte diese funktionelle Unterscheidung nicht über alle Untersuchungen hinweg aufrechterhalten werden (May et al., 2004). Es bedarf daher weiterer Forschungsarbeiten, um mit Sicherheit sagen zu können, ob es sich um getrennte, topologisch nahe beieinander liegende Neuronengruppen handelt oder ob sich beide Gebiete überlappen.

Auch die Rolle des Striatums als neuronales Korrelat sowohl belohnender als auch aversiver Stimuli konnte in den bisherigen Untersuchungen nicht eindeutig geklärt werden. Obwohl es in der Untersuchung von Knutson und Mitarbeitern (2000) sowohl unter belohnenden als auch unter bestrafenden Bedingungen zu einer erhöhten Aktivierung in diesem Bereich kam, konnte von der Arbeitsgruppe um Delgado (2000) eine signifikante Verminderung der Striatumaktivität bei Bestrafungen beobachtet werden. Möglicherweise ist das Striatum, wie bereits vermutet - und auch durch eine weitere Untersuchung von Jensen und Kollegen (2003) nahegelegt - vor allem an der Vorhersage von belohnenden/aversiven Stimuli beteiligt. In der Untersuchung von Jensen konnte gezeigt werden, dass es im Striatum während der Antizipation negativer Stimuli zu einer erhöhten neuronalen Aktivierung kommt.

Die referierten Studien zeigen, dass Regionen des neuronalen Belohnungssystems auch an der Verarbeitung aversiver bzw. bestrafender Stimuli beteiligt sind. Ein enger Zusammenhang im Rahmen der ablaufenden emotionalen Prozesse ist daher anzunehmen. Zukünftig gilt es, die funktionellen Besonderheiten noch spezifischer zu untersuchen, um so genauere Aussagen darüber treffen zu können, welche neuronalen Strukturen im Kontext von Belohnungen und Bestrafungen gemeinsam genutzt werden und welche spezifischen Strukturen ausschließlich von einer Stimuluskategorie verwendet werden.

Ein interessanter und im Kontext dieser Arbeit wichtiger Ansatz sind neuere Arbeiten, die das Entstehen interner Repräsentationen von Reizassoziationen behandeln. Grundlage dieser Arbeiten ist die Annahme, dass Lernen durch Vorhersagefehler entsteht. Dieser Vorhersagefehler umfasst Diskrepanzen zwischen erwarteten und tatsächlichen Belohnungen bzw. Bestrafungen (Rescorla & Wagner, 1972). Ist ein Ereignis völlig vorhersehbar, das heißt entsprechen die Konsequenzen auf einen Hinweisreiz vollständig den Erwartungen, so ist kein Lernprozess möglich. Anders ist es, wenn die

Konsequenzen eines Hinweisreizes nicht exakt den Erwartungen entsprechen. In diesem Fall ist die Veränderung der Assoziationsstärke zwischen zwei Reizen proportional zum Vorhersagefehler zwischen erwartetem Ereignis und tatsächlich eingetretenem Ereignis. Nimmt der Vorhersagefehler positive Werte an, so bedeutet dies, dass die Erwartungen zu pessimistisch waren, negative Werte gehen mit einer zu optimistischen und dadurch enttäuschten Erwartung einher.

Tierexperimentelle Einzelzell-Untersuchungen deuten darauf hin, dass die phasische Aktivität dopaminerger Neuronen ein mögliches neuronales Korrelat dieses Vorhersagefehlers darstellt (Montague et al., 1996; Schultz et al., 1997; Fiorillo et al., 2003). Auf der Grundlage dieser Annahme ist davon auszugehen, dass Aktivierungsänderungen in Regionen mit überwiegend dopaminergen Neuronen (ventrales Mesencephalon) auch mit Veränderungen der Aktivität in dopaminergen Innervationsgebieten einhergehen. In zahlreichen Untersuchungen wurde dieser Frage nachgegangen. Berns und Mitarbeiter (2001) verglichen mithilfe primärer Verstärker Aktivierungsmuster bei völlig vorhersagbaren und bei unvorhersagbaren Belohnungen miteinander. Es zeigte sich, dass die neuronale Aktivität im ventralen Striatum und im ventralen PFC in der unvorhersagbaren Bedingung deutlich stärker war als in der vorhersagbaren Bedingung. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Studien mit Konditionierungsparadigmen (McClure et al. 2003; O'Doherty et al., 2003; Bray & O'Doherty, 2007). In diesen Experimenten erhielten die Probanden zu einem festgelegten Zeitpunkt nach Erscheinen eines konditionierten Reizes einen Belohnungsreiz (Saft, angenehmer Geruch bzw. attraktive Gesichter). Auch hier konnte die Theorie des Vorhersagefehlers und dopaminerger Innervationsgebiete als neuronaler Korrelate bestätigt werden. Die Aktivierungen im Striatum waren in der Lernphase der Stimulusassoziation, in der die Belohnung nicht erwartet wurde, signifikant erhöht. Im Gegensatz dazu kam es jedoch nach dem Erlernen der Stimuluskontingenzen beim Ausbleiben der Belohnung zu einer deutlichen Abnahme der Aktivierung. In der Untersuchung von O'Doherty und Mitarbeitern (2003) zeigten neben den Aktivierungen im ventralen Striatum auch Neurone des OFC signifikante Korrelationen mit dem Vorhersagefehler. Kürzlich wurde von Ramnani und Mitarbeitern (2004) eine Untersuchung mit Geld als erlerntem Belohnungsreiz veröffentlicht. Die Probanden erhielten nach einem visuellen Hinweisreiz eine monetäre Belohnung. Auch hier korrelierte der Vorhersagefehler mit Aktivierungen in bestimmten zentralnervösen Gebieten. Wenn eine erwartete monetäre Belohnung ausblieb, kam es zu vermehrten Aktivierungen im temporalen Cortex und im

Frontalpol. Unerwartete Belohnungen hingegen führten zu Aktivierungen im OFC, im Frontalpol, im parahippokampalen Cortex und im Cerebellum. Auch diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass dopaminerge Innervationsgebiete mit dem Vorhersagefehler korrelieren.

Die geschilderten Untersuchungen zum Vorhersagefehler unterstreichen die Existenz gemeinsamer neuronaler Netzwerke in der zentralnervösen Verarbeitung von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen. Die Forschungen auf diesem Gebiet sind noch nicht ausreichend, so dass ungewiss bleibt, welche Hirnregionen mit inversen Aktivierungen bei Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen einhergehen bzw. welche Areale für Belohnungen oder deren Enttäuschung spezifisch sind.

### *2.2.3 Zusammenfassung*

Mit Hilfe der fMRT konnten in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte in der Erforschung zentralnervöser Korrelate von Belohnungsreizen erzielt werden. Aus Tierexperimenten abgeleitete Hypothesen wurden bestätigt und weiter ausdifferenziert. Nachdem kein Zweifel mehr darüber besteht, dass zentralnervöse Regionen wie der PFC und das Striatum an der Verarbeitung von Belohnungsreizen beteiligt sind, ist es gelungen, dieses Belohnungsnetzwerk in seiner funktionellen Bedeutung weiter ausdifferenzieren. Obwohl einigen zentralen Regionen spezifische Aktivierungsmuster zugeschrieben werden können, steht die Forschung hier noch am Anfang.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Auswirkungen von wiederholten Belohnungsenttäuschungen auf die zentralnervöse Verarbeitung von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen zu untersuchen. Daher wurde auch der Frage nach den neuronalen Korrelaten von Belohnungsenttäuschungen und Bestrafungen nachgegangen. Interessanterweise stellte sich heraus, dass zahlreiche fMRT Untersuchungen darauf hinweisen, dass Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen ein vergleichbares Netzwerk von Regionen aktivieren. Verschiedene Studien versuchen dieser Hypothese weiter nachzugehen und bieten Ansätze einer Interpretation und Integration teilweise divergierender Erkenntnisse. Von den verschiedenen Ansätzen heben sich Studien zum Vorhersagefehler deutlich ab. Sie gehen davon aus, dass ein Zusammenhang besteht zwischen der Wahrscheinlichkeit, mit der eine Belohnung vorhergesagt wird, dem tatsächlichen Ausgang des Ereignisses und dem neuronalen Aktivierungsmuster. Der Vor-

teil dieses Ansatzes ist darin zu sehen, dass er auf einem konkreten mathematischen Modell zum Verstärkungslernen basiert. Hiervon abgeleitet können differenzierte Annahmen über spezifische zentralnervöse Aktivierungsmuster mittels bildgebender Experimente überprüft werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Subregionen des zentralen Nervensystems ein neuronales Netzwerk bilden, das an der Verarbeitung sowohl von Belohnungen als auch von Belohnungsenttäuschungen beteiligt ist.

### ***3 Funktionelle Kernspintomographie***

Die fMRT ist ein neurowissenschaftliches bildgebendes Standardverfahren zur zeitlich und räumlich hochauflösenden In-vivo-Abbildung physiologischer Prozesse. Aufbauend auf der Methode der Magnetresonanztomographie, die 1973 unabhängig von Paul C. Lauterbur und Peter Mansfield entdeckt wurde, stellt die fMRT eine bedeutende methodische Weiterentwicklung dieses Verfahrens dar. Nachdem 1991 und 1992 erste Veröffentlichungen erschienen, ist die fMRT inzwischen ein etabliertes Verfahren zur nicht-invasiven Untersuchung des lebenden Gehirns. Sie gehört somit neben den elektrophysiologischen Methoden, wie der Elektroenzephalographie (EEG) und der Magnetenzephalographie (MEG), und der Positronenemissionstomographie (PET) zu den Standardverfahren neurowissenschaftlicher Grundlagenforschung.

Im Folgenden sollen die Grundlagen der fMRT dargestellt und die physiologischen und technischen Grenzen dieses Verfahrens aufgezeigt werden. Dies hat zum Ziel, die vorliegende Untersuchung in ihren methodischen Kontext einzuordnen und eine kritische Betrachtung der Ergebnisse zu ermöglichen.

#### **3.1 Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie**

Methodisch ist die fMRT als ein indirektes Verfahren zu bezeichnen, da nicht unmittelbar die kortikale bzw. subkortikale Aktivität gemessen wird. Gemeinsam mit der PET gehört die fMRT zu einer Gruppe funktioneller bildgebender Methoden, welche anhand von metabolischen und vaskulären Parametern neuronale Aktivitätsänderungen er-

fassen. Trotz ihres indirekten Ansatzes besitzen sie die Vorteile einer hohen räumlichen Auflösung, einer guten Darstellung des räumlichen Ausmaßes einer Aktivierung und einer präzisen Zuordnung der Aktivierungen zu neuroanatomischen Strukturen (Villringer, 2000). Im Gegensatz zur PET, die eine intravenöse Gabe radioaktiver Tracer-Substanzen verlangt, handelt es sich bei der fMRT um ein nicht-invasives Verfahren, welches mithilfe der intrinsischen Kontrasteigenschaften des Blutes die Erfassung von Gehirnaktivierungen ermöglicht. Des Weiteren lässt sich mit der fMRT im Vergleich zur PET eine höhere zeitliche und räumliche Auflösung erzielen (Chen, 1999; Bandettini, 2000; Detre, 2002).

Die physikalische Grundlage der fMRT beruht auf der Tatsache, dass die Aktivität zentralnervöser Neuronen mit metabolischen Veränderungen, genauer gesagt mit dem Verbrauch von Glukose und Sauerstoff einhergeht. Dieser erhöhte neuronale Metabolismus ist wiederum über eine neurovaskuläre Koppelung mit einem gesteigerten regionalen cerebralen Blutfluss (rCBF) und einem erhöhten regionalen cerebralen Blutvolumen verbunden (Villringer & Dirnagl, 1995). Bis heute sind die an der neurovaskulären Koppelung beteiligten molekularbiologischen Mechanismen nicht eindeutig identifiziert und bilden zum Teil die Grundlage kontroverser Diskussionen (Kuschinsky, 2000).

Der Anstieg des rCBF ist mit einer Hyperoxygenierung des venösen Blutes assoziiert. Unmittelbar nach einem Anstieg neuronaler Aktivität kommt es zunächst zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung. Dies ist vermutlich auf eine um zwei Sekunden verzögerte vaskuläre Reaktion auf die gesteigerten metabolischen Anforderungen zurückzuführen. Anschließend ist eine rasche Erhöhung des rCBF und damit einhergehend ein Anstieg des Sauerstoffgehaltes in den venösen Gefäßen zu beobachten (Progression). Nach Erreichen des Maximums folgt für 4 bis 6 Sekunden eine Plateauphase. Die fMRT macht sich die Korrelation der neuronalen Aktivität mit dem Anstieg der venösen Sauerstoffsättigung zu Nutze, indem sie die paramagnetischen Eigenschaften des endogenen Kontrastmediums Desoxyhämoglobin ihrer Methodik zu Grunde legt. Die erhöhte Sauerstoffsättigung führt zu einer Verschiebung der absoluten hämatogenen Konzentrationen von diamagnetischem Oxyhämoglobin (HbO) und paramagnetischem Desoxyhämoglobin (HbR) zugunsten des HbO. Diese Änderung der Magnetfeldhomogenität durch die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem bzw. desoxygeniertem Hämoglobin wird als Blood-Oxygenation-Level-Dependent (BOLD) Effekt bezeichnet.

Mit Hilfe der fMRT können diese Veränderungen der Magnetfeldhomogenität erfasst werden. Im Mittelpunkt stehen hierbei Wasserstoffprotonen. Diese Protonen besitzen einen Eigendrehimpuls (Spin), welcher ein magnetisches Feld erzeugt. Im Kernspintomographen wird ein starkes äußeres Magnetfeld geschaffen, wodurch die Spins der Wasserstoffprotonen und alle anderen magnetischen Momente sich entweder parallel oder antiparallel zum aufgebauten Magnetfeld ausrichten und sich dadurch im Gleichgewicht zwischen den beiden Zuständen befinden. Hierbei ist anzumerken, dass dieses Gleichgewicht um einen geringen Prozentsatz zugunsten der energetisch günstigeren parallelen Ausrichtung verschoben ist.

Im fMRT werden ausgehend von diesem Gleichgewichtszustand mittels elektromagnetischer Hochfrequenzpulse einer spezifischen Frequenz und Richtung die Spins senkrecht zu ihrer Lage im Gleichgewicht ausgerichtet. Nach Abklingen der Hochfrequenzpulse gelangen die Spins wieder in ihre Ausgangslage und emittieren dabei die zwischenzeitlich aufgenommene Energie. Der zeitliche Verlauf der Rückkehr in den Gleichgewichtszustand und das damit einhergehende Signal ist gewebespezifisch und wird von der fMRT anhand verschiedener Messparameter erfasst. Zentrale Parameter stellen die Protonendichte, die Längsrelaxationszeit  $T_1$  und die Querrelaxationszeiten  $T_2$  und  $T_2^*$  dar.  $T_1$  beschreibt die Zeit, die von den Protonen benötigt wird, um wieder in die Längsausrichtung zu gelangen und ist vor allem für anatomische Fragestellungen bedeutsam. Die Relaxationszeit  $T_2$  bezieht sich auf die Quermagnetisierung, welche nach Abschalten des Hochfrequenzpulses durch Wechselwirkungen der Spins untereinander abnimmt. Abhängig von makroskopischen und mikroskopischen Feldinhomogenitäten ist die  $T_2^*$  Querrelaxationszeit, welche dadurch besonders sensitiv für Änderungen in den magnetischen Eigenschaften untersuchter Gewebe ist (z.B. Gewebekontaktflächen). Entsprechend dieser Relaxationszeiten werden fMRT-Bilder als  $T_1$ -,  $T_2$ -,  $T_2^*$ -gewichtet bezeichnet.

Weitere wichtige Kenngrößen der fMRT sind die Repetitionszeit TR und die Echozeit TE. Die TR umfasst die Zeit zwischen zwei Hochfrequenzpulsen. Als TE bezeichnet man die Zeitspanne, die zwischen der Anregung des Spinsystems und der eigentlichen Signalauslese vergeht. Die TR beeinflusst vornehmlich die  $T_1$  Relaxationszeit, wohingegen die TE bestimmend ist für den Einfluss von  $T_2$  auf den Bildkontrast. Durch Festlegung der TR und der TE kann bestimmt werden, ob das entstehende Bild eher  $T_1$  oder eher  $T_2$  gewichtet ist.

Wie bereits dargelegt wurde, bildet das BOLD-Signal die zentrale Messgröße der fMRT ab. Ein Anstieg der neuronalen Nettoaktivität geht mit einer Senkung des Quotienten aus HbR und HbO einher, wodurch es zu einer Abnahme der paramagnetischen Wirkung von HbR kommt. Dies führt letztendlich zu einer Verringerung der Suszeptibilitätsunterschiede zwischen paramagnetischem HbR und diamagnetischem Hirngewebe. Dies macht man sich zunutze, indem die hieraus resultierende Erhöhung des  $T_2^*$  gewichteten fMRT-Signals gemessen wird. Bei einer umgebenden Feldstärke von 1,5 Tesla beträgt die Signalzunahme im Mittel 2-4% (Logothetis, 2001).

Die Messung des BOLD-Effektes und der damit verbundenen Signalveränderung mittels der fMRT bedarf immer eines Vergleichs zwischen einer neutralen Ruhephase (Baseline) und einer Stimulationsphase, da nur relative und nicht absolute Signalveränderungen gemessen werden können. Hierbei sind zwei experimentelle Designs zu unterscheiden: Zum einen können event-related Designs verwendet werden, die eine sehr kurze Stimulationsphase beinhalten und eine ereigniskorrelierte Analyse der Reizantwort ermöglichen. Zum anderen finden so genannte Box-Car-Designs (oder: Block Designs) Verwendung. Dieses, auch in der vorliegenden Untersuchung eingesetzte, Box-Car-Design besteht aus einem sich wiederholenden Wechsel zwischen Ruhe- und Stimulationsperioden. Im Gegensatz zu event-related Untersuchungen sind die Stimulationsphasen deutlich länger. Dies macht eine getrennte Erfassung einzelner Stimuli unmöglich, bringt aber den Vorteil eines erhöhten Gesamteffekts. Die Auswahl des experimentellen Designs richtet sich nach dem zu untersuchenden Gegenstand und der jeweiligen experimentellen Operationalisierung.

### **3.2 Abbildung emotionaler Prozesse mittels funktioneller Kernspintomographie**

Im ausgehenden letzten Jahrhundert brachten vor allem tierexperimentelle Arbeiten die Erforschung grundlegender neuronaler Schaltkreise emotionaler Prozesse deutlich voran. Diese Erkenntnisse ermöglichten es, affektive Neurowissenschaft als ein Teilgebiet der Neurowissenschaften zu etablieren (Davidson & Sutton, 1995; LeDoux, 1995). In den letzten Jahren wurde durch die Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren diese Entwicklung noch einmal enorm beschleunigt und um die Möglichkeit einer zuvor nicht verfügbaren präzisen Untersuchung emotionaler Prozesse des mensch-

lichen Gehirns erweitert. Neben der PET ist die fMRT eines der bedeutendsten Verfahren zur experimentellen Untersuchung neuronaler Korrelate affektiver Prozesse. Auch die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Studie dient der Erforschung emotionaler Prozesse mittels der fMRT. Im folgenden Abschnitt sollen die von Davidson und Irwin (2000) erarbeiteten konzeptuellen Überlegungen zur fMRT unterstützten Emotionsforschung dargelegt werden. Hierdurch sollen die methodischen Besonderheiten auf diesem neurowissenschaftlichen Forschungsgebiet deutlich gemacht werden.

Wie allgemein üblich kann auch die Untersuchung emotionaler Prozesse auf neuronaler Ebene in zeitlich stabile Dispositionen (Traits) und in zeitlich stärker fluktuierende Zustände (States) unterteilt werden. Hierbei ist zu beachten, die experimentell zu untersuchenden Emotionen zeitnah zu erfassen, um objektiv die intendierten Effekte zu verifizieren. Davidson und Irwin heben besonders hervor, dass beim Vergleich von klinischen Gruppen mit Kontrollpersonen eine objektive Messung des emotionalen Befindens notwendig sei, da hier nicht von einer vergleichbaren experimentell induzierten Gefühlslage ausgegangen werden könne.

Neben den Kategorien State/Trait werden in der emotionspsychologischen Literatur zwei weitere Ansätze verfolgt, Emotionen einzuteilen. Der eine Ansatz klassifiziert Emotionen in diskrete Komponenten mit Basis- und Nebenemotionen. Der andere Ansatz beschreibt Emotionen als Punkte in einem mehrdimensionalen Raum aus sich überlappenden Dimensionen (Ekman & Davidson, 1994). Davidson und Irwin machen deutlich, dass es von Bedeutung ist, bezogen auf spezifische Fragestellungen den passenden Ansatz auszuwählen und sich der unterschiedlichen Herangehensweise zur Kategorisierung von Emotionen bewusst zu sein. Vor allem beim Vergleich von fMRT Emotionsstudien sollte dieser Aspekt beachtet werden, da möglicherweise unterschiedliche Hirnregionen an den Prozessen beteiligt sind.

Weiterhin ist bei der Interpretation von fMRT Ergebnissen zu unterscheiden zwischen der experimentell induzierten Wahrnehmung von Emotionen und der tatsächlichen experimentellen Erzeugung bestimmter Affekte. Die Autoren weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Interpretation von Ergebnissen, die sich auf die Wahrnehmung von Stimulusreizen beziehen (z.B. Gesichtsausdrücke), auch auf Aspekte der Wahrnehmung beschränkt werden sollte und nicht mit der Induktion von Emotionen gleichgesetzt werden könne.

Wie bereits im vorherigen Kapitel deutlich gemacht wurde, beziehen sich fMRT Ergebnisse immer auf den Vergleich unterschiedlicher Stimulusbedingungen. Entscheidend

ist bei diesem Vorgehen, möglichst viele Aspekte des verwendeten Stimulus zu kontrollieren, um so die gewünschte Emotion zu isolieren. Beispielsweise ist es sinnvoll, sowohl positive als auch negative Bedingungen zu verwenden, da beide Stimuli mit der Generierung von Affekten verbunden sind und mögliche Differenzen auf die spezifische Emotion zurückzuführen sind. In diesem Zusammenhang heben Davidson und Irwin hervor, dass die Emotions- und Kontrollbedingungen so weit wie möglich identisch gestaltet sein sollten. Die Autoren verweisen auf Aspekte wie die farbliche Gestaltung oder auch die Größe der verwendeten Stimuli. Denn nur so könne davon ausgegangen werden, dass die gefundenen Aktivierungsunterschiede auf die induzierten Emotionen zurückzuführen seien.

Abschließend soll noch auf den Gesichtspunkt der Lateralität eingegangen werden. Zahlreiche Untersuchungen weisen darauf hin, dass sich die Aktivierungsmuster in den beiden Hemisphären im Zusammenhang mit verschiedenen Emotionen unterscheiden. Davidson und Irwin stellen hierzu fest, dass von signifikanten Aktivierungsdifferenzen zwischen den Hemisphären bezüglich der experimentellen Bedingungen nicht auf eine Lateralität in der neuronalen Verarbeitung geschlossen werden könne. Vielmehr setze dies eine formale Testung der Interaktionen Bedingung X Hemisphäre bzw. Gruppe X Hemisphäre voraus. Dies ist von erheblicher Bedeutung, da die Frage der Lateralität Grundlage zahlreicher aktueller Diskussionen ist und hier häufig divergierende Ergebnisse berichtet werden. Nur wenige Studien führen jedoch explizit die von den Autoren geforderten Testungen durch.

### **3.3 Grenzen der funktionellen Kernspintomographie**

Es ist deutlich geworden, dass die fMRT die Möglichkeiten neurowissenschaftlicher Forschung erheblich erweitert hat. Jedoch gilt es bei der Interpretation von fMRT Ergebnissen, die der Methodik inhärenten Grenzen zu berücksichtigen. An dieser Stelle sollen beispielhaft einige wichtige Aspekte aufgezeigt werden.

Wie in Kapitel 3.1 dargestellt, handelt es sich bei der fMRT um ein indirektes Verfahren, da vom beschriebenen BOLD-Effekt auf neuronale Aktivität geschlossen wird. Bis heute ist die mit dem BOLD-Effekt zusammenhängende neurovaskuläre Koppelung nicht im Detail verstanden. Inwieweit spezifische neuronale Substanzen diese Wechselwirkung beeinflussen, ist daher nicht eindeutig zu sagen. Ein in diesem Zu-

sammenhang wichtiger Aspekt betrifft die Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Ergebnisse. Aufgrund der Variabilität der Assoziation zwischen neuronaler Aktivität und hämodynamischer Antwort sowie verhältnismäßig geringer BOLD-Effektstärken kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine durch die fMRT nicht erfasste neuronale Aktivierung methodenassoziiert ist (Desmond & Annabel Chen, 2002).

Die Messung neuronaler Aktivität mittels des BOLD-Effektes umfasst weitere Besonderheiten, die in die Überlegungen miteinbezogen werden müssen. Eine Zuordnung von Aktivierungen zu anatomischen Strukturen ist Grundvoraussetzung der Interpretation der Ergebnisse. Zwar ist das Verfahren der fMRT verhältnismäßig genau, jedoch muss immer berücksichtigt werden, dass diese Genauigkeit wesentlich von den räumlichen Relationen zwischen dem aktiven Neuronensemble und dem damit verbundenen messbaren hämodynamischen Effekt abhängt. Diese Relationen können durch interindividuelle funktionelle und anatomische Unterschiede variieren (Krings et al., 2001).

Des Weiteren kommt es bei hohen Suszeptibilitätsunterschieden zwischen benachbarten neuronalen Strukturen zu einer starken Verringerung des fMRT-Signals und damit einhergehend zu einer Erhöhung der Detektionsunsicherheit für den BOLD-Effekt (Merboldt et al., 2001). Auch im Bereich großer Sulci bzw. Fissuren kommt es durch eine als Partialvolumeneffekt bezeichnete Reaktion zu einer Erschwerung der Zuordnung neuronaler Aktivierungen zu den entsprechenden anatomischen Korrelaten.

Neben diesen Unsicherheiten bezüglich der Lokalisation sollte bei der Durchführung von fMRT Studien auf eine größtmögliche Vergleichbarkeit der teilnehmenden Personen geachtet werden. Zum einen sollten pathologische Prozesse des zentralnervösen Nervensystems und andere organische Erkrankungen weitgehend ausgeschlossen werden. Zum anderen kommt es aufgrund von altersbedingten Prozessen zu einer Veränderung des rCBF. Auch geschlechtsspezifische Effekte auf das gemessene fMRT-Signal müssen berücksichtigt werden (Krings et al., 2002). Um die Validität der Ergebnisse zu erhöhen, ist daher die Homogenität der zu untersuchenden Probanden von erheblicher Bedeutung, auch wenn dies die Generalisierbarkeit der Ergebnisse verringert.

Alle bisher diskutierten Einschränkungen sind eng mit den verwendeten physikalisch-technischen Parametern der fMRT verbunden. Vor allem auf diesem Gebiet ist zukünftig mit weiteren Verbesserungen der Datenqualität zu rechnen. So umfasst beispielsweise das BOLD-Signal immer einen partiell stochastischen Charakter, das so ge-

nannte Signalrauschen. Sowohl das Signal-zu-Rausch-Verhältnis als auch die BOLD-Effektstärke beeinflussen die Irrtumswahrscheinlichkeit der fMRT Messung. Durch die neuen Hochfeld-fMRT Untersuchungen mit über 3 Tesla ist eine erhebliche Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses zu erwarten. Hierdurch kommt es vor allem zu einer deutlichen Erhöhung der räumlichen Auflösung (Bock, 2002).

Insgesamt wurde an ausgewählten Beispielen deutlich gemacht, dass fMRT Ergebnisse durch zahlreiche Komponenten beeinflusst werden können. Wichtig ist, diese Unsicherheiten des verwendeten Verfahrens in der Durchführung von Untersuchungen und in der Interpretation von Daten zu berücksichtigen.

### **3.4 Kontraindikationen und Nebenwirkungen**

Da das Verfahren der fMRT das Vorhandensein sehr starker magnetischer Felder beinhaltet, sind einige wichtige Kontraindikationen zu beachten. Ein zentrales Ausschlusskriterium umfasst inkorporierte ferromagnetische Objekte wie z.B. Herzschrittmacher, Gefäßclips oder aber auch Granatsplitter. Hier bestehen vor allem die Gefahren der Dislozierung und der Erwärmung.

Wie bereits erwähnt, sollten außerdem Personen, welche an Krankheiten leiden, die den cerebralen Blutfluss beeinträchtigen, nicht in fMRT Untersuchungen einbezogen werden. Hierunter sind zum einen Erkrankungen des Herzens, der Lunge und der Niere zu fassen. Zum anderen sollten Personen mit Suchterkrankungen, psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen ausgeschlossen werden, sofern diese nicht Gegenstand der Untersuchung sind. Da Forschungsarbeiten keine medizinische Indikation beinhalten, sind Kontraindikationen enger zu fassen als im Rahmen medizinischer Diagnostik. So sollten für Forschungszwecke Personen mit Tätowierungen ausgeschlossen werden. Die verwendete Farbe könnte ferromagnetisch sein und eine fMRT Untersuchung möglicherweise zu Verbrennungen der Haut führen.

Außerdem sollten kernspintomographische Untersuchungen nicht durchgeführt werden bei Personen mit Nikotin-Pflastern (mögliche Beeinflussung des zerebralen Blutflusses), Diaphragma oder Spirale (Gefahr der Verschiebung), Zahnkronen oder -brücken (Gefahr der Artefaktbildung) und nicht auszuschließender Schwangerschaft.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine wissenschaftlichen Hinweise für das Auftreten gesundheitsgefährdender Nebenwirkungen im Rahmen kernspintomographischer Untersuchungen

## **II Experimenteller Teil**

### ***4 Fragestellung und Hypothesen***

#### **4.1 Vorausgegangene Überlegungen und Ableitung der Fragestellung**

Mit dem Modell der Allostase steht ein stresstheoretischer Ansatz zur Verfügung, der beschreibt, wie grundlegende Anpassungsprozesse des Organismus im Falle ihrer Überbeanspruchung schädigende Auswirkungen haben und eine Gefahr für das Fortbestehen des Organismus darstellen. Neben physischen Stressoren kommt psychischen Belastungen eine große Bedeutung zu. Es konnte gezeigt werden, dass dem wiederholten Erleben von Belohnungsenttäuschungen ein großes Stresspotenzial im Sinne eines psychischen Stressors zukommt. Ein Ansatz, welcher die Auswirkungen wiederholter Belohnungsenttäuschungen auf die menschliche Gesundheit erfasst, stellt das Modell beruflicher Gratifikationskrisen dar. In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass der wiederholte Erhalt verhältnismäßig geringer Belohnungen für eine erbrachte Leistung im beruflichen Alltag als psychisch stark belastend empfunden wird und mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, an stressassoziierten Erkrankungen zu erkranken. In zahlreichen Forschungsarbeiten konnten wichtige neurobiologische Mechanismen im Rahmen der Stressreaktion herausgearbeitet werden. Vor allem mittels des Verfahrens der funktionellen Kernspintomographie wurden Netzwerke identifiziert, die auf zentralnervöser Ebene die Stressreaktion steuern. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die wiederholte Überbeanspruchung im Rahmen chronischen Stresserlebens zu funktionellen und strukturellen Veränderungen führt.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, mit Hilfe der fMRT der Frage nachzugehen, ob das wiederholte Erleben von Belohnungsenttäuschungen zu funktionellen Veränderungen neuronaler Prozesse im Rahmen von Belohnungen bzw. Belohnungsenttäuschungen führt. Die fMRT stellt hierbei ein hervorragendes Verfahren dar, die cerebralen Korrelate von Belohnungsprozessen zu spezifizieren. Viele fMRT Untersuchungen sprechen dafür, dass Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen über dieselben neuronalen Korrelate verfügen. Mit dem Modell des Vorhersagefehlers ist ein vielseitig untersuchter Ansatz vorhanden, welcher die neuronalen Aktivierungsmuster von Belohnungsreizen und Belohnungsenttäuschungen beschreibt. Ob sich die neuronalen Korrelate von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen in Abhängigkeit von

wiederholten Belohnungsenttäuschungen verändern, ist bisher jedoch nicht untersucht worden.

In der im Folgenden dargestellten Untersuchung wurden zunächst 200 männliche Beschäftigte des Forschungszentrums Jülich mit Hilfe des Fragebogens zu beruflichen Gratifikationskrisen hinsichtlich des Ausmaßes ihrer erlebten Belohnungsenttäuschungen am Arbeitsplatz erfasst. Auf dieser Grundlage wurden beruflich besonders hoch bzw. beruflich besonders niedrig belastete Personen identifiziert. Diese zwei Gruppen von Probanden wurden anschließend eingeladen, an einer fMRT Untersuchung teilzunehmen, in der sie für gute Leistungen einen erheblichen Geldbetrag erwirtschaften könnten. In dieser Untersuchung durchliefen die Probanden zwei Bedingungen. In der einen wurden sie für erbrachte Leistungen belohnt, in der anderen Bedingung blieb für vergleichbare Leistungen die erwartete Belohnung aus. Die experimentell zu erbringenden Leistungen umfassten das Lösen von mittelschwierigen Rechenaufgaben unter Zeitdruck. Als Belohnung für die erbrachten Leistungen erhielten die Probanden in Abhängigkeit von der experimentellen Bedingung einen Geldbetrag gutgeschrieben. Am Anfang des Experimentes erhielten die Probanden für ihre Leistungen eine angemessene Belohnung und ihr Guthaben stieg. In der zweiten Hälfte nahmen die experimentell verabreichten Belohnungen vordefiniert stetig ab, so dass trotz vergleichbarer Anforderungen eine entsprechende Belohnung ausblieb und das Guthaben erheblich abnahm.

Die ermittelten fMRT Daten wurden auf Gruppenunterschiede hinsichtlich neuronaler Aktivierungsmuster bei Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen untersucht.

## **4.2 Hypothesen**

Ausgehend von den dargestellten Vorüberlegungen wurden zur Beantwortung der abgeleiteten Fragestellung folgende Hypothesen formuliert:

H<sub>0</sub>: Beruflich hoch belastete und beruflich niedrig belastete Personen zeigen beim Erleben von Belohnungen bzw. Belohnungsenttäuschungen keine Aktivierungsunterschiede in Hirnregionen des neuronalen Belohnungssystems.

H<sub>1</sub>: Beruflich hoch belastete und beruflich niedrig belastete Personen zeigen beim Erleben von Belohnungen bzw. Belohnungsenttäuschungen Aktivierungsunterschiede in Hirnregionen des neuronalen Belohnungssystems.

## ***5 Methoden***

### **5.1 Stichprobenbeschreibung**

Aus einer Stichprobe von zufällig ausgewählten 200 männlichen Berufstätigen wurden beruflich hoch belastete Personen und beruflich gering belastete Personen selektiert. Hierzu wurde der Fragebogen zur Messung beruflicher Gratifikationskrisen (Kapitel 1.2) an 200 freiwillige männliche Mitarbeiter des Forschungszentrums Jülich im Alter zwischen 25 und 45 Jahren verteilt. Gleichzeitig wurde den Teilnehmern der Befragung gesagt, dass man sie möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt zu einer kernspintomographischen Untersuchung einladen würde. Ergänzend zu den Fragen zur beruflichen Situation wurden soziodemographische Daten und Angaben zur psychischen und physischen Gesundheit erfasst. Hierbei konnte auf standardisierte Fragen der Arbeitsgruppe um F. Schneider zurückgegriffen werden. Dies hatte zum Ziel, bereits im Vorfeld potenzielle kernspintomographische Kontraindikationen (Kapitel 3.4) festzustellen. Um eine möglichst zügige Auswahl der Probanden zu ermöglichen, wurden alle 200 Fragebögen innerhalb eines Tages im Forschungszentrum verteilt. Die Personen wurden persönlich angesprochen und über die geplante fMRT Untersuchung in groben Zügen informiert. Ihnen wurde erläutert, dass es sich um eine Untersuchung über berufliche Belastungen handele. Zunächst müsse ein Fragebogen ausgefüllt werden. Anschließend würde ein kleiner Teil der Befragten zu einer kernspintomographischen Untersuchung eingeladen. Die prinzipielle Bereitschaft, an der fMRT Untersuchung teilzunehmen, war Voraussetzung für die Teilnahme an der Befragung. Um zu gewährleisten, dass die Fragebögen sorgfältig und ohne Zeitdruck bearbeitet werden konnten, erhielten die Probanden einen adressierten Rückumschlag. Für den Fall einer späteren Kontaktaufnahme war die Angabe der Personalien unabdingbar. Es wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sämtliche Daten vertraulich behandelt und von Mitarbeitern der Universität Düsseldorf ausgewertet werden. Zur Erhöhung der Rücklaufquote wurde den Probanden mit den Fragebögen auch eine Aufwandsentschädigung von 5€ aus-

gehündigt. Dieses Vorgehen einer im Vorfeld geleisteten Vergütung hat gezeigt, dass das vermittelte Vertrauen geschätzt und nur selten missbraucht wird. Die Teilnehmer wurden gebeten, die Fragebögen innerhalb der nächsten Tage zurückzuschicken. Alle innerhalb von 14 Tagen zurückerhaltenen Fragebögen wurden in unsere Analyse einbezogen. Die Rücklaufquote belief sich auf 90,5% (n =181).

In Tabelle 1 sind die erhobenen soziodemographischen Merkmale der Gesamtstichprobe zusammengefasst. Das Durchschnittsalter betrug 33,1 Jahre ( $\pm 5,6$  (Mittelwert (M)  $\pm$  Standardabweichung (SD)); Range 23-47).

	<b>Min-Max</b>	<b>M<math>\pm</math>SD</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Alter</b>	23-47	33,1 $\pm$ 5,6		
unter 30			57	31,5
30-39			90	49,7
40 und älter			31	17,1
(keine Angabe)			3	
<b>Berufsgruppe</b>				
nicht-wissenschaftliche Angestellte				
- ohne Hochschulreife			38	22,8
- mit Hochschulreife			25	15,0
studentische Hilfskräfte			12	7,2
Doktoranden			35	21,0
wiss. Angestellte (promoviert)			57	34,1
(nicht klassifizierbar)			11	
(keine Angabe)			3	
<b>Dauer der Tätigkeit im jetzigen Beruf</b>	0-26	6,1 $\pm$ 5,6		
bis 2 Jahre			60	33,3
> 2 bis 7 Jahre			60	33,3
> 7 Jahre			60	33,3
(keine Angabe)			1	
<b>durchschnittl. wöchentliche Arbeitszeit</b>	4-96	44,6 $\pm$ 12,6		
bis 39 Stunden			47	26,1
> 39 bis 49 Stunden			83	46,1
> 49 Stunden			50	27,8
(keine Angabe)			1	
<b>Schichtarbeit</b>				
nein			160	88,4
ja, ohne Nachtdienst			2	1,1
ja, mit Nachtdienst			19	10,5
(keine Angabe)			--	
<b>Schulabschluss</b>				
ohne Abschluss			--	
Haupt-, Volksschule			18	9,9
Realschule			21	11,6
Fachhochschulreife			13	7,2
Abitur			129	71,3
(keine Angabe)			--	

**Tab. 1: Soziodemographische und berufsbezogene Merkmale der Gesamtstichprobe (n = 181)**

**Min: Minimum; Max: Maximum; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n: Anzahl der Stichprobe; %: prozentualer Anteil der klassifizierbaren Angaben**

Im Mittel waren die Probanden 6,1 Jahre ( $\pm 5,6$ ; Range 0-26) in ihrem jetzigen Beruf tätig. Da die Fragebogenerhebung in einem Forschungszentrum stattfand, war der Großteil der Befragten (>60%) im wissenschaftlichen Bereich tätig.

Die mit Hilfe des Fragebogens zur Messung beruflicher Gratifikationskrisen erfassten Daten gibt Tabelle 2 wieder. Die Skalenberechnung erfolgte nach dem in Kapitel 1.2.2 beschriebenen Verfahren. Alle Skalen erfüllten das anhand des Cronbach's  $\alpha$  ermittelte Gütekriterium der inneren Konsistenz (Cronbach's  $\alpha > 0,70$ ).

	<b>Cron- bach's <math>\alpha</math></b>	<b>M <math>\pm</math> SD</b>	<b>Range</b>
<b>Verausgabung</b>	.73	12,10 $\pm$ 3,78	5-21
<b>Belohnung</b>	.85	45,82 $\pm$ 8,03	19-55
Wertschätzung	.78	22,22 $\pm$ 3,58	11-25
Arbeitsplatzsicherheit	.83	7,97 $\pm$ 2,63	2-10
berufl. Aufstieg/ Gehalt	.74	15,60 $\pm$ 3,67	5-20
<b>Verausg.-Belohnungs-Quotient</b>		0,62 $\pm$ 0,27	0,2-1,7
<b>Berufl. Verausgabungsbereitschaft</b>	.75	13,54 $\pm$ 3,66	6-23

**Tab. 2: Skalenwerte des Modells beruflicher Gratifikationskrisen der Gesamtstichprobe (n = 181).**

**M: Mittelwert; SD: Standardabweichung**

Die mittlere berufliche Verausgabung lag bei 12,1 ( $\pm 3,78$ ; Range 5-21). Den auf der Grundlage des Modells erfassten Belohnungen im Zusammenhang mit der beruflichen Tätigkeit konnte im Mittel ein Wert von 45,82 ( $\pm 8,03$ ; Range 19-55) zugewiesen werden. Zur Einschätzung des Verhältnisses von Verausgabungen und Belohnungen wurde ein durchschnittlicher Verausgabungs-Belohnungsquotient von 0,62 ( $\pm 0,27$ ; Range 0,2-1,7) errechnet. Die Messung der personenspezifischen beruflichen Verausgabungsbereitschaft ergab im Mittel einen Wert von 13,54 ( $\pm 3,66$ ; Range 6-23). Diese anhand der Stichprobe gewonnenen Kennwerte des Modells beruflicher Gratifikationskrisen sind mit denen anderer Untersuchungen vergleichbar. Eine Gegenüberstellung mit einer für die alten und neuen Bundesländer repräsentativen Erhebung ergab nur in der Skala Gehalt/Aufstieg signifikante Differenzen, wobei die Befragten in Jülich ihr Gehalt und ihre Aufstiegschancen überzufällig niedriger einschätzten (Rödel et al., 2004).

Die Einteilung hinsichtlich der zwei Extremgruppen wurde in Anlehnung an frühere Untersuchungen (Dragano et al., 2004) wie folgt durchgeführt: Personen, die sowohl hinsichtlich des Verausgabungs-Belohnungsquotienten als auch in Bezug auf die berufliche Verausgabungsbereitschaft im oberen Drittel der Gesamtstichprobe lagen, wurden als hoch belastet hinsichtlich beruflicher Belohnungsenttäuschungen (HB) eingeteilt. Personen, deren Werte beider Faktoren im unteren Drittel lagen, wurden der Gruppe mit niedrigen Belastungen im Rahmen beruflicher Belohnungsenttäuschungen (NB) zugeteilt. Die Auswertung ergab jeweils 36 HB und 36 NB. Eine hoch belastete und eine niedrig belastete Person mussten ausgeschlossen werden, da sie weder einen Namen noch eine Telefonnummer angegeben hatten, sechs HB und zwei NB konnten nicht erreicht werden. Weitere drei HB und drei NB mussten aufgrund von Kontraindikationen für eine fMRT (siehe Kapitel 3.4) im Vorfeld ausgeschlossen werden.

Mit den verbliebenen 56 Probanden wurde ein persönlicher Kontakt aufgenommen. Ein Einschlusskriterium war, dass die Probanden keine aktuellen oder früheren psychischen Erkrankungen nach DSM-IV (Saß et al., 1998) aufwiesen. Hierzu wurde die Kurzform eines strukturierten klinischen Interviews nach DSM-IV (SKID; Wittchen et al., 1997) durchgeführt. Ein weiteres Einschlusskriterium war für alle Probanden Rechtshändigkeit, die mit dem Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971) festgestellt wurde. Sechs HB und sechs NB lehnten aus beruflichen oder persönlichen Gründen eine weitere Untersuchung ab, bei einem NB wurde aktuell bzw. in der Vergangenheit eine psychische Erkrankung diagnostiziert und fünf NB und zwei HB waren Linkshänder.

Mit 18 HB und 18 NB wurden in dem Zeitraum vom 01. bis zum 08.12.2003 Termine für die fMRT Untersuchung vereinbart. Der zeitliche Rahmen der Untersuchung wurde bewusst sehr eng gesetzt, da hierdurch das Risiko vermindert werden sollte, dass sich die Probanden über das Experiment austauschen und so das Design der Studie nachträglich stören konnten. Vier Probanden konnten den vereinbarten Termin nicht einhalten, so dass letztendlich wie geplant 15 NB und 17 HB mit der fMRT gemessen werden konnten. Die Daten von einem HB und von zwei NB mussten aufgrund von zu starken Bewegungen im Kernspintomographen im Nachhinein verworfen werden. Ein Vergleich der zwei Experimentalgruppen hinsichtlich zentraler soziodemographischer und berufsbezogener Merkmale ist in Tabelle 3 dargestellt.

	Hoch Belastete (n=16)		Niedrig Belastete (n=13)		p (t-Test)
	M	SD	M	SD	
Alter	33,4	4,7	31,5	5,4	0,32
Jahre im aktuellen Beruf	7,0	5,9	6,21	5,1	0,75
Durchschnittliche wöchentliche Arbeitszeit	50,0	11,3	39,3	10,4	<b>0,01</b>

**Tab. 3: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) verschiedener soziodemographischer und berufsbezogener Merkmale der Extremgruppen.**

Beide Gruppen unterschieden sich weder hinsichtlich des Alters noch hinsichtlich ihrer Tätigkeitsdauer im aktuellen Beruf. Jedoch lag die wöchentliche Arbeitszeit bei den HB mit einem Mittelwert von 50 um 10,7 Stunden signifikant über der Arbeitszeit der NB ( $p=0,01$ ). Dies steht mit den Modellannahmen beruflicher Gratifikationskrisen im Einklang, welche ein erhöhtes Maß an beruflicher Verausgabung beinhalten (vgl. Kapitel 1.2).

Als ergänzende Diagnostik wurden folgende Verfahren zur Bestimmung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit durchgeführt:

- *Wortschatztest* (WST; Schmidt & Metzler, 1992): Beurteilung des allgemeinen Intelligenzniveaus.
- *Untertest „Rechnen“ des Wilde-Intelligenztest* (WIT; Jaeger & Althoff, 1983): Erfassung der Rechenfertigkeiten.

Die Daten hinsichtlich dieser beiden Verfahren sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengefasst. Insgesamt sind sowohl die Gruppenmittelwerte im Intelligenztest als auch im Rechentest als durchschnittlich zu bewerten. Die Gruppe der HB unterschied sich weder hinsichtlich ihrer allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten noch hinsichtlich ihrer Rechenfertigkeiten statistisch signifikant von den NB.

	<b>Hoch Belastete (n=16)</b>		<b>Niedrig Belastete (n=13)</b>		<b>p (t-Test)</b>
	M	SD	M	SD	
<b>Wortschatztest</b>	111,3	10,6	110,1	13,3	0,78
<b>Rechnen</b>	107,9	11,9	108,9	9,1	0,22

**Tab. 4: Gruppenmittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der erzielten Normwerte auf den verwendeten psychologischen Skalen für hoch und niedrig belastete Probanden.**

## 5.2 Experimentelles Design

Ziel der von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigten experimentellen Untersuchung war es, die neurobiologischen Auswirkungen beruflicher Gratifikationskrisen auf zentralnervöse Belohnungsprozesse mittels einer funktionellen kernspintomographischen Untersuchung zu erfassen. Zur Umsetzung dieses Ziels wurde versucht, die besonderen Kennzeichen fehlender Reziprozität experimentalpsychologisch zu realisieren. Hierbei galt es, eine Leistungssituation zu schaffen, in der ein hoher Anreiz bei den Probanden dazu bestand, gute Leistungen zu erbringen. Weiterhin sollten die Probanden für ihre Leistungen in Abhängigkeit von der jeweiligen experimentellen Bedingung entweder angemessen belohnt werden oder nicht.

Die experimentelle Leistungsanforderung bestand im wiederholten Lösen einfacher bis mittelschwerer Rechenaufgaben. Innerhalb von 20 Sekunden sollten die Probanden so viele Rechenaufgaben wie möglich richtig bearbeiten. Dieses verwendete self-paced Design garantierte, den individuellen Rechenfertigkeiten gerecht zu werden, da das Rechentempo von den Probanden selbst bestimmt werden konnte. Um die Probanden weder zu unter- noch zu überfordern, wurden zuvor Rechenaufgaben unterschiedlicher Schwierigkeitsgrade erstellt.

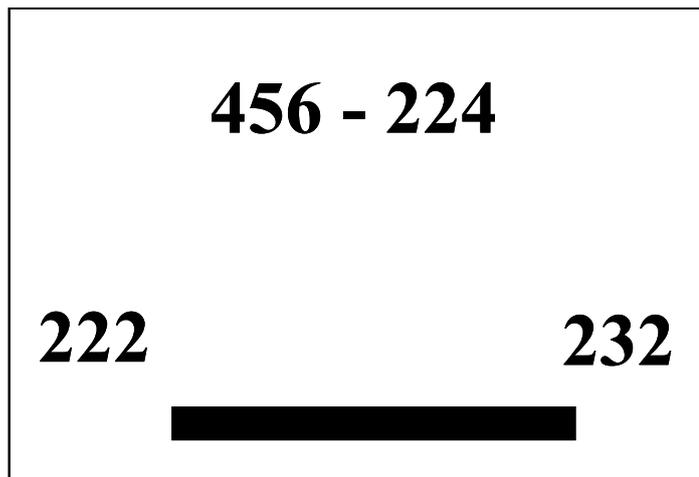
Zunächst wurden Kategorien von Rechenaufgaben definiert und Rechenaufgaben nach diesen Vorgaben verfasst. Tabelle 5 zeigt die erstellten Aufgabenkategorien mit dazugehörigen Beispielaufgaben. In einer Voruntersuchung wurde der Schwierigkeitsgrad der jeweiligen Aufgabenkategorien ermittelt. Hierzu wurden Probanden instruiert, an

einem PC wiederholt innerhalb von 20 Sekunden möglichst viele Rechenaufgaben richtig zu bearbeiten.

<b>Kategorie</b>	<b>Definition</b>	<b>Beispiel</b>
<b>1a</b>	Addition dreistelliger Zahlen ohne Hunderterüberschreitung	$315 + 137$
<b>1b</b>	Subtraktion dreistelliger Zahlen ohne Hunderterüberschreitung	$446 - 217$
<b>2a</b>	Addition zweistelliger Zahlen ohne Hunderterüberschreitung	$47 + 24$
<b>2b</b>	Subtraktion zweistelliger Zahlen ohne Hunderterüberschreitung	$85 - 36$
<b>3a</b>	Multiplikation einer zweistelligen mit einer einstelligen Zahl, Produkt $< 100$ .	$23 \times 4$
<b>3b</b>	Division einer zweistelligen Zahl durch eine einstellige, Quotient $< 100$ .	$65 : 5$
<b>4a</b>	Multiplikation einer zweistelligen mit einer einstelligen Zahl, Produkt $> 100$ und $< 200$ .	$21 \times 8$
<b>4b</b>	Division einer dreistelligen Zahl durch eine einstellige, Dividend $> 100$ und $< 200$	$128 : 4$

**Abb. 5: Kategorien der erstellten Rechenaufgaben.**

Die auf dem PC zu lösenden Rechenaufgaben erschienen jeweils in der oberen Bildschirmmitte. Zeitgleich mussten die Probanden zwischen zwei am unteren Bildrand links und rechts abgebildeten Lösungsmöglichkeiten per Tastendruck entscheiden (Abb. 6). Sobald eine Aufgabe bearbeitet worden war, wurde die nächste Aufgabe präsentiert. Insgesamt konnten innerhalb von 20 Sekunden maximal 8 Aufgaben bearbeitet werden. Die in einem Durchgang zu bearbeitenden Rechenaufgaben waren für alle Probanden gleich und bestanden aus einer zufälligen Anordnung von Aufgaben der zuvor definierten Kategorien. Die Voruntersuchung umfasste 30 Durchgänge á 20 Sekunden Bearbeitungszeit. Zwischen den Rechenblöcken war eine kurze Erholungsphase eingebaut, in der ein Fadenkreuz in der Bildmitte zu sehen war.



**Abb. 6: Präsentation der Rechenaufgaben im Vorversuch.**

Die Stichprobe des Vorversuchs umfasste 16 männliche und 18 weibliche Angestellte der Rheinischen Kliniken Düsseldorf im Alter zwischen 14 und 56 Jahren ( $M=32,5$ ,  $SD=9,4$ ). Durchschnittlich wurden von den Probanden in jedem Durchgang 4,4 ( $SD=1,4$ ) Aufgaben bearbeitet, 89% davon richtig gelöst. Die weitere Datenanalyse ergab, dass Aufgaben der Kategorien zwei und drei durchschnittlich schneller und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit richtig bearbeitet wurden als Aufgaben der Kategorien eins und vier (Tabelle 6). Ein ermittelter Schwierigkeitsindex (PRZ) fasst beide Aspekte zusammen, wobei ein hoher Wert auf eine erhöhte Aufgabenschwierigkeit hinweist.

Aufgrund der im Vorversuch gewonnenen Erkenntnisse wurde folgende Leistungssituation für die fMRT Untersuchung festgelegt. Wie im Vorversuch bekamen die Probanden die Anweisung, so viele Aufgaben wie möglich innerhalb von 20 Sekunden zu lösen. Die erstellten Aufgaben und die zwei Lösungsalternativen wurden dem Vorversuch entsprechend präsentiert (vgl. Abb. 6). Zusätzlich erschien am unteren Bildrand ein Zeitbalken, der die 20 Sekunden Bearbeitungszeit symbolisierte.

Um zu erreichen, dass während der fMRT Untersuchung möglichst viele Aufgaben innerhalb der 20 Sekunden von den Probanden bearbeitet werden konnten, wurde bestimmt, dass die ersten zwei Aufgaben eines Rechendurchgangs immer aus den Kategorien zwei bzw. drei stammen sollten, da diese insgesamt einen geringeren Schwierigkeitsindex aufwiesen.

Kategorie	N <sup>a</sup>	P	RZ	PRZ <sup>b</sup>
1a	7	0,96	5,06	15
1b	11	0,95	5,02	15
2a	15	0,98	3,34	9
2b	8	0,96	3,98	12
3a	14	0,96	3,09	9
3b	11	0,98	3,71	11
4a	7	0,95	4,67	14
4b	6	0,82	5,59	23

**Tab. 6: Durchschnittliche Lösungswahrscheinlichkeit (P), Reaktionszeit (RZ) und ermittelter Schwierigkeitsindex (PRZ) der im Vorversuch getesteten Rechenaufgaben.**

**N: Anzahl der von mindestens 30 Personen bearbeiteten Aufgaben einer Kategorie; <sup>b</sup>: Der PRZ wurde nach folgender Formel ermittelt:  $PRZ = (1 - ((1 - RZ/20) + P)/2) \times 100$**

Außerdem wurden zusätzliche Aufgaben der erarbeiteten Kategorien erstellt. Es hatte sich in der Voruntersuchung gezeigt, dass einige Probanden innerhalb der 20 Sekunden alle 8 Aufgaben bearbeitet hatten. Für den Fall, dass in der kernspintomographischen Hauptuntersuchung ein Proband alle 8 Aufgaben bearbeitete, standen weitere Aufgaben dieses Aufgabenpools zur Verfügung. Dieses Vorgehen stellte eine Berücksichtigung individueller Rechenleistungen sicher, indem eine Überforderung von Personen mit niedrigeren Rechenfertigkeiten bzw. eine Unterforderung starker Personen vermieden wurde.

Vor Experimentbeginn wurde den Probanden mitgeteilt, dass sie je nach erbrachten Rechenleistungen einen bestimmten Geldbetrag in Euro verdienen könnten. Um ihre Leistungen angemessen beurteilen zu können, erfolge ein Leistungsabgleich mit einer Vergleichsgruppe. Es wurde erklärt, dass man das Experiment bereits mehrfach durchgeführt habe und Personengruppen mit unterschiedlichen Rechenfertigkeiten ermittelt worden seien. Jeder Proband würde daher einer Gruppe mit vergleichbaren rechnerischen Fertigkeiten zugewiesen. Voraussetzung hierfür sei, dass die Probanden vor der Untersuchung einen kurzen Rechentest (Subtest Rechnen des WIT; vgl. Kapitel 5.1) bearbeiteten. Auf der Grundlage dieses Ergebnisses erfolge dann die Zuordnung zu

einer bestimmten Gruppe. Neben einer Erhöhung der Glaubwürdigkeit der Untersuchung sollte anhand dieses Rechentests die Vergleichbarkeit der Experimentalgruppen hinsichtlich ihrer Rechenfertigkeiten eingeschätzt werden. In Wirklichkeit handelte es sich jedoch bei der Vergleichsgruppe um eine fiktive Gruppe, deren Leistungen experimentell computergesteuert bestimmt wurden.

Die Leistungsbewertung während der fMRT Untersuchung wurde wie folgt realisiert: Jeweils nach Ablauf der 20 Sekunden Rechenzeit erhielten die Probanden eine Rückmeldung (vgl. Abb. 7). Sie wurden darüber informiert, wie viele Aufgaben sie richtig und wie viele Aufgaben sie falsch gelöst hatten. Die Subtraktion der falschen Antworten von den richtigen ergab den Betrag. Neben den individuellen Leistungen des Probanden waren die Leistungen der fiktiven Vergleichsgruppe aufgelistet. Grundlage für die Leistungsbewertung bildete der Betrag. Das am unteren Bildschirmrand angeführte aktuelle Guthaben des Probanden in Euro erhöhte sich um fünf Euro, wenn der Betrag des Probanden gleich oder höher war als der der Vergleichsgruppe (Erhalt einer Belohnung; BL). Es wurden fünf Euro abgezogen, wenn die Leistungen schlechter waren (Belohnungsenttäuschung; BLE).

	<b>Ich</b>	<b>Gruppe</b>
<b>Richtig</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>Falsch</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Betrag</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

<b>35€</b>	<b>40€</b>	<b>45€</b>	<b>50€</b>
------------	------------	------------	------------

**Abb. 7: Beispiel für ein positives Feedback.**

Die Leistungen der fiktiven Vergleichsgruppe wurden experimentell systematisch mit Hilfe der für die Untersuchung verwendeten Software Presentation (Neurobehavioral Systems Inc., San Francisco California, USA) variiert. Dieses Programm errechnete in Abhängigkeit von der jeweiligen experimentellen Bedingung (BL oder BLE) und der

vom Probanden erbrachten Leistung einen Betrag und die dazugehörige Anzahl richtiger bzw. falscher Antworten.

Auf der Basis eines kernspintomographischen Box-Car Designs (vgl. Kapitel 3.1; Abb. 8, 9) umfasste die fMRT Untersuchung 2 Runs bzw. Durchgänge mit jeweils 15 Trials (Aktivierungsphasen). Jeder Trial startete mit der 20 Sekunden dauernden Bearbeitung von Rechenaufgaben. Darauf folgte für 12 Sekunden das Feedback. Zwischen jedem Trial und am Anfang eines Runs war eine Baselinephase von 16 Sekunden eingebaut. Diese bestand aus der Präsentation eines Fadenkreuzes in der Bildschirmmitte.

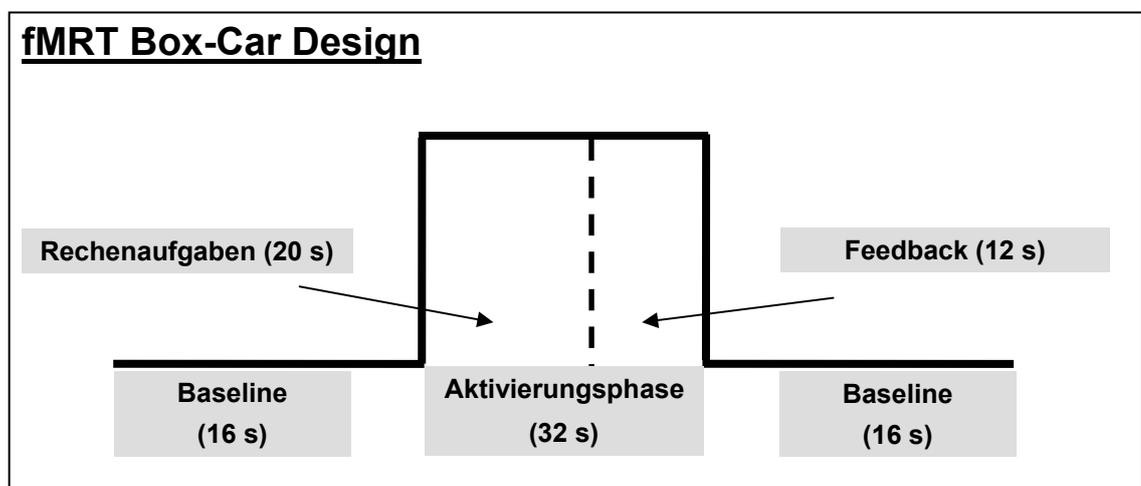


Abb. 8: Box-Car Design der fMRT Untersuchung.

Die zeitliche Festlegung der einzelnen Phasen erfolgte im Hinblick auf eine Optimierung der fMRT Daten. Hierzu war es notwendig, die Aktivierungsphase möglichst kurz zu halten und ein entsprechendes Verhältnis zur Baselinephase zu berücksichtigen (Aguirre & D'Esposito, 2000).

Der erste Run bestand hauptsächlich aus BL (73%), wohingegen der zweite Run geprägt war von BLE (80%; Abb. 9). Die Rechenanforderungen waren in beiden Runs vergleichbar. Zwischen den Runs erfolgte eine 10-minütige Erholungsphase, in der ausschließlich anatomische Messungen durchgeführt wurden und die Probanden sich mit geschlossenen Augen etwas erholen konnten. Hierdurch sollte vermieden werden, dass sich die Leistungen der Teilnehmer in den zwei Durchgängen aufgrund von Ermüdungen unterschieden.

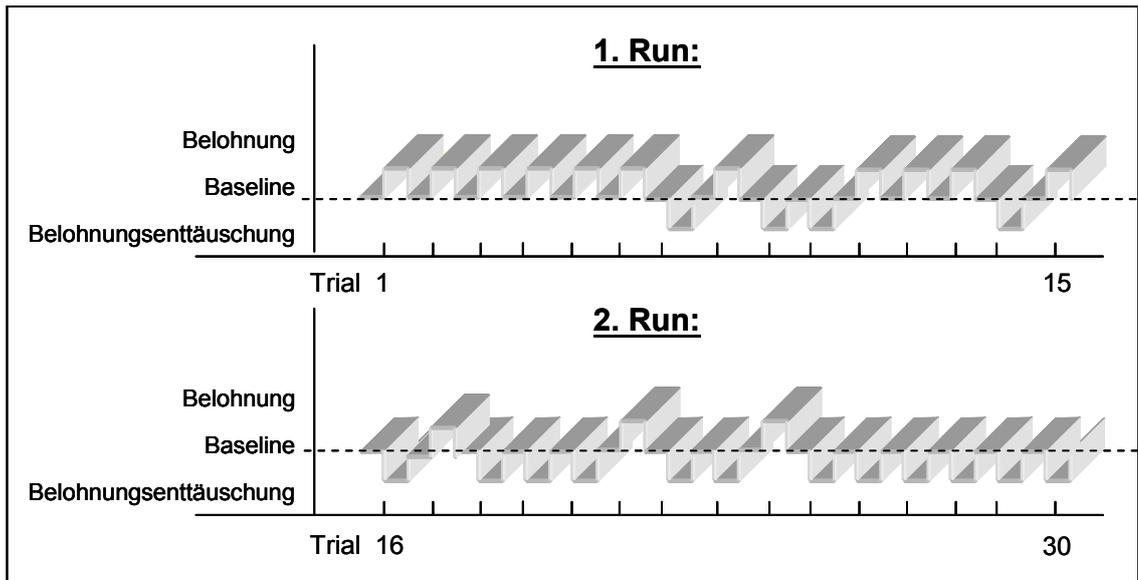


Abb. 9: Experimentell festgelegte Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen.

Die Probanden begannen das Experiment mit einem Guthaben von 35€. In den ersten Durchgängen wurden die Probanden für ihre erbrachten Vorleistungen (Bearbeitung der Rechenaufgaben) belohnt, indem sie eine angemessene monetäre Belohnung erhielten. Dadurch stieg das Guthaben auf 70€ an (Abb. 10).

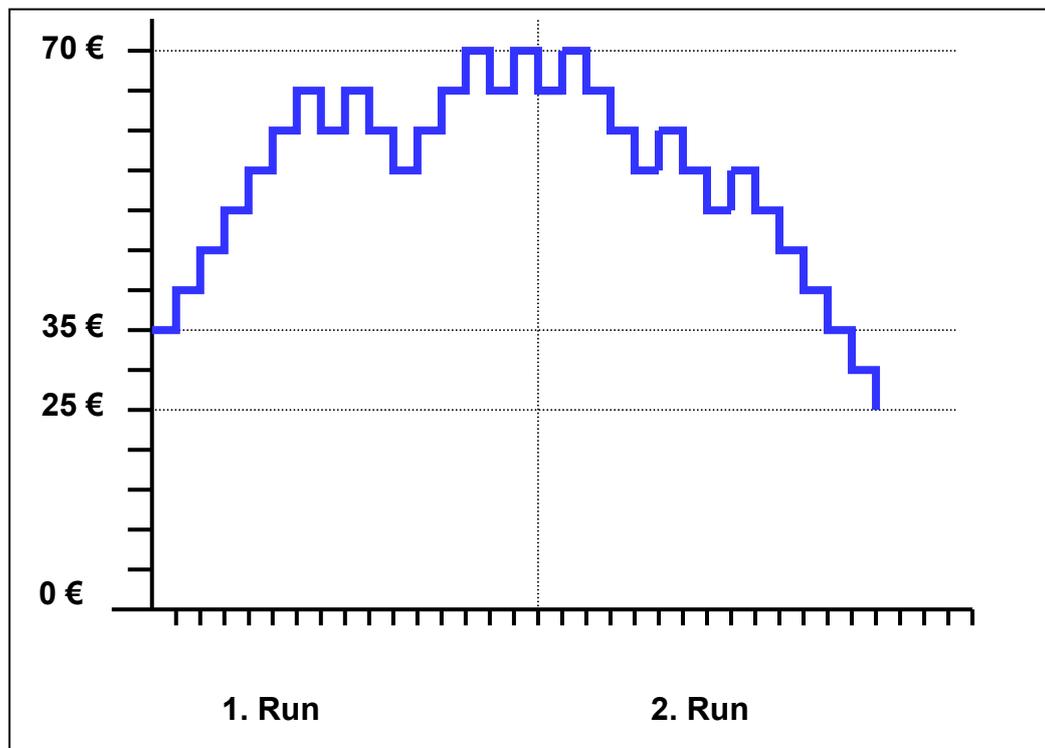


Abb. 10: Verlauf des monetären Guthabens während der Untersuchung.

Im weiteren Verlauf des Experimentes wurden die Leistungen jedoch zunehmend nicht belohnt, indem die Leistungen der Vergleichsgruppe höher ausfielen als die des Probanden. In diesem Fall wurden den Probanden fünf Euro abgezogen. Am Ende des Experimentes folgte eine Phase von 6 Durchgängen, in denen es ausschließlich zu einem Abzug von 5 Euro kam. Da der zweite Durchgang hauptsächlich aus BLE bestand, fiel das Guthaben am Ende des Experimentes auf 25€. Anzumerken ist, dass in einem zusätzlichen Trial die Belohnungsbedingung nach Zufall variiert wurde. Dadurch beendeten nicht alle Probanden mit exakt dem gleichen Betrag das Experiment. Dies sollte für den Fall, dass sich Probanden über das Experiment austauschten, die Durchschaubarkeit des experimentellen Designs erschweren. Die fMRT Daten dieses letzten Durchgangs wurden in der Auswertung jedoch nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der emotionalen Stimmungslage vor und nach der kernspintomographischen Untersuchung wurden die Positive and Negative Affect Schedule (PANAS; Watson et al., 1988) und die Emotional Self-Rating (ESR; Schneider et al., 1994) den Probanden jeweils vor und nach der fMRT Untersuchung vorgelegt. Die PANAS stellt ein globales Selbsteinschätzungsverfahren zur Erfassung der Affektivität hinsichtlich der Dimensionen „Positiver Affekt“ und „Negativer Affekt“ dar. Sie umfasst jeweils 10 Items, die anhand einer fünfstufigen Skala beantwortet werden müssen. Das Verfahren hat sich vor allem in der Emotions- und Stressforschung bewährt (Krohne et al., 1996). Auch die ESR stellt eine Selbsteinschätzungsskala dar. Hier müssen die Probanden mittels einer fünfstufigen unipolaren Skala angeben, wie freudig, traurig, überrascht, verärgert und angeekelt sie sich fühlen.

### **5.3 Versuchsablauf**

Die fMRT Untersuchungen fanden im Dezember 2003 im Institut für Medizin (IME) des Forschungszentrums Jülich statt.

Nach der Begrüßung mussten zunächst Aufklärungsbögen und Einverständniserklärungen für die kernspintomographische Untersuchung ausgefüllt werden. Die Probanden wurden ausdrücklich darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig sei und sie jederzeit die Untersuchung ohne persönliche Nachteile abbrechen könnten. Weiterhin wurde anhand eines innerhalb der Arbeitsgruppe um F.

Schneider entwickelten Fragebogens (vgl. Kapitel 5.1) nochmals überprüft, ob aktuell medizinische Kontraindikationen für eine fMRT Untersuchung vorlagen.

Im Anschluss erhielten die Probanden standardisierte Instruktionen für die fMRT Untersuchung. Hierzu standen dem Versuchsleiter schriftliche Anweisungen zur Verfügung. Diese wurden den Probanden vorgelesen. Nachfragen wurden in strenger Anlehnung an die vorgegebenen Instruktionen beantwortet. In den Instruktionen wurden die Probanden über die Bearbeitung der Rechenaufgaben, das jeweils im Anschluss folgende Feedback und die Baselinephase anhand von Beispielen informiert. Außerdem wurden sie darüber aufgeklärt, dass das Experiment zwei Durchgänge umfasse, welche durch eine kurze Erholungspause voneinander getrennt seien. Anschließend wurde den Probanden - wie unter 5.2 beschrieben - gesagt, dass sie einen kurzen Rechentest bearbeiten müssten, anhand dessen ihre Rechenfertigkeiten beurteilt würden, damit eine adäquate Zuweisung zu einer Vergleichsgruppe möglich sei. Nach der Bearbeitung des Rechentests füllten die Probanden den WIT zur Beurteilung des allgemeinen Intelligenzniveaus und die Fragebögen PANAS und ESR zur Einschätzung der augenblicklichen emotionalen Stimmungslage aus.

Bevor die Probanden anschließend den Versuchsraum betraten, wurden sie gebeten, alle metallischen Teile an Körper und Kleidung (wie z.B. Schmuck, Uhr, Brieftasche etc.) abzulegen und gegebenenfalls in den dafür vorgesehenen Schließfächern zu deponieren. Im Untersuchungsraum legten die Probanden einen Hörschutz und einen Kopfhörer an, über den eine Kommunikation mit der medizinisch technischen Assistentin bzw. dem Versuchsleiter gewährleistet wurde. Da während einer laufenden Messung aufgrund der Lautstärke des Kernspintomographen eine Kommunikation zwischen Proband und Versuchsleiter unmöglich war, befand sich für den Notfall ein Ballon in Griffnähe des Probanden, welcher bei Druck den Versuchsleiter sofort informierte und die Messung unverzüglich stoppte.

Nachdem der Proband sich auf den Tisch des Kernspintomographen gelegt hatte, wurden die für das Experiment notwendigen Apparaturen befestigt. Hierzu gehörte eine im Schulterbereich befestigte Leinwand, auf die die Rechenaufgaben und das Feedback projiziert wurden. Die Leinwand konnte der Proband über einen an der Kopfspule montierten und individuell einstellbaren Spiegel sehen. In die rechte und linke Hand erhielt der Proband Reaktionsgeräte (Lumi Touch®), über die per Tastendruck die richtige Lösung der Rechenaufgaben ausgewählt werden konnte. Nach Ablauf des Experimentes wurden die Probanden noch im Kernspintomographen vom Versuchs-

leiter zu ihrem aktuellen Befinden mittels der PANAS und des ESR befragt. Zum Schluss erhielten die Probanden den von ihnen erarbeiteten Betrag in Euro plus eine zusätzliche Aufwandsentschädigung ausbezahlt.

## **5.4 Spezifizierung der verwendeten fMRT Sequenzen**

Die anatomischen und funktionellen Datensätze wurden mittels eines Siemens Magnetom 1,5 T-Tomographen erhoben.

Folgende Parameter galten für die 3D-Sequenz: Matrix = 256 x 256 x 128, sagittal, TE = 4,4 ms,  $\alpha = 15^\circ$ , FoV = 230 mm, Pixelgröße = 1,15 x 0,9 mm, Messdauer 5 min 53 s. Die Positionierung der Schichten erfolgte parallel zu der Verbindung von anteriorer und posteriorer Kommissur (AC-PC-Linie). Die unterste Schicht lag dabei so tief, dass subkortikale Strukturen mit Sicherheit erfasst wurden.

Für die funktionellen Aufnahmen wurden EPI-Messungen durchgeführt. Es galten folgende Parameter: Matrix = 64 x 64, TE = 60 ms,  $\alpha = 90^\circ$ , 32 Schichten, Schichtdicke = 3 mm, Voxelgröße = 3,125 x 3,123 x 3 mm<sup>3</sup>, TR = 3,2 s. Die Gesamtzahl der Aufnahmen pro Proband und Durchgang betrug 230.

## **5.5 Datenanalyse**

Die Analyse der subjektiven Daten und der Verhaltensdaten erfolgte mit Unterstützung von SPSS (Statistical Product and Service Solutions). Die fMRT Datenanalyse wurde mit der Software SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) durchgeführt. SPM2 stellt ein Programm zur Datenaufbereitung und statistischen Analyse funktioneller Daten dar.

### *5.5.1 Subjektive Daten*

Die Daten der durch die PANAS und die ESR ermittelten Angaben wurden mit Hilfe von Varianzanalysen untersucht. Es wurden für die Subskalen der PANAS bzw. der

ESR getrennt zweifaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) mit den Faktoren Messzeitpunkt (vor der fMRT Untersuchung: prä bzw. nach der fMRT Untersuchung: post) und Gruppe (HB, NB) als Intersubjektfaktor durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% gesetzt.

### *5.5.2 Verhaltensdaten*

Die Rechenleistungen während der kernspintomographischen Untersuchung wurden auf Gruppenunterschiede hin untersucht. Außerdem wurde ermittelt, ob sich Unterschiede in den Leistungen in Abhängigkeit vom vorausgegangenen Feedback finden ließen. Hierzu wurden zweifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung (Gruppe, Feedback) bezogen auf die insgesamt bearbeiteten Rechenaufgaben, die richtig bearbeiteten Rechenaufgaben und die falsch bearbeiteten Rechenaufgaben erstellt. Auch hier wurde als Signifikanzniveau ein  $\alpha$  von 5 % gewählt.

### *5.5.3 Funktionelle Daten*

Die ersten fünf Bilder jedes Durchgangs wurden bei der Datenanalyse nicht berücksichtigt und automatisch verworfen.

Im ersten Schritt der Datenanalyse wurden die funktionellen Bilder bezogen auf das erste Bild realigned. Mit Hilfe des Realignments können die Daten hinsichtlich möglicher Bewegungen korrigiert werden. Probanden, die sich während der Messungen mehr als 3 mm in eine der drei Raumrichtungen bewegt hatten wurden ausgeschlossen. Dies betraf zwei NB und einen HB, so dass letztendlich in die Datenanalyse 16 HB und 13 NB einbezogen wurden. Im weiteren Verlauf wurden die Datensätze normalisiert (Filter = 2 x 2 x 2 mm). Mit Hilfe dieses Verfahrens werden die Daten des funktionellen Mittelwertbildes an ein normiertes Gehirn (Template) angepasst. Dies gewährleistet eine Vergleichbarkeit der individuellen Bilder. Den nächsten Schritt stellte das Smoothing dar, welches eine räumliche Glättung aller normalisierten Bilder mit einem 10 mm Gauss'schen Filter umfasste.

Die nachfolgende statistische Auswertung der Daten ließ sich in zwei Ebenen aufteilen. Die erste Ebene bildete die Datenauswertung getrennt für die einzelnen Versuchs-

personen ab. Auf der zweiten Ebene erfolgte dann die Berechnung von Gruppenstatistiken auf der Basis der Einzelbeobachtungen.

Die Analyse auf der ersten Ebene umfasste die Regression des Signalverlaufs mit der auf der Grundlage des Designs modellierten Stimulusfunktion. Bei der modellierten Stimulusfunktion handelte es sich um ein verzögertes Box-Car Design, das mit der hämodynamischen Antwortfunktion gefaltet worden war. Als Prädiktoren wurden dem Design entsprechend die Bearbeitung der Rechenaufgaben, BL und BLE bestimmt, wobei für die zwei Durchgänge jeweils eigene Prädiktoren erstellt wurden. Eine Unterscheidung zwischen den beiden Durchgängen wurde getroffen, da der erste Durchgang fast ausschließlich (80%) BL umfasste und der zweite Durchgang überwiegend (73%) BLE enthielt. Es wurde erwartet, dass die durch BL induzierten Aktivierungen im ersten Durchgang am stärksten waren, wohingegen BLE im zweiten Durchgang die stärksten Aktivierungen hervorriefen. Auf der Basis der Modellspezifikation wurden für jeden Prädiktor Parameter geschätzt (engl.= Parameter estimates). Pro Person wurden dementsprechend 6 Parameter errechnet.

Auf der zweiten Ebene der Analyse wurden diese Parameter estimates für die Berechnung von Kontrasten verwendet. Da das Ziel der Untersuchung war, Gruppenunterschiede zwischen HB und NB bezogen auf neuronale Aktivierungen während des Erlebens von BL und BLE zu untersuchen, wurden diese Bedingungen (BL bzw. BLE) innerhalb der Gruppen und zwischen den Gruppen (HB bzw. NB) gegeneinander kontrastiert. Dementsprechend wurden auf der zweiten Ebene der Datenanalyse zwei Kontraste definiert und wie folgt berechnet:

- (1) (HB\_BLE vs. HB\_BL) vs. (NB\_BLE vs. NB\_BL) im Folgenden als „HB vs. NB (BLE)“ bezeichnet.
- (2) (NB\_BL vs. NB\_BLE) vs. (HB\_BL vs. HB\_BLE) im Folgenden als „NB vs. HB (BL)“ bezeichnet.

Die Berechnung der geschilderten Kontraste gewährleistete die Detektion von Gruppendifferenzen bezogen auf Aktivierungsunterschiede im Erleben von BL und BLE. Anzumerken ist an dieser Stelle, dass im Sinne einer Effektmaximierung nur die Belohnungsbedingungen aus dem ersten Durchgang und die Belohnungsenttäuschungen aus dem zweiten Durchgang berücksichtigt wurden.

Für die statistische Analyse der definierten Kontraste wurden zweifaktorielle Varianzanalysen mit einer Signifikanzschwelle von  $p=0,001$  durchgeführt, wobei aktivierte Cluster unter einer Größe von 20 Voxeln unberücksichtigt blieben (extent threshold = 20).

Da die definierten Kontraste im engeren Sinne zweifache Kontrastbildungen beinhalteten (BL vs. BLE und HB vs. NB), mussten die Aktivierungsverläufe separat für die HB und die NB näher betrachtet werden. Hierzu werden im Ergebnisteil Parameter Estimate Plots wiedergegeben, die bezogen auf den jeweiligen Kontrast die Aktivierungsänderungen getrennt für die HB und die NB darstellen.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Subjektive Daten

#### 6.1.1 PANAS

Die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) für die Positiv- und die Negativskala der PANAS vor und nach der Untersuchung sind für die einzelnen Gruppen getrennt der Tabelle 7 zu entnehmen.

	Hoch Belastete (n=16)		Niedrig Belastete (n=13)	
	M	SD	M	SD
PANAS positiv				
Prä	29,13	6,28	28,54	5,75
Post	29,19	6,22	26,62.2	5,42
PANAS negativ				
Prä	16,12	5,10	14,31	3,04
Post	16,81	6,68	12,15	2,04

**Tabelle 6: Gruppenmittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) in der Positiv- und Negativskala der PANAS getrennt nach Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt (prä/post).**

Zweifaktorielle Varianzanalysen (Gruppe, Messzeitpunkt) mit Messwiederholung auf dem Faktor Messzeitpunkt wurden für die gemittelten Werte der Positiv- bzw. Negativskala durchgeführt. Bezogen auf die Positivskala zeigte sich weder ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Gruppe ( $F(1,27)=0,622$ ;  $p=0,437$ ) noch für den Faktor

Messzeitpunkt ( $F(1,27)=0,906$ ;  $p=0,35$ ). Auch ein überzufälliger Interaktionseffekt konnte nicht ermittelt werden ( $F(1,27)=1,032$ ;  $p=0,319$ ).

Bei der Negativskala war der Haupteffekt Messzeitpunkt (prä/post) ebenfalls nicht signifikant ( $F(1,27)=0,796$ ;  $p=0,38$ ). Jedoch bestand ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Gruppe. Die HB waren insgesamt negativer gestimmt als die NB ( $F(1,27)=4,243$ ;  $p=0,049$ ). Der Interaktionseffekt (Gruppe x Messzeitpunkt) war statistisch nicht signifikant ( $F(1, 27)=2,989$ ;  $p=0,095$ ).

### 6.1.2 ESR

In Tabelle 7 sind die Gruppenmittelwerte der Einschätzungen für die sechs ESR-Skalen zusammengefasst. Für die einzelnen Subskalen der ESR wurden zweifaktorielle Varianzanalysen (Gruppe, Messzeitpunkt) mit Messwiederholung auf dem Faktor Messzeitpunkt durchgeführt.

ESR Emotion	Hoch Belastete (n=16)		Niedrig Belastete (n=13)		
	M	SD	M	SD	
Ärger	Prä	1,94	1,12	1,15	0,38
	Post	1,88	1,09	1,54	0,66
Ekel	Prä	1,13	0,34	1,00	0,00
	Post	1,13	0,34	1,00	0,00
Freude	Prä	2,63	1,03	2,54	0,88
	Post	2,25	1,07	2,31	1,18
Trauer	Prä	1,38	0,62	1,00	0,00
	Post	1,25	0,58	1,08	0,28
Überraschung	Prä	2,00	0,73	1,77	1,17
	Post	2,50	0,89	2,00	1,00
Furcht	Prä	1,50	0,73	1,46	0,52
	Post	1,38	0,62	1,08	0,28

**Tab. 7: Gruppenmittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der ESR-Skalen vor und nach der Untersuchung getrennt nach Gruppenzugehörigkeit.**

In der Subskala Ärger zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Gruppe. Die HB zeigten insgesamt höhere Ärger Werte als die NB ( $F(1,27)=7,32$ ,  $p=0,012$ ). Ein Haupteffekt Messzeitpunkt konnte dagegen nicht belegt werden ( $F(1,27) = 0,372$ ;  $p=0,547$ ). Es fand sich des Weiteren kein Interaktionseffekt zwischen den Faktoren ( $F(1,27) = 0,717$ ;  $p=0,405$ ).

Bei der Subskala Furcht konnte ein signifikanter Haupteffekt Messzeitpunkt bestimmt werden. Es zeigte sich, dass über beide Gruppen hinweg die Einschätzung der subjektiv empfundenen Furcht vor dem Experiment höher war als nach dem Experiment ( $F(1,27)=0,40$ ;  $p=0,04$ ). Der Haupteffekt Gruppe ( $F(1,27)=0,878$ ;  $p=0,357$ ) und der Interaktionseffekt waren nicht signifikant ( $F(1,27)=1,206$ ;  $p=0,282$ ). Bei den weiterhin durchgeführten Varianzanalysen für die Subskalen Ekel ( $p=1,00$ ), Freude ( $p=0,11$ ), Trauer ( $p=0,798$ ) und Überraschung ( $p=0,058$ ) konnten keine signifikanten Haupteffekte bezogen auf den Faktor Messzeitpunkt nachgewiesen werden. Auch der Haupteffekt Gruppe und der Interaktionseffekt waren in keiner der Skalen statistisch signifikant.

## 6.2 Verhaltensdaten

Die mittlere Anzahl der bearbeiteten Rechenaufgaben während der 20 Sekunden Bearbeitungszeit für die zwei Experimentalgruppen sind in Abbildung 11 und Tabelle 8 dargestellt. Abbildung 11 gibt die mittlere Anzahl der insgesamt bearbeiteten Rechenaufgaben und die Mittelwerte der richtig bzw. falsch gelösten Aufgaben für beide Gruppen getrennt wieder. In Tabelle 8 ist zusätzlich eine Unterteilung hinsichtlich des vorangegangenen Feedbacks (BL/BLE) gemacht.

Jeweils zweifaktorielle Varianzanalysen (Gruppe, Feedback) mit Messwiederholung auf dem Faktor Feedback wurden für die Gesamtanzahl der bearbeiteten Aufgaben, für die richtig bearbeiteten Aufgaben und für die falsch bearbeiteten Aufgaben durchgeführt. Diese ergaben hinsichtlich des Haupteffekts Feedback keinen signifikanten Effekt bezogen auf die Gesamtanzahl der Rechenaufgaben ( $F(1,27)=0,353$ ;  $p=0,558$ ) und die Anzahl der richtig gelösten Aufgaben ( $F(1,27)=2,06$ ;  $p=0,163$ ). Nur bezogen auf die falsch bearbeiteten Aufgaben erwies sich der Haupteffekt Feedback als signifikant ( $F(1,27)=7,108$ ;  $p=0,013$ ). Es zeigte sich, dass nach BLE weniger Aufgaben falsch bearbeitet wurden, als nach einer BL. Der Haupteffekt Gruppe war weder in Bezug auf die

Gesamtanzahl der bearbeiteten Aufgaben ( $p=0,663$ ), die Anzahl der richtigen Lösungen ( $p=0,73$ ) noch hinsichtlich der falschen Lösungen ( $p=0,728$ ) signifikant. Auch der Interaktionseffekt erreichte bezogen auf alle bearbeiteten Rechenaufgaben ( $p=0,618$ ), auf alle richtigen Lösungen ( $p=0,523$ ) und auf alle falschen Lösungen ( $p=0,145$ ) keine statistische Signifikanz.

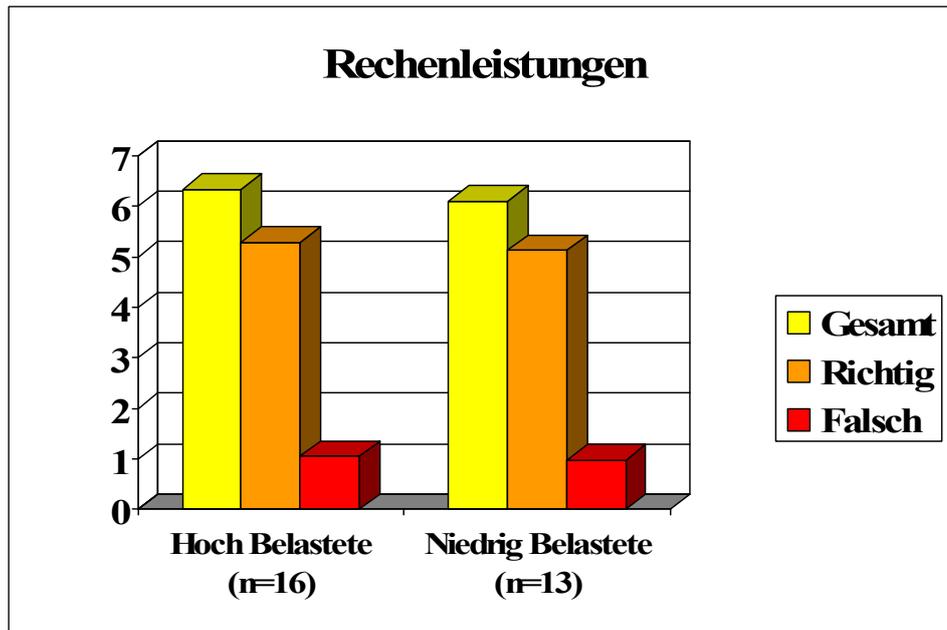


Abb. 11: Mittlere Rechenleistungen innerhalb der 20 Sekunden Bearbeitungszeit der hoch und niedrig Belasteten unterteilt nach den insgesamt bearbeiteten Rechenaufgaben und den richtig bzw. falsch gelösten Aufgaben.

Feedback	Bearbeitete Rechenaufgaben pro Block			
	Hoch Belastete (n=16)		Niedrig Belastete (n=13)	
	M	SD	M	SD
Nach BL				
Gesamt	6,34	0,33	6,16	1,51
Richtig	5,25	1,26	5,02	1,29
Falsch	1,09	0,61	1,13	0,56
Nach BLE				
Gesamt	6,34	1,38	6,05	1,65
Richtig	5,32	1,3	5,22	1,43
Falsch	1,01	0,53	0,83	0,49

Tab. 8: Gruppenspezifische Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) bezogen auf die Rechenleistungen nach einer erfolgten Belohnung (BL) bzw. einer Belohnungstäuschung (BLE).

### 6.3 Funktionelle Daten

Die Analyse der fMRT Daten ergab für den Kontrast HB vs. NB (BLE) das in Tabelle 9 und Abbildung 12 dargestellte Aktivierungsmuster. Der Kontrast gibt die vermehrten Aktivierungen innerhalb der Gruppe der HB im Vergleich zur Gruppe der NB in Bezug auf das Erleben von BLE im Vergleich zum Erleben von BL wieder.

Region	Seite	X	Y	Z	n	SPM2 {T}	p
MPFC	L	-8	62	16	144	4.19	<0,001
ACC	R	16	42	16	120	3.83	<0,001
ACC	L	-8	38	16	69	3.73	<0,001
DLPFC	L	-58	20	18	73	3.76	<0,001

Tab. 9: SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2) Ergebnisse für den Kontrast HB vs. NB (BLE). Signifikanzschwelle  $p=0,001$  unkorrigiert (extent threshold: 20 Voxel). X, Y, Z sind MNI (Montreal Neurological Institute) Koordinaten des Zentrums der Aktivierung. Sie wurden konvertiert in Talairach Koordinaten (Talairach & Tournoux, 1998) zur Bestimmung der anatomischen Region.

MPFC: Medialer präfrontaler Cortex; ACC: Anteriorer cingulärer Cortex; DLPFC: Dorsolateraler präfrontaler Cortex

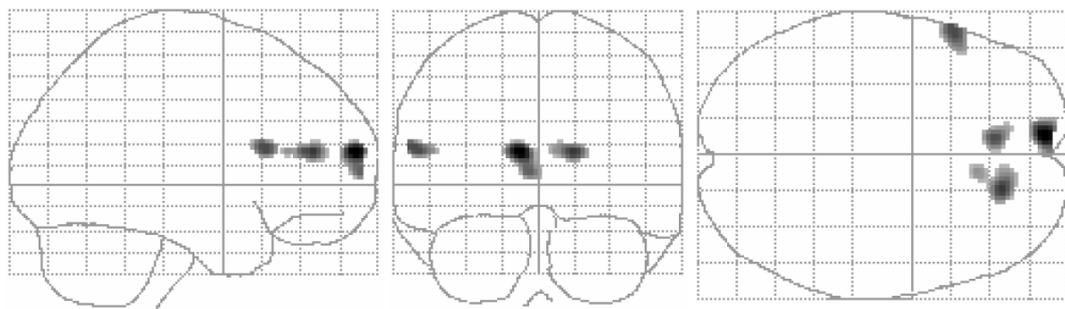
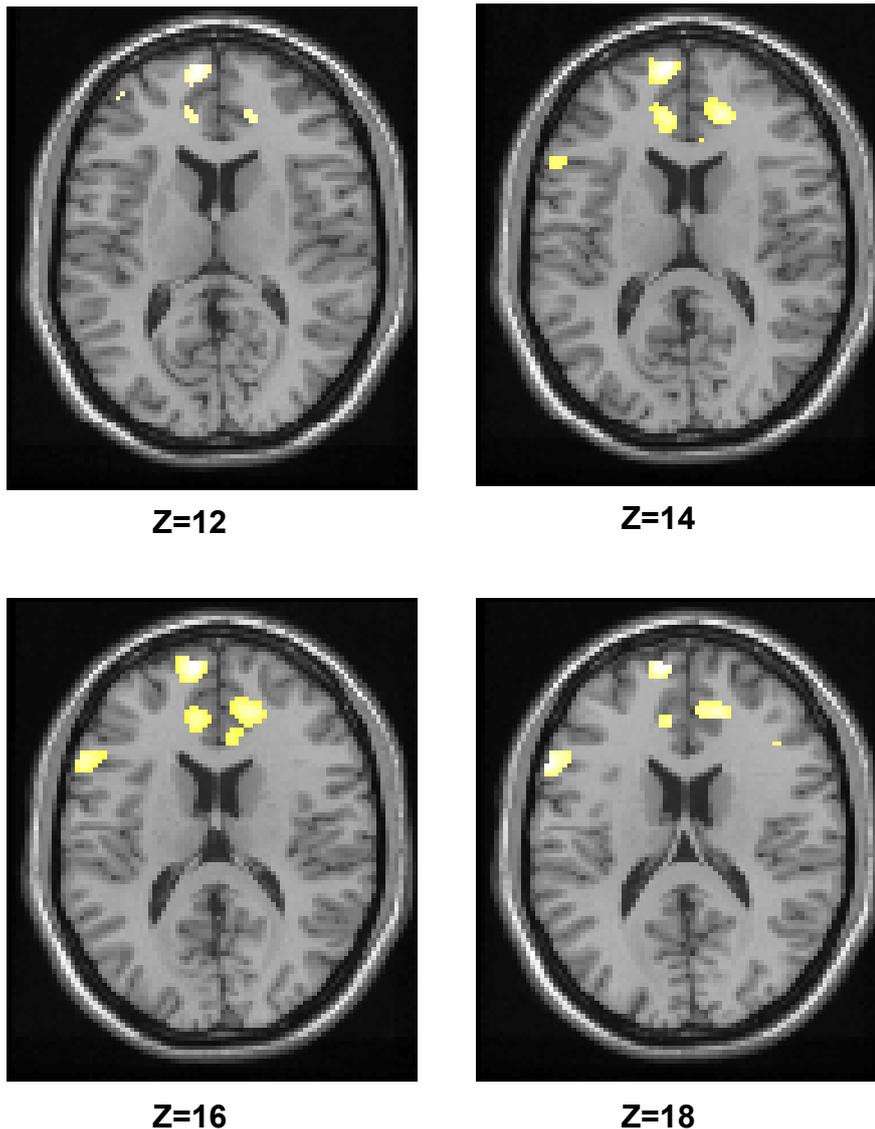


Abb. 12: SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2) Ergebnisse für den Kontrast HB vs. NB (BLE). Signifikanzschwelle  $p=0,001$  unkorrigiert (extent threshold 20 Voxel).

Auf einem Signifikanzniveau von 0,001 und einer extent threshold von 20 Voxeln ergaben sich vermehrte Aktivierungen im Bereich des linken medialen präfrontalen Cortex (MPFC), beidseitig im ACC und im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC; Abb. 13).



**Abb. 13:** Auf einem Signifikanzniveau von  $p=0,001$  (unkorrigiert; extent threshold 20 Voxel) zeigen die Abbildungen für den Kontrast HB vs. NB (BLE) Aktivierungen im medialen präfrontalen Cortex, im anterioren cingulären Cortex und im dorsolateralen präfrontalen Cortex. Die Z-Werte (12, 14, 16, 18) bilden MNI (Montreal Neurological Institute) Koordinaten ab.

Um den Interaktionseffekt der Faktoren Gruppe und Belohnungsbedingung weiter aufzuklären, sind in Abbildung 14 die Parameter Estimates des berechneten Kontrastes dargestellt.

Bezogen auf die Gruppe der NB zeigt sich während des Erlebens von BLE eine Abnahme der Aktivierungen im Vergleich zum Erleben von BL in den mithilfe der Signifikanzmessung detektierten Regionen. In der Gruppe der HB ist dieses Muster nicht zu erkennen. Im Gegenteil steigt die Aktivierung im MPFC und im ACC unter der Bedingung der BLE im Vergleich zur Bedingung der BL an. Betrachtet man den Verlauf

der Aktivierungen im DLPFC, so deuten die Parameter Estimates daraufhin, dass hier die Aktivierungen innerhalb der HB unter beiden Bedingungen gleich bleiben.

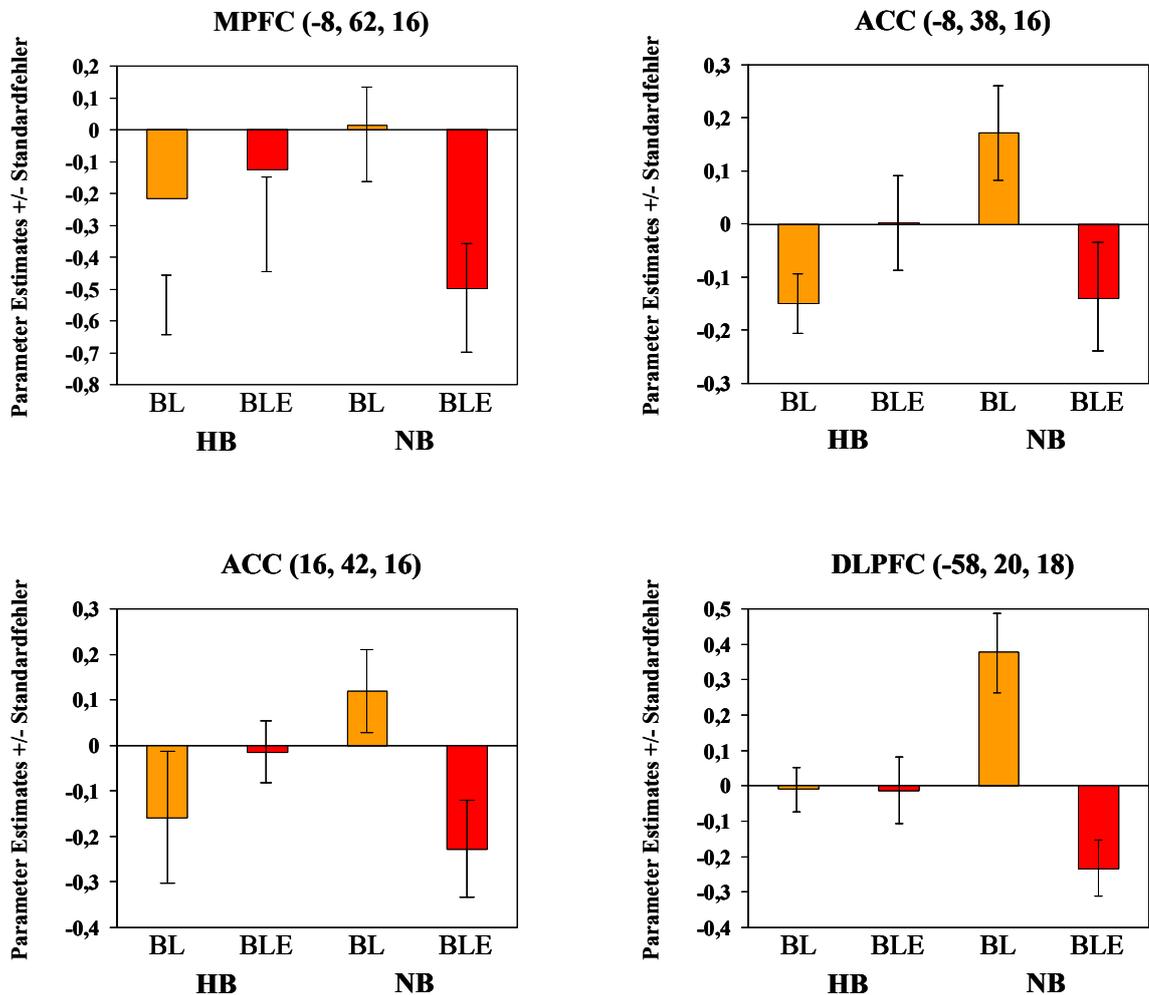


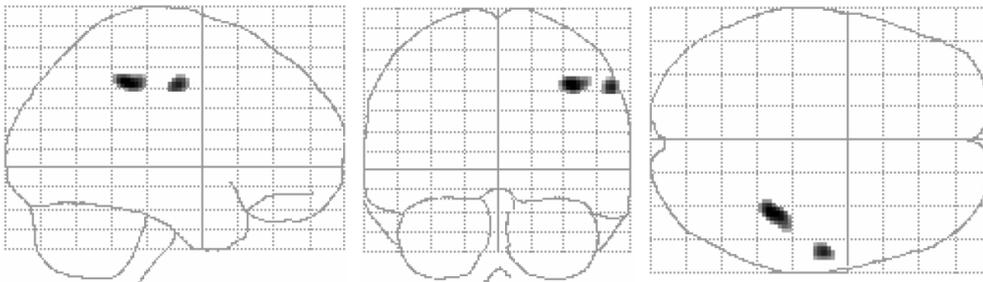
Abb. 14: Parameter Estimate Plots des Kontrastes NB vs. HB (BL) bezogen auf die mittels der ANOVA ermittelten Regionen medialer präfrontaler Cortex (MPFC), anteriorer cingulärer Cortex (ACC) und dorsolateraler präfrontaler Cortex (DLPFC).

HB: Hoch Belastete; NB: Niedrig Belastete; BL: Belohnung; BLE: Belohnungsenttäuschung.

Der zweite Kontrast NB vs. HB (BL) umfasst die vermehrten Aktivierungen innerhalb der Gruppe der NB im Vergleich zur Gruppe der HB bezogen auf die Gegenüberstellung von BL und BLE. In Tabelle 10 sind die mithilfe der ANOVA auf einem Signifikanzniveau von 0,001 und einer extent threshold von 20 Voxeln ermittelten Hirnregionen aufgelistet. Abbildung 15 gibt eine Übersicht dieser Regionen in der Glasbrain Darstellung wieder.

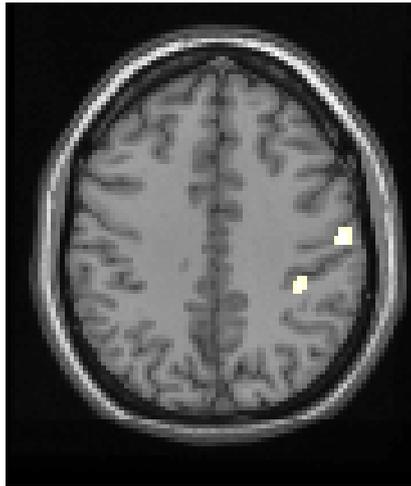
Region	Seite	Y	Z	n	SPM2 {T}	p	
Parietaler Cortex	R	38	-38	44	90	3,80	<0,001
Präzentraler Gyrus	R	58	-12	42	45	3,65	<0,001

**Tab. 10: SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2) Ergebnisse für den Kontrast NB vs. HB (BL). Signifikanzschwelle  $p=0,001$  unkorrigiert (extent threshold 20 Voxel). X, Y, Z sind MNI (Montreal Neurological Institute) Koordinaten des Zentrums der Aktivierung. Sie wurden konvertiert auf Talairach Koordinaten (Talairach & Tournoux, 1998) zur Bestimmung der anatomischen Region.**

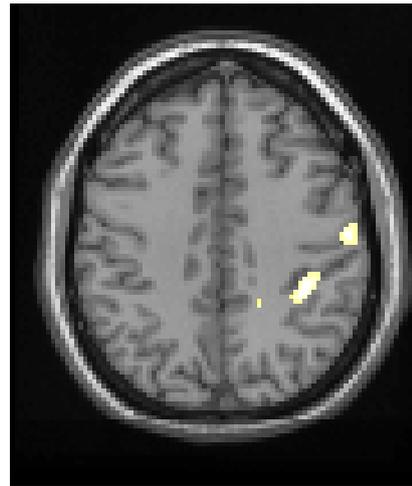


**Abb. 15: SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2) Ergebnisse für den Kontrast NB vs. HB (BL). Signifikanzschwelle  $p=0,001$  unkorrigiert (extent threshold 20 Voxel).**

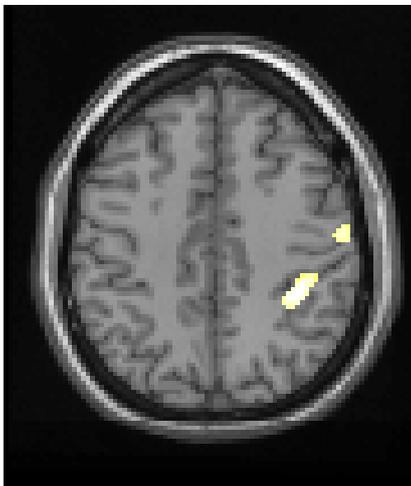
Es zeigen sich Aktivierungsunterschiede im rechtshemisphärischen parietalen Cortex und im gleichseitigen präzentralen Gyrus. In Abbildung 16 sind die erhöhten Aktivierungen in diesen Hirnregionen abgebildet. Die auch für diesen Kontrast in Abbildung 17 dargestellten Parameter Estimate Plots machen deutlich, dass innerhalb der identifizierten Regionen die Aktivierungen bei den NB während des Erlebens von BLE im Vergleich zur Belohnungsbedingung zunehmen. Sowohl im parietalen Cortex als auch im präzentralen Gyrus zeigt sich eine Erhöhung der Aktivierung. Betrachtet man im Gegensatz dazu die Gruppe der HB, so nimmt hier die neuronale Aktivität unter BLE ab.



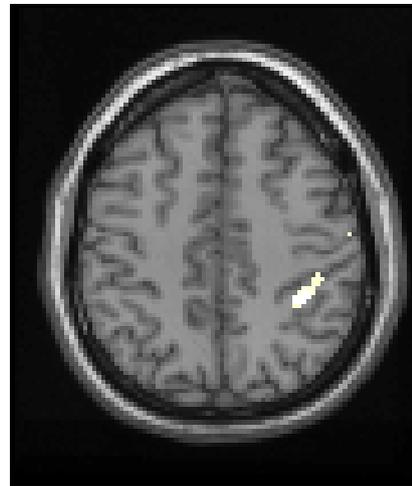
**Z=40**



**Z=42**



**Z=44**



**Z=46**

**Abb. 16:** Auf einem Signifikanzniveau von  $p=0,001$  (unkorrigiert; extent threshold 20 Voxel) zeigen die Abbildungen für den Kontrast NB vs. HB (BL) Aktivierungen im parietalen Cortex und im präzentralen Gyrus. Die Z-Werte (40, 42, 44, 46) bilden MNI (Montreal Neurological Institute) Koordinaten ab.

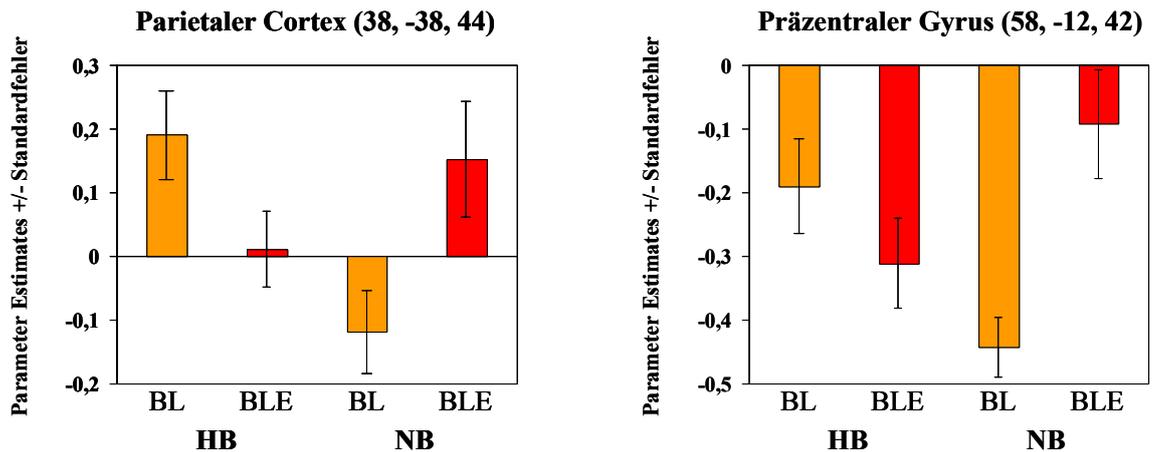


Abb. 17: Parameter Estimate Plots des Kontrastes NB vs. HB (BL) bezogen auf die mittels der ANOVA ermittelten Regionen (parietaler Cortex, präzentraler Gyrus).

HB: Hoch Belastete; NB: Niedrig Belastete; BL: Belohnung; BLE: Belohnungsenttäuschung.

## 7 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen chronischer Stressbelastungen auf zentralnervöse Funktionen untersucht. Ausgehend von dem Modell beruflicher Gratifikationskrisen wurde der Frage nachgegangen, ob wiederholte Belohnungsenttäuschungen am Arbeitsplatz zu Veränderungen neuronaler Aktivierungen während des Erlebens von Belohnungen bzw. Belohnungsenttäuschungen führen. Hierzu wurden in einem kernspintomographischen Experiment chronisch hoch belastete Personen mit chronisch gering belasteten während des Erlebens von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen miteinander verglichen.

In der durchgeführten fMRT Untersuchung galt es, experimentell eine Situation zu schaffen, die den Kennzeichen beruflicher Gratifikationskrisen möglichst weitgehend entsprach. Hierzu musste das experimentelle Design zwei zentrale Komponenten beinhalten. Zum einen eine Leistungskomponente, in der die Probanden gefordert waren, gute Leistungen zu erbringen, und zum anderen eine Bewertungskomponente, in der die Probanden jeweils für ihre Leistungen belohnt wurden bzw. diese Belohnung trotz guter Leistungen ausblieb.

Die experimentelle Leistungssituation umfasste das Lösen leichter bis mittelschwerer Rechenaufgaben. Für kernspintomographische Untersuchungen eignen sich Rechenaufgaben gut, da diese Untersuchungen räumliche und technische Einschränkungen beinhalten, denen die experimentellen Anordnungen angepasst werden müssen. Das Lösen

von Rechenaufgaben umfasst eine vergleichsweise anspruchsvolle geistige Aufgabe, da spezifische kognitive Fertigkeiten und ein konzentriertes Arbeiten nötig sind. Um eine möglichst hohe Motivation der Probanden während des Experimentes zu gewährleisten und quantitativ gute Leistungen zu ermöglichen, wurden für die kernspintomographische Untersuchung in einer Voruntersuchung leichte bis mittelschwere Rechenaufgaben erstellt. Diese experimentell operationalisierte Leistungssituation sollte gewährleisten, dass die Probanden Anforderungen gegenüberstanden, die sie weder unter- noch überforderten.

Als Anreiz, möglichst gute Leistungen zu erbringen, diente eine monetäre Entlohnung für erbrachte Leistungen. Hierzu wurde eine fiktive Vergleichsgruppe eingeführt, mit der die Leistungen der Probanden verglichen wurde. Mittels eines im Vorfeld durchgeführten Rechentests und standardisierten Instruktionen wurde den Probanden der Eindruck vermittelt, dass sie mit einer Gruppe von Personen verglichen würden, deren Rechenfertigkeiten den ihrigen entsprächen. Durch diesen Vergleich als Grundlage der Bewertung wurde der Bewertungsprozess für die Probanden relativ undurchschaubar. Es war für die Probanden nicht möglich, die Leistungen der fiktiven Vergleichsgruppe einzuschätzen. Dieses Vorgehen sollte dazu beitragen, dass auch nach wiederholten negativen Rückmeldungen die Probanden in den Leistungssituationen weiterhin versuchten, gute Leistungen zu erbringen. Hätte die Rückmeldung auf einer zufälligen und abstrakteren Bewertung basiert, hätte die Gefahr bestanden, dass sich ein Teil der Probanden nach den gehäuften negativen Feedbacks des zweiten Durchgangs den Leistungssituationen entzogen und nur noch schlechte Leistungen gezeigt hätte.

Die Analyse der Verhaltensdaten verdeutlichte, dass sowohl die HB als auch die NB während der fMRT Untersuchung sehr gute Leistungen erbracht hatten. Innerhalb von 20 Sekunden wurden im Durchschnitt 6,23 Rechenaufgaben bearbeitet. Vergleicht man die Leistungen mit denen des Vorversuchs (durchschnittliche Bearbeitung von 4,4 Aufgaben; vgl. Kapitel 5.2), so wurden in der fMRT Untersuchung deutlich mehr Aufgaben bearbeitet. Diese Leistungsbereitschaft blieb über die Zeit hinweg konstant und wurde weder durch positives noch durch negatives Feedback beeinflusst. Lediglich die Anzahl der falsch gelösten Aufgaben nahm nach negativem Feedback über beide Gruppen hinweg ab. Dies ist als ein Hinweis darauf zu werten, dass die Leistungsbereitschaft eher zu- als abnahm. Gruppenunterschiede konnten weder für die Gesamtanzahl der gelösten Aufgaben noch für die Anzahl der richtig bzw. falsch gelösten Aufgaben gefunden werden. Es ist daher festzustellen, dass selbst nach wiederholtem, von den Pro-

banden nicht zu beeinflussendem negativem Feedback die Leistungen der Probanden auf hohem Niveau persistierten. Hiervon lässt sich ableiten, dass die Probanden das experimentelle Design angenommen haben. Sie waren motiviert, auch während des zweiten Durchgangs gute Leistungen zu erbringen, obwohl ihre Leistungen von der Vergleichsgruppe im zweiten Durchgang in 80% der Fälle übertroffen wurden und eine Belohnung ausblieb.

Um zu ermitteln, ob die fMRT Untersuchung einen Einfluss auf die emotionale Stimmungslage der Probanden hatte und ob die gebildeten Extremgruppen hierbei Unterschiede aufwiesen, wurden den Probanden vor und nach der Untersuchung Fragebögen vorgelegt. Es zeigte sich, dass die Probanden insgesamt über beide Gruppen hinweg vor und nach dem Experiment ähnlich positiv gestimmt waren. Das Empfinden von Furcht war jedoch sowohl bei den HB als auch bei den NB vor dem Experiment höher als nach dem Experiment. Dies ist dahingehend zu erklären, dass die Versuchspersonen vor dem Experiment einer ungewissen Situation ausgesetzt waren, da sie nicht wussten, was in der folgenden Untersuchung auf sie zukam. Bezüglich negativer Emotionen berichteten die HB unabhängig vom Erhebungszeitpunkt über deutlich negativere Emotionen als die NB. Auch das subjektive Empfinden von Ärger war bei den HB unabhängig vom Erhebungszeitpunkt deutlich höher.

Der Vergleich der Stimmungslage zwischen den Gruppen illustriert, dass HB insgesamt weitaus negativer gestimmt sind. Dies steht im Einklang mit den Modellannahmen zu beruflichen Gratifikationskrisen. Der berufliche Alltag von HB ist geprägt von negativen Erfahrungen und geht mit einem zweifach erhöhten Risiko einher, an Depressionen zu erkranken (Siegrist & Marmot, 2004a). Vor allem das erhöhte Maß an empfundenem Ärger in der Gruppe der HB muss im Zusammenhang mit den vermehrten Stressbelastungen dieser Gruppe gesehen werden. Stressbelastungen korrelieren hoch mit erhöhten Ärgerwerten (Berkowitz & Harmon-Jones, 2004; Evans et al., 2006). Betrachtet man berufliche Gratifikationskrisen als chronische Stressbelastungen, so sind insgesamt erhöhte Ärgerwerte bei beruflich hoch belasteten Personen zu erwarten.

Dass es aufgrund der experimentellen Untersuchung nicht zu Gruppenunterschieden hinsichtlich des selbst eingeschätzten emotionalen Empfindens kam, deutet darauf hin, dass die Probanden subjektiv die experimentelle Situation ähnlich emotional erlebten. Es ist jedoch möglich, dass auf einer dem Bewusstsein unzugänglichen Ebene Unterschiede in zentralnervösen Prozessen bestanden. Zahlreiche Untersuchungen weisen

darauf hin, dass ein bedeutender Teil zentralnervöser Informationsverarbeitungsprozesse unbewusst abläuft. Bezogen auf stressvolle Erfahrungen konnte gezeigt werden, dass dem Bewusstsein unzugängliche Stressoren zu vergleichbaren Aktivierungen neurobiologischer Stresssysteme führen wie diejenigen, die dem Bewusstsein zugänglich sind (Ohman, 1988; Whalen et al., 1998; Williams et al., 2004; de Gelder et al., 2005). Dieser unbewussten neuronalen Verarbeitung muss eine wesentliche Bedeutung in der Pathogenese stressassoziierter Erkrankungen beigemessen werden. Das Fehlen unterschiedlicher Einschätzungen der emotionalen Stimmungslage zwischen den Gruppen schließt demnach Differenzen in neurobiologischen Stress- und Belohnungssystemen nicht aus. Vielmehr macht es bewusste, experimentell induzierte Emotionen als Ursache für Gruppenunterschiede neuronaler Aktivierungen unwahrscheinlich.

Das zentrale Ziel dieser Arbeit bestand darin, zu überprüfen, ob es neuronale Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Extremgruppen während des Erlebens von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen gibt. Hierzu wurden die Daten auf Gruppenunterschiede hin untersucht. Da es sich um eine Pilotstudie handelte, musste in der Auswertung der Daten ein Kompromiss zwischen einer explorativen und einer konservativen Analyse gefunden werden. Es erfolgte eine Beschränkung der Datenanalyse auf die Betrachtung von Gruppendifferenzen. Die statistische Signifikanzschwelle wurde auf 0,001 festgelegt, wobei Aktivierungen unter 20 Voxeln unberücksichtigt blieben. Dieses Vorgehen verhinderte, durch umfassendere und liberalere Testungen den Fehler 1. Art zu erhöhen. Gleichzeitig konnte dem explorativen Charakter der Studie Rechnung getragen werden, indem, bezogen auf mögliche Gruppenunterschiede, ein für fMRT Untersuchungen mittleres Signifikanzniveau definiert wurde.

Das experimentelle Design machte es erforderlich, den Fokus auf Differenzen zwischen neuronalen Aktivierungsmustern während des Erlebens von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen zu richten. In fMRT Untersuchungen muss darauf geachtet werden, Bedingungen miteinander zu vergleichen, die sich in möglichst wenigen Kriterien voneinander unterscheiden (Davidson & Irwin, 2000; vgl. Kapitel 3.2). Da in der vorliegenden Studie keine Bedingung realisiert wurde, bei der den Probanden eine emotional neutrale Abbildung präsentiert wurde, die mit der Feedbackpräsentation vergleichbar gewesen wäre, konnte nicht speziell auf Aktivierungen während des Erlebens von Belohnungen bzw. Belohnungsenttäuschungen eingegangen werden. Vielmehr musste die Untersuchung auf Unterschiede zwischen positivem und negativem Feedback beschränkt werden. Die Feedbackbedingungen unterschieden sich

ausschließlich hinsichtlich des Ergebnisses der Rückmeldung. Gefundene Aktivierungsunterschiede lassen daher Rückschlüsse auf unterschiedliche neuronale Korrelate zu.

Die durchgeführte Varianzanalyse bezog sowohl den Faktor Gruppe als auch den Faktor Feedback mit ein. Es wurden zwei komplementäre Kontraste definiert, welche gleichzeitig Gruppendifferenzen und Feedbackdifferenzen berücksichtigten. Um aufklären zu können, worauf mögliche Aktivierungsunterschiede zurückzuführen waren, wurden Parameter Estimate Plots erstellt. Diese Auswertungsstrategie ermöglichte es, die gefundenen Differenzen hinsichtlich ihrer gruppenspezifischen neuronalen Korrelate zu untersuchen.

Die geschilderte Datenanalyse konnte signifikante Differenzen neuronaler Aktivierungen zwischen den gebildeten Extremgruppen aufzeigen. Daher kann die unter 4.2 aufgestellte Alternativhypothese angenommen werden und die Nullhypothese verworfen werden. Denn beruflich hoch belastete und beruflich niedrig belastete Personen zeigten beim Erleben von Belohnungen bzw. Belohnungsenttäuschungen Aktivierungsunterschiede in Hirnregionen des neuronalen Belohnungssystems.

Es fanden sich Aktivierungsunterschiede im frontalen, limbischen und parietalen Cortex. Der Großteil dieser identifizierten kortikalen Areale konnte in vergangenen Studien als Teil des neuronalen Belohnungssystems identifiziert werden. Von besonderer Bedeutung sind die aufgezeigten neuronalen Aktivierungsverläufe im frontalen Cortex. Es konnten in diesem Bereich Aktivierungsunterschiede im MPFC, ACC und im DLPFC festgestellt werden. Wie unter 2.2 geschildert, stellen diese Hirnregionen zentrale Schaltstellen neuronaler Belohnungsprozesse dar (O'Doherty, 2004; Schultz, 2004, 2006).

Betrachtet man die gruppenspezifischen Aktivierungen während der Belohnungsbedingung und den Durchgängen, in denen die Erwartung einer Belohnung enttäuscht wurde, so deckt sich das präfrontale Aktivierungsmuster in der Gruppe der NB mit aktuellen neurowissenschaftlichen Erkenntnissen (Davidson et al., 2004; Ramnani et al., 2004). In der Gruppe beruflich gering belasteter Personen kam es zu einer Abnahme neuronaler Aktivität während der Belohnungsenttäuschungen im Vergleich zu den belohnten Durchgängen im linken MPFC, im linken DLPFC und bilateral im ACC. Derartige Veränderungen neuronaler Aktivität konnten in unterschiedlichen Untersuchungen auf der Grundlage der Theorie des Vorhersagefehlers aufgezeigt werden. Wie unter 2.2 geschildert, geht der Ansatz des Vorhersagefehlers davon aus, dass nicht

vollständig vorhersehbare Belohnungen mit erhöhten Aktivierungen in Strukturen des neuronalen Belohnungssystems einhergehen. Andererseits führt die Enttäuschung einer Belohnungserwartung zu einer Abnahme neuronaler Aktivität in denselben Strukturen. Vor allem mittels fMRT Untersuchungen konnten derartige Aktivierungsverläufe beschrieben werden. Zum großen Teil wurden in den Studien einfache visuelle Diskriminationsaufgaben verwendet, die eine hohe Vergleichbarkeit mit vorausgegangenen tierexperimentellen Arbeiten aufwiesen. Die fMRT Untersuchungen bestätigten die tierexperimentellen Ergebnisse und zeigten eine relative Verminderung neuronaler Aktivität im Rahmen von Belohnungsenttäuschungen im ACC, im ventralen MPFC, im temporalen Cortex, im Nucleus accumbens und im dorsalen Striatum auf (Knutson et al., 2001a; Davidson et al., 2004; Ramnani et al., 2004; Abler et al., 2005).

Inwieweit auch komplexere Experimente auf der Basis sozialer Interaktionen zu vergleichbaren Ergebnissen führen, untersuchte die Arbeitsgruppe um Rilling (2004). In einem kernspintomographischen Experiment interagierten Versuchspersonen mit fiktiven Personen außerhalb des Scanners. Grundlage bildete das Gefangenendilemma, ein Paradigma der Spieltheorie. In diesem Spiel können zwei miteinander interagierende Personen kooperieren und so ihren Gewinn steigern. Es kann aber auch ein im Voraus geleistetes Vertrauen vom Interaktionspartner enttäuscht werden, was mit einer Bestrafung der hintergangenen Person einhergeht. Auch in diesem Experiment kam es zu den von der Theorie des Vorhersagefehlers beschriebenen Veränderungen neuronaler Aktivität. Kooperatives Verhalten des Interaktionspartners führte zu einer erhöhten neuronalen Aktivität im ventralen MPFC und im ventralen Striatum. Im Gegensatz dazu führte unkooperatives Verhalten zu einer Verminderung in diesen Arealen. Die Autoren gehen davon aus, dass die belohnungsabhängige Aktivität in dopaminergen Neuronen bzw. deren kortikalen Projektionsgebieten es dem Menschen ermöglicht, zu lernen, welchen Personen vertraut und welchen nicht vertraut werden kann.

Auch in der vorliegenden Arbeit führten bei beruflich niedrig belasteten Personen Belohnungsenttäuschungen zu einer verminderten neuronalen Aktivität in dopaminergen frontalen Projektionsgebieten. Im Rahmen des Modells des Vorhersagefehlers ist dies als eine neuronale Adaptationsleistung zu interpretieren, die eine zentralnervöse Reaktion auf die unerwartete Belohnungsenttäuschung darstellt. Es ist davon auszugehen, dass derartige Adaptationsleistungen den Menschen in die Lage versetzen, Reiz-Reaktions-Veränderungen zu registrieren und Verhaltensstrategien neu auszurichten.

Diese, bei den NB beschriebene neuronale Anpassungsleistung war in der Gruppe der HB nicht nachzuweisen. Im Gegenteil persistierten in den präfrontalen Strukturen die Aktivierungen bzw. erhöhten sich während der Belohnungsenttäuschungen im Vergleich zu den Belohnungen. Dies kann als ein Hinweis auf eingeschränkte neuronale Adaptationsleistungen im Zusammenhang mit veränderten Belohnungsverhältnissen interpretiert werden. Möglicherweise stellen die funktionellen Veränderungen im neuronalen Belohnungssystem das Resultat chronischer Distress Erfahrungen am Arbeitsplatz dar. Da bisher jedoch keine prospektive Studie dieser Frage nachgegangen ist, kann ein solcher Kausalzusammenhang zum jetzigen Zeitpunkt nur vermutet werden.

In Untersuchungen der Stressforschung konnte gezeigt werden, dass chronische Stresserfahrungen sowohl zu peripheren als auch zu zentralnervösen neurobiologischen Veränderungen führen. Zentralnervöse Zielstrukturen umfassen vor allem Regionen des limbischen Systems, wie den Hippokampus und die Amygdala, und den PFC (Amat et al., 2005; de Kloet et al.; 2005; Bremner, 2007; McEwen, 2007). Innerhalb dieser Strukturen kommt es durch den Organismus überfordernde Stressbelastungen zu strukturellen und funktionellen Veränderungen (vgl. Kapitel 2.1). Diese, das Funktionieren des Systems gefährdende Auswirkungen einer Überstrapazierung systemischer Anpassungsleistungen bezeichnete McEwen (1998) als Allostatic Load.

Inwieweit das Erleben chronischer Belohnungsenttäuschungen mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen einhergeht, konnte im Rahmen sozioepidemiologischer Untersuchungen aufgezeigt werden. Anhand des unter 1.2 geschilderten Modells beruflicher Gratifikationskrisen (Siegrist, 1996) wurde deutlich, dass Personen mit chronischen Belohnungsenttäuschungen am Arbeitsplatz ein erheblich erhöhtes Risiko u. a. für Herz-Kreislauf-Krankheiten, Depression und Alkoholabhängigkeit besitzen. Vor allem in der Pathogenese von Suchtkrankheiten spielen Veränderungen zentralnervöser dopaminerger Belohnungsschaltkreise eine bedeutende Rolle (Montague et al., 2004; Koob & Le Moal, 2005; Volkow & Li, 2005). Studien weisen darauf hin, dass die Manifestation einer Suchterkrankung mit Veränderungen im Corpus striatum und im PFC einhergeht (Everitt & Robbins, 2005). Auch depressive Erkrankungen sind mit strukturellen und funktionellen Veränderungen zentralnervöser Belohnungssysteme assoziiert. Es muss davon ausgegangen werden, dass diese Veränderungen pathogenetisch von großer Bedeutung sind (Kalia, 2005). Sowohl Untersuchungen zum Krankheitsbild der Depression als auch Forschungsarbeiten im Rahmen von Sucht-

erkrankungen weisen auf einen weiteren wichtigen Aspekt hin. Sie machen deutlich, dass zentralnervöse Korrelate des Stresserlebens auf komplexe Weise mit Strukturen des neuronalen Belohnungssystems verbunden sind. Bezogen auf Depressionen und Suchterkrankungen konnte gezeigt werden, dass Stress sowohl zu Veränderungen dopaminergischer Schaltkreise führt, als auch einen maßgeblichen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf der Erkrankungen hat (Cabib & Puglisi-Allegra, 1996; Yadid et al., 2001; Kreek et al., 2005; Weiss, 2005; Koob, 2006; Duncan et al., 2007).

Es wurde bereits in der getrennten Betrachtung neuronaler Stress- und Belohnungssysteme (vgl. Kapitel 2) innerhalb dieser Arbeit deutlich, dass auf höheren zentralnervösen Ebenen Überschneidungen beider Systeme bestehen und eine gegenseitige Beeinflussung zu vermuten ist (Abercrombie et al., 1989; Piazza & Le Moal, 1997; Chrousos, 1997; Lucas et al., 2004; van der Harst et al., 2005;). Im Mittelpunkt stehen hierbei das limbische System mit seinen kortikalen und subkortikalen Strukturen und der PFC. Es handelt sich hierbei um Strukturen, denen innerhalb beider Systeme tragende Rollen zu Teil kommen. Die in dieser Arbeit gefundenen funktionellen Auffälligkeiten im PFC und im ACC bei chronisch hoch belasteten Personen stehen im Einklang mit diesen Erkenntnissen. Es ist anzunehmen, dass vor allem die Berücksichtigung der vielfältigen Interaktionen neuronaler Stress- und Belohnungssysteme der Komplexität zentralnervöser Prozesse gerecht wird (Charney, 2004).

Neben den diskutierten Aktivierungsunterschieden konnten zwei weitere Strukturen identifiziert werden, deren Aktivierungen sich zwischen den Gruppen unterschieden. Hierbei handelte es sich um Aktivierungen im rechten parietalen Cortex und im rechten Gyrus präzentralis. Betrachtet man die anhand der Parameter Estimate Plots dargestellten gruppenspezifischen Aktivierungsverläufe, so ist zu erkennen, dass sich die Aktivierungen in der Gruppe der NB konträr zum Modell des Vorhersagefehlers verhalten. In den Bedingungen, in denen erwartete Belohnungen ausblieben, kam es zu einem Anstieg der Aktivierungen im Vergleich zu den Bedingungen, in denen die Probanden für ihre Leistungen belohnt wurden. Betrachtet man im Gegensatz dazu die Aktivierungsänderungen in der Gruppe der HB, so zeigen sich entgegengesetzte Aktivierungsverläufe. Die Bedeutung dieser Strukturen an neuronalen Belohnungsprozessen ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig geklärt (O'Doherty, 2004). Eine Beteiligung des parietalen Cortex an der zentralnervösen Verarbeitung von Belohnungen legen vor allem Untersuchungen zu Entscheidungsprozessen nahe (Platt & Glimcher, 1999; McClure et al., 2004; Schultz, 2004; Sugrue et al., 2005; Huettel et al.,

2006; McClure et al., 2007). Dem parietalen Cortex muss hierbei eine vermittelnde Rolle zugeschrieben werden. Vieles deutet darauf hin, dass einerseits der Wert einer zu treffenden bzw. bereits getroffenen Entscheidung abgebildet wird, und andererseits eine Verschaltung zwischen den wahrgenommenen Folgen einer Entscheidung und den daraus abzuleitenden Handlungen stattfindet. Verbindungen zwischen psychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. Suchterkrankungen, und neuronalen Dysfunktionen im Rahmen von Entscheidungsprozessen werden zurzeit diskutiert (Ernst & Paulus, 2005).

Auch eine Beteiligung des Gyrus präzentralis an neuronalen Belohnungsprozessen ist Bestandteil gegenwärtiger Forschungsarbeiten. Einen ersten Hinweis auf die Beteiligung dieser Struktur im Rahmen von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen konnte die Arbeitsgruppe um König (2000) aufzeigen. Der Vergleich einer Gruppe von gesunden Probanden mit einer an Parkinson erkrankten Gruppe brachte unter anderem Aktivierungsunterschiede im Gyrus präzentralis hervor. Aufbauend auf der Erkenntnis, dass dopaminerge Strukturen der Basalganglien die Ätiologie der Parkinsonerkrankung bestimmen, werden aktuell Dysfunktionen auf der Grundlage des Modells des Vorhersagefehlers erörtert (McClure et al., 2004).

Insgesamt machen die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Aktivierungen im parietalen Cortex und im Gyrus präzentralis deutlich, dass eine alleinige Interpretation neuronaler Belohnungsprozesse auf der Basis des Vorhersagefehlers der Komplexität der zugrunde liegenden Prozesse nicht gerecht wird. Vielmehr gilt es, andere Ansätze, z.B. Untersuchungen im Rahmen von Entscheidungsprozessen einzubeziehen. Es gibt Hinweise darauf, dass Dysfunktionen in diesen Regionen mit spezifischen Erkrankungen einhergehen. Eine weiter gehende Interpretation der Gruppenunterschiede in diesen Strukturen muss aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Datenlage an dieser Stelle jedoch unterbleiben und bedarf weiterer Forschungsarbeiten.

Bei der Interpretation der in dieser Arbeit gefundenen Aktivierungsmuster müssen einige zentrale wissenschaftsmethodische Einschränkungen berücksichtigt werden. An erster Stelle ist die relativ geringe Fallzahl zu nennen, welche eine Generalisierung der Ergebnisse über die Stichprobe hinaus nur bedingt möglich macht. Die Stichprobengröße ist möglicherweise auch für die begrenzten Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen verantwortlich. Ein Großteil der Untersuchungen zum Vorhersagefehler konnte Aktivierungsveränderungen im Corpus striatum, einer zentralen Struktur des neuronalen Belohnungssystems, aufzeigen. Weitere Untersuchungen sind nötig, um zu klären, ob die in dieser Untersuchung fehlenden Gruppenunterschiede in dieser Region

methodenbedingt sind (Desmond & Annabel Chen, 2002; vgl. Kapitel 3.3) oder ob sie darauf hinweisen, dass chronische Belastungen vor allem zu höheren kortikalen Veränderungen führen.

Die ermittelten Aktivierungsverläufe konnten in bestimmten Regionen bilateral in beiden Hemisphären identifiziert werden, waren aber zum größten Teil auf eine Hemisphäre beschränkt. Zurzeit besteht über die Lateralität der Aktivierungen im Rahmen von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen noch keine Einigkeit. Wie außerdem von Davidson und Irvin (2000; vgl. Kapitel 3.2) gefordert, sind Aussagen diesbezüglich nur auf der Basis spezieller Testungen möglich, auf die im Rahmen dieser Pilotstudie bewusst verzichtet wurde. Daher erscheint eine Diskussion über eine Lateralität in der neuronalen Verarbeitung an dieser Stelle nicht sinnvoll. Hierzu sind weitere Untersuchungen vonnöten.

Auch der in der vorliegenden Untersuchung erfolgte Vergleich zweier Extremgruppen war bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen erschien im Rahmen einer Pilotstudie gerechtfertigt, da davon auszugehen war, dass sich beruflich sehr hoch belastete Personen am stärksten von beruflich sehr niedrig belasteten Personen unterscheiden. Unter der Annahme, dass beruflich gering belastete Personen kaum neuronale Dysfunktionen im Rahmen von Belohnungen aufweisen, sollte dieses Vorgehen das Auffinden möglicher neuronaler Aktivierungsunterschiede bei beruflich hoch belasteten Personen erleichtern. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass ein Teil der identifizierten Gruppenunterschiede auf neuronale Besonderheiten bei beruflich sehr gering belasteten Personen zurückzuführen ist.

Darüber hinaus muss diskutiert werden, inwieweit es gelungen ist, anhand der experimentellen Operationalisierung einer Leistungssituation und einer Bewertungssituation die Aspekte chronischer Belohnungsenttäuschungen am Arbeitsplatz abzubilden. Obwohl mit der Einführung einer Vergleichsgruppe in gewissem Umfang eine soziale Interaktion experimentell realisiert wurde, muss davon ausgegangen werden, dass wichtige Aspekte sozialer Interaktionen unberücksichtigt blieben.

Eine andere Einschränkung bezieht sich auf mögliche Störvariablen. Trotz der Kontrolle zahlreicher Störvariablen, wie die Rechenfertigkeiten der Probanden, das allgemeine Intelligenzniveau, die emotionale Stimmungslage und soziodemographische Faktoren, ist nicht auszuschließen, dass die gefundenen Gruppenunterschiede auf eine andere, nicht kontrollierte Störvariable zurückzuführen sind.

Unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen konnten in dieser Arbeit zum ersten Mal in Abhängigkeit von chronischen Belohnungsenttäuschungen Aktivierungsunterschiede im neuronalen Belohnungssystem während des Erlebens von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen identifiziert werden. Mit dem Fragebogen zu beruflichen Gratifikationskrisen wurde erstmalig ein validiertes Messinstrument verwendet, dessen Prädiktionskraft für stressassoziierte Erkrankungen in zahlreichen Studien aufgezeigt worden war. Indem der sozioepidemiologische Ansatz beruflicher Gratifikationskrisen mit der neurowissenschaftlichen Methode der fMRT kombiniert wurde, konnte eine Brücke zwischen beiden Forschungsansätzen geschlagen werden. Auch wenn ein Großteil der aufgeführten Einschränkungen der Studie auf diese Kombination zweier methodologisch unterschiedlicher Ansätze beruht, ist der Erkenntnisgewinn eines derartigen Vorgehens evident. Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte zentralnervöse Strukturen stressbedingt ein unterschiedliches Aktivierungsmuster aufweisen. Berücksichtigt man die im Rahmen der Allostatische Load Perspektive erörterten strukturellen und funktionellen zentralnervösen Veränderungen und deren potentiell gesundheitsschädliche Folgen, so weisen die erarbeiteten Ergebnisse darauf hin, dass chronische Belohnungsenttäuschungen vergleichbare funktionelle Störungen verursachen können.

Zukünftig gilt es, diesen Weg einer methodenübergreifenden Forschung weiterzuvorforschen. Bezüglich neuronaler Korrelate von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen sind vor allem neurobiologische Ansätze im Rahmen der experimentellen Mikroökonomie Erfolg versprechend (Camerer, 2003; Fehr & Rockenbach, 2004; King-Casas et al., 2005; Knoch et al., 2006; Tomlin et al., 2006). Hierbei werden Erkenntnisse der Spieltheorie mit Ansätzen neurowissenschaftlicher Grundlagenforschung kombiniert. Dieses Vorgehen erweitert neurowissenschaftliche Experimente um Gesetzmäßigkeiten sozio-ökonomischer Interaktionen und verspricht eine weitere Ausdifferenzierung der identifizierten komplexen neuronalen Belohnungsprozesse.

### III LITERATURVERZEICHNIS

- Abercrombie ED, Keefe KA, DiFrischia DS, Zigmond MJ (1989). Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *J Neurochem* 52(5):1655-1658.
- Abler B, Walter H, Erk S (2005). Neural correlates of frustration. *Neuroreport* 16: 669-672.
- Aguirre GK, D'Esposito M (2000). Experimental Design for Brain fMRI. In: Baert AL, Sartor K, Youker JE (Hrsg.), *Functional MRI*. Springer-Verlag: Heidelberg, 369-380.
- Akmaev IG, Kalimullina LB, Sharipova LA (2004). The central nucleus of the amygdaloid body of the brain: cytoarchitectonics, neuronal organization, connections. *Neurosci Behav Physiol.* 34(6): 603-610.
- Aldwin, CM (1994). *Stress, coping and development. An integrative perspective*. The Guilford Press: New York.
- Amat J, Baratta MV, Paul E, Bland ST, Watkins JR, Maier SF (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci* 8(3): 365-371.
- Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G Gabrieli JD, Sobel N (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci* 6: 196-202.
- Arnold BA, Desmond JE, Banner LL, Glover GH, Solomon A, Polan Lue TF, Atlas SW (2002). Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain* 125: 1014-1023.
- Aust B, Peter R, Siegrist J (1997). Stress management in bus drivers: A pilot study based on the model of effort-reward imbalance. *Int J Stress Management* 4(4): 297-305.
- Bandettini PA (2000). The temporal resolution of functional MRI. In: Baert AL, Sartor K, Youker JE (Hrsg.), *Functional MRI*. Springer-Verlag: Heidelberg, 205-220.
- Baxter MG, Murray EA (2002). The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci* 3: 563-573.
- Becerra L, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D (2001). Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* 32(5): 927-946.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR (1995).

- Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 269: 1115-1118.
- Berkowitz L, Harmon-Jones E (2004). Toward an understanding of the determinants of anger. *Emotion* 4(2): 107-130.
- Berns GS, McClure SM, Pagnoni G, Montague PR (2001). Predictability modulates human brain response to reward. *J Neurosci* 21: 2793-2798.
- Bhatnagar S, Mitchell JB, Betito K, Boksa P, Meaney MJ (1995). Effects of chronic intermittent cold stress on pituitary adrenocortical and sympathetic adrenomedullar function. *Physiol Behav* 57(4), 633-639.
- Bock M (2002). Grundlagen der MRT und MRS - Technische Komponenten. In: Reisser M, Semmler W (Hrsg.), *Magnetresonanztomographie*. Springer-Verlag: Heidelberg, 82-96.
- Bosma H, Peter R, Siegrist J, Marmot M (1998). Two alternative job stress models and the risk of coronary heart disease. *Am J Public Health* 88: 68-74.
- Bouret S, Duvel A, Onat S, Sara SJ (2003). Phasic activation of locus ceruleus neurons by the central nucleus of the amygdala. *J Neurosci* 23: 3491-3497.
- Brake WG, Flores G, Francis D, Meaney MJ, Srivastava LK, Gratton A (2000). Enhanced nucleus accumbens dopamine and plasma corticosterone stress response in adult rats with neonatal excitotoxic lesions to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 96: 687-695.
- Bray S, O'Doherty J (2007). Neural coding of reward-prediction error signals during classical conditioning with attractive faces. *J Neurophysiol* 97(4):3036-3045.
- Bremner JD (2007). Functional neuroimaging in post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Neurother* 7(4): 393-405.
- Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS (1996). Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety. I. Preclinical studies. *Synapse* 23: 28-38.
- Büchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ (1998). Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 20(5): 947-957.
- Büchel C, Dolan RJ, Armony JL, Friston KJ (1999). Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 19(24): 10869-10876.
- Buckingham JC, Smith T, Luoxley HD (1992). The control of ACTH secretion. In: James VHT (Hrsg.), *The Adrenal Cortex*. Raven Press: New York, 131-158.

- Buckingham JC, Christian HC, Gillies GE, Philip JG, Taylor AD (1996). The hypothalamo-pituitary adrenal immune axis. In: Marsh JA, Kendall MD (Hrsg.), *The Physiology of Immunity*. CRC Press: New York, 331-354.
- Cabib S, Puglisi-Allegra S (1996). Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology* 128: 331-342.
- Cacioppo JT, Bureson MH, Poehlmann KM, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK, Berntson GG, Uchino BN, Glaser R (2000). Autonomic and neuroendocrine responses to mild psychological stressors: effects of chronic stress on older women. *Ann Behav Med* 22(2): 140-148.
- Calder AJ, Lawrence AD, Young AW (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci* 2: 352-363.
- Camerer CF (2003). Psychology and economics. Strategizing in the brain. *Science* 300: 1673-1675.
- Campeau S, Davis M (1995). Involvement of the central nucleus and basolateral complex of the amygdala in fear conditioning measured with fear-potentiated startle in rats trained concurrently with auditory and visual conditioned stimuli. *J Neurosci* 15: 2301-2311.
- Cannon WB (1932). *The Wisdom of the Body*. Norton: New York.
- Charney DS (2004). Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 161(2): 195-216.
- Chen W, Ugurbil K (1999). High spatial resolution functional magnetic resonance imaging at very-high-magnetic field. *Top Magn Reson Imaging* 10: 63-78.
- Chrousos GP (1997). Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. *Ann N Y Acad Sci* 851: 311-335.
- Chrousos GP, Gold PW (1992). The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 267(9): 1244-1252.
- Chrousos GP, Loriaux DL, Gold PW (1988). *Mechanisms of Physical and Emotional Stress. Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 245*. Plenum Press: New York.
- Conrad CD (2006). What is the functional significance of chronic stress-induced CA3 dendritic retraction within the hippocampus? *Behav Cogn Neurosci Rev* 5(1): 41-60.
- Davidson MC, Horvitz JC, Tottenham N, Fossella JA, Watts R, Ulug AM, Casey BJ

- (2004). Differential cingulate and caudate activation following unexpected nonrewarding stimuli. *Neuroimage* 23: 1039-1045.
- Davidson RJ, Sutton SK (1995). Affective neuroscience: the emergence of a discipline. *Curr Opin Neurobiol* 5(2):217-224.
- Davidson RJ, Irwin W (2000). Functional MRI in the study of emotion. In: Baert AL, Sartor K, Youker JE (Hrsg.), *Functional MRI*. Springer-Verlag: Heidelberg, 487-499.
- De Araujo IE, Kringelbach ML, Rolls ET, McGlone F (2003). Human cortical responses to water in the mouth, and effects of thirst. *J Neurophysiol* 90(3): 1865-1876.
- De Gelder B, Morris JS, Dolan RJ (2005). Unconscious fear influences emotional awareness of faces and voices. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(51):18682-18687.
- De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6(6):463-475.
- Delgado MR, Nystrom LE, Fissell C, Noll DC, Fiez JA (2000). Tracking the Hemodynamic Responses to Reward and Punishment in the Striatum. *J Neurophysiol* 84(6): 3072-3077.
- DeQuervain D, Roozendaal B, McGaugh J (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 394: 787-790.
- Desmond JE, Annabel Chen SH (2002). Ethical issues in the clinical application of fMRI: factors affecting the validity and interpretation of activations. *Brain Cogn* 50: 482-497.
- Detre JA, Wang J (2002). Technical aspects and utility of fMRI using BOLD and ASL. *Clin Neurophysiol* 113: 621-634.
- Dioro D, Viau V, Meaney MJ (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci* 13(9): 3839-3847.
- Dragano N, von dem Knesebeck O, Rodel A, Siegrist J (2003). Psychosoziale Arbeitsbelastungen und muskuloskeletale Beschwerden: Bedeutung für die Prävention (Psychosocial work stress and musculoskeletal diseases: Significance for prevention). *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 11: 196-207.
- Dragano N, Menrath I, Rödel I, Siegrist J, Weyers S (2004): Soziale Gratifikationen und Gesundheit: Ein medizinsoziologischer Ansatz zur Erklärung differentieller

- Morbidität. Abschlussbericht für die Deutsche Forschungsgemeinschaft.
- Dronjak S, Ondriska M, Svetlovska D, Jezova D, Kvettmansky R (2002). Effects of novel stressors on plasma catecholamine levels in rats exposed to long-term cold. In: McCarty R, Aguilera G, Sabban E, Kvettmansky R (Hrsg.), *Stress: Neural, endocrine and molecular studies*. Taylor Francis: London, 83-89.
- Dronjak S, Jezova D, Kvetnansky R (2004). Different effects of novel stressors on sympathoadrenal system activation in rats exposed to long-term immobilization. *Ann NY Acad Sci* 1018: 113-123.
- Duncan E, Boshoven W, Harenski K, Fiallos A, Tracy H, Jovanovic T, Hu X, Drexler K, Kilts C (2007) An fMRI study of the interaction of stress and cocaine cues on cocaine craving in cocaine-dependent men. *Am J Addict* 16(3): 174-182.
- Ekman P, Davidson RJ (1994). *The nature of emotion: fundamental questions*. Oxford University: New York.
- Elliot R, Friston KJ, Dolan RJ (2000). Dissociable Neural Responses in Human Reward Systems. *J Neurosci* 20(16): 6159-6165.
- Elliot R, Newman JL, Longe OA, Deakin JF (2003). Differential Response Patterns in the Striatum and Orbitofrontal Cortex to Financial Reward in Humans: A Parametric Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurosci* 23(1): 303-307.
- Eriksson PS, Wallin L (2004). Functional consequences of stress-related suppression of adult hippocampal neurogenesis – a novel hypothesis on the neurobiology of burnout. *Acta Neurol Scand* 110: 275-280.
- Ernst M, Paulus MP (2005). Neurobiology of Decision Making: a selective review from neurocognitive and clinical perspective. *Biol Psychiatry* 58(8): 597-604.
- Evans S, Giosan C, Patt I, Spielman L, Difede J (2006). Anger and its association to distress and social/occupational functioning in symptomatic disaster relief workers responding to the September 11, 2001, World Trade Center disaster. *J Trauma Stress* 19(1): 147-152.
- Everitt BJ, Robbins TW (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 8(11): 1481-1489.
- Fehr E, Rockenbach B (2004). Human altruism: economic, neural, and evolutionary perspectives. *Curr Opin Neurobiol* 14(6): 784-790.
- Feldman S, Weidenfeld J (2001): Electrical stimulation of the dorsal hippocampus caused a long lasting inhibition of ACTH and adrenocortical responses to

- photic stimuli in freely moving rats. *Brain Res* 911: 22-26.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299: 1898-1902.
- Forray MI, Gysling K (2004). Role of noradrenergic projections to the bed nucleus of the stria terminalis in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brain Res Rev* 47: 145-160.
- Gallagher BB, Flanigin HF, King DW, Littleton WH (1987). The effect of electrical stimulation of medial temporal lobe structures in epileptic patients upon ACTH, prolactin, and growth hormone. *Neurology* 37(2): 299-303.
- Gold PW, Goodwin F, Chrousos GP (1988). Clinical and biochemical manifestation of depression: relationship to the neurobiology of stress, Part 2. *N Engl J Med* 319: 413-420.
- Gold PW, Chrousos GP (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 7(3): 254-275.
- Goldstein DS (1995). *Stress, catecholamines, and cardiovascular disease*. Oxford University Press: New York.
- Goldstein DS (2003). Catecholamine and stress. *Endocr Regul* 37: 69-80.
- Goldstein DS, McEwen B (2002). Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress* 5: 55-58.
- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2002). Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 20: 6159-6165.
- Gottfried JA, Doherty J, Dolan RJ (2003). Encoding Predictive Reward Value in Human Amygdala and Orbitofrontal Cortex. *Science* 301: 1104-1107.
- Hanson EKS, Schaufeli W, Vrijkotte T, Plomp NH, Godaert GLR (2000). The validity and reliability of the Dutch effort-reward imbalance questionnaire. *J Occup Health Psychol* 5: 142-155.
- Head J, Stansfeld S, Siegrist J (2004). Psychosocial work environment and alcohol dependence. *Occup Environ Med* 61: 219-224.
- Heinrichs M, Gaab J (2007). Neuroendocrine mechanisms of stress and social Interaction: implications for mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 20(2):158-162.
- Herman JP, Cullinan WE, Young EA, Akil H, Watson SJ (1992). Selective forebrain fiber tract lesions implicate ventral hippocampal structures in tonic regulation

- of paraventricular nucleus corticotropin-releasing hormone (CRH) and arginine vasopressin (AVP) mRNA expression. *Brain Res* 592: 228-238.
- Herman JP, Prewitt CM, Cullinan WE (1996). Neuronal circuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress axis. *Crit Rev Neurobiol* 10: 371-394.
- Herman JP, Cullinan WE (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20: 78-84.
- Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 24: 151-180.
- Hobfoll SE (1988). *The ecology of stress*. Hemisphere: New York.
- Huettel SA, Stowe CJ, Gordon EM, Warner BT, Platt ML (2006). Neural signatures of economic preferences for risk and ambiguity. *Neuron* 49(5): 765-775.
- Jaeger AO, Althoff K (1994). *Der-Wilde-Intelligenz-Test (WIT). Ein Strukturdiagnostikum. Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft Für Personalwesen e.V.*. Hogrefe: Göttingen.
- Jedema HP, Grace AA (2004). Corticotropin-Releasing Hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus recorded in vitro. *J Neurosci* 24(43): 9703-9713.
- Jensen J, McIntosh AR, Crawley AP, Mikulis DJ, Remington G, Kapur S (2003). Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli. *Neuron* 40(6): 1251-1257.
- Johnson, J.D., O'Connor, K.A., Deak, T., Spencer, R.L., Watkins, L.R., Maier, S.F. (2002). Prior stressor exposure primes the HPA axis. *Psychoneuroendocrinology* 27, 353-365.
- Joksimovic L, Siegrist J, Meyer-Hammer M, Peter R, Franke B, Klimek WJ, Heintzen MP, Strauer BE (1999). Overcommitment predicts restenosis after coronary angioplasty in cardiac patients. *Int J Behav Med* 6(4): 356–369.
- Joksimovic L, Starke D, von dem Knesebeck O, Siegrist J (2002). Perceived work stress, overcommitment, and self-reported musculoskeletal pain: a cross-sectional investigation. *Int J Behav Med* 9(2): 122–138.
- Kalia M (2005). Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 54(5): 24-27.

- Kasckow JW, Baker D, Geraciotti TD Jr (2001). Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides* 22: 845-851.
- Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry* 48(8): 778-790.
- Kawakami M, Seto K, Terasawa E, Yoshida K, Kiyamoto T, Sekiguchi M, Hattori Y (1968). Influence of electrical stimulation and lesion in limbic structure upon biosynthesis of adrenocorticoid in the rabbit. *Neuroendocrinology* 3: 337-348.
- Kellerwood ME, Dallman MF (1984). Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev* 5: 1-25.
- Kim JJ, Diamond DM (2002). The stressed hippocampus synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 3: 453-462.
- Kim JJ, Koo JW, Hongjoo JL, Han J-S (2005). Amygdala inactivation blocks stress-induced impairments in Hippocampal long-term potentiation and spatial memory. *J Neurosci* 25(6): 1532-1539.
- King-Casas B, Tomlin D, Anen C, Camerer CF, Quartz SR, Montague PR (2005). Getting to know you: reputation and trust in a two-person economic exchange. *Science* 308: 78-83.
- Knight DC, Smith CN, Cheng DT, Stein EA, Helmstetter FJ (1999). Functional MRI of human Pavlovian fear conditioning: patterns of activation as a function of learning. *Neuroreport* 10(17): 3665-3670.
- Knight DC, Cheng DT, Smith CN, Stein EA, Helmstetter FJ (2004a). Neural substrates mediating human delay and conditioning. *J Neurosci* 24(1): 218-228.
- Knight DC, Smith CN, Cheng DT, Stein EA, Helmstetter FJ (2004b). Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4(3): 317-325.
- Knoch D, Pascual-Leone A, Meyer K, Treyer V, Fehr E (2006). Diminishing reciprocal fairness by disrupting the right prefrontal cortex. *Science* 314(5800): 829-832.
- Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D (2000). fMRI Visualization of Brain Activity during a Monetary Incentive Delay Task. *Neuroimage* 12: 20-27.
- Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001a). Anticipation of Increasing Monetary Reward Selectively Recruits Nucleus Accumbens. *J Neurosci* 21(16): 1-5.
- Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001b). Dissociation of

- reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12: 3683-3687.
- Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage* 18(2): 263-272.
- Koegler-Muly SM, Owens MJ, Ervin GN, Kilts CD, Nemeroff CB (1993). Potential corticotropin-releasing factor pathways in the rat brain as determined by bilateral electrolytic lesions of the central amygdaloid nucleus and the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 5: 95-98.
- Koob GF (1991). Behavioral responses to stress: focus on corticotropin-releasing factor. In: Brown MR, Koob GF, Rivier C (Hrsg.), *Stress – neurobiology and neuroendocrinology*. Marcel Dekker: New York, 255-271.
- Koob GF (2006). The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction* 101 Suppl. 1: 23-30.
- Koob GF, Le Moal M (2005). Plasticity of reward neurocircuitry and the ‘dark side’ of drug addiction. *Nat Neurosci* 8(11): 1442-1444.
- Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS (2005). Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 8(11): 1450-1457.
- Krings T, Schreckenberger M, Rohde V, Foltys H, Spetzger U, Sabri O, Reinges MH, Kemeny S, Meyer PT, Moller-Hartmann W, Korinth M, Gilsbach JM, Buell U, Thron A. (2001). Metabolic and electrophysiological validation of functional MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 762-771.
- Krings T, Reinges MH, Willmes K, Nuerk HC, Meister IG, Gilsbach JM, Thron A (2002). Factors related to the magnitude of T2\* MR signal changes during functional imaging. *Neuroradiology* 44: 459-466.
- Krohne HW, Egloff B, Kohlmann C-W, Tausch A (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der „Positive and Negative Affect Schedule“ (PANAS). *Diagnostica* 42(2): 139-156.
- Kumari M, Head J, Marmot M (2004). Prospective study of social and other risk factors for incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II study. *Arch Intern Med* 164: 1873-1880.
- Künig G, Leenders KL, Martin-Sölch C, Missimer J, Magyar S, Schultz W (2000). Reduced reward processing in the brains of parkinsonian patients.

- Neuroreport* 11(17): 3681-3687.
- Kuper H, Singh-Manoux A, Siegrist J, Marmot M (2002). When reciprocity fails: effort–reward imbalance in relation to coronary heart disease and health functioning within Whitehall II study. *Occup Environ Med* 59: 777–784.
- Kuschinsky W (2000). Regulation of Cerebral Blood Flow. In: Baert AL, Sartor K, Youker JE (Hrsg.). *Functional MRI*. Springer-Verlag: Heidelberg, 15-24.
- LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed trial fMRI study. *Neuron* 20: 937-945.
- LaBar KS, LeDoux (2001). Coping with danger: The neural basis of defensive behavior and fearful feelings. In McEwen BS, Goodman HM (Hrsg.), *Handbook of Physiology Section 7: The endocrine system. Vol. IV: Coping with the environment: neuronal and endocrine mechanisms*. Oxford University Press: New York, 139-154.
- Lazarus RS (1966). *Psychological Stress and the coping process*. McGraw-Hill: New York.
- Lazarus RS (1991). *Emotion and adaptation*. Oxford University Press: New York.
- Lazarus RS (1999). *Stress and emotion: A new synthesis*. Springer-Verlag: New York.
- LeDoux JE (1995). Emotion: clues from the brain. *Annu Rev Psychol* 46: 209-235.
- Levine S, Ursin H (1991). What is Stress? In: Brown MR, Koob GF, Rivier C (Hrsg.), *Stress – neurobiology and neuroendocrinology*. Marcel Dekker: New York, 3-20.
- Lewontin RC (1961). Evolution and the theory of games. *J Theor Biol* 1: 382-403.
- Li J, Yang W, Cheng Y, Siegrist J, Cho SI (2005): Effort-reward imbalance at work and job dissatisfaction in Chinese health care workers: A validation study. *Int Arch Occup Environ Health* 78: 198-204.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412: 150-157.
- Lopez JF, Akil H, Watson SJ (1999). Neural circuits mediating stress. *Biol Psychiatry* 46(11): 1461-1471.
- Lucas LR, Celen Z, Tamashiro KL, Blanchard RJ, Blanchard DC, Markham C, Sakai RR, McEwen BS (2004). Repeated exposure to social stress has long-term effects on indirect markers of dopaminergic activity in brain regions associated with motivated behavior. *Neuroscience* 124(2): 449-457.

- Ma S, Morilak DA (2005). Norepinephrine release in medial amygdala facilitates activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to acute immobilisation stress. *J Neuroendocrinol* 17(1): 22-28.
- Magarinos AM, McEwen BS (1995a). Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: Comparison of Stressors. *Neuroscience* 69: 83-88.
- Magarinos AM, McEwen BS (1995b). Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: Involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience* 69: 89-98.
- Maillot C, Million M, Wei JY, Gauthier A, Tache Y (2000). Peripheral corticotropin-releasing factor and stress-stimulated colonic motor activity involve type 1 receptor in rats. *Gastroenterology* 119: 1569-1579.
- Marmot M, Siegrist J, Theorell T (2006). Health and the psychosocial environment at work. In: Marmot M, Wilkinson RG (Hrsg.), *Social Determinants of Health*. Oxford University Press: Oxford, 97-130.
- Mason JW (1968). A review of psychoneuroendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosom Med* 30: 576-609.
- Mason JW (1975). A historical view of the Stress field. *J Human Stress* 1: 6-12.
- May JC, Delgado MR, Dahl RE, Stenger VA, Ryan ND, Fiez JA, Carter CS (2004). Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging of Reward-Related Brain Circuitry in Children and Adolescents. *Biol Psychiatry* 55: 359-366.
- Maynard SJ (2004). *Evolution and the theory of games*. Cambridge University Press: Cambridge.
- McClure SM, Daw ND, Montague PR (2003). A computational substrate for incentive salience. *Trends Neurosci* 26: 423-428.
- McClure SM, Berns GS, Montague PR (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38(2): 339-346.
- McClure SM, York MK, Montague PR (2004). The neuronal substrates of reward processing in humans: the modern role of fMRI. *Neuroscientist* 10(3): 260-268.
- McClure SM, Ericson KM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD (2007). Time discounting for primary rewards. *J Neurosci* 27(21): 5796-5804.
- McEwen BS (1979). Influences of adrenocortical hormones on pituitary and brain function. *Monogr Endocrinol* 12: 467-492.
- McEwen BS (1998a). Protective and damaging effects of stress mediators. *New Engl J Med* 338: 171-179.

- McEwen BS (1998b). Stress, Adaption, and Disease. *Ann N Y Acad Sci* 840: 33-44.
- McEwen BS (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 87(3): 873-904.
- Merboldt KD, Fransson P, Bruhn H, Frahm J (2001). Functional MRI of the human amygdala? *Neuroimage* 14: 253-257.
- Miller GE, Chen E, Zhou ES (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull* 133(1): 25-45.
- Moghaddam B & Jackson M (2004). Effect of stress on prefrontal cortex function. *Neurotox Res* 6(1): 73-78.
- Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ (1996). A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive hebbian learning. *J Neurosci* 16: 1936-1947.
- Montague PR, Hyman SE, Cohen JD (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature* 431: 760-767.
- Müller MB, Zimmermann S, Sillaber I, Hagemeyer TP, Deussing JM, Timpl P, Kormann MSD, Droste SK, Kühn R, Reul JM, Holsboer F, Würst W (2003). Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaption to stress. *Nat Neurosci* 6(10): 1100-1107.
- Niedhammer I, Siegrist J, Landre MF, Goldberg M, Leclerc A (2000). Etudes de qualités psychométriques de la version française du modèle du Déséquilibre Efforts/ Récompenses. *Rev Epidemiol Sante Publique* 48: 419-437.
- Niedhammer I, Teck ML, Starke D, Siegrist J (2004). Effort-Reward Imbalance Model and self reported health: Cross-sectional and prospective results from GAZEL Cohort. *Soc Sci Med* 58 (8): 1531-1541.
- O'Doherty JP (2004). Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 14: 769-776.
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G (2000). Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 11: 893-897.
- O'Doherty JP, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C (2001a). Abstract Reward and punishment representations in the human orbitofrontal Cortex. *Nat Neurosci* 4(1): 95-102.

- O'Doherty JP, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F (2001b). Representations of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 85: 1315-1321.
- O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan R (2002). Neural Responses during Anticipation of a Primary Taste Reward. *Neuron* 33: 815-826.
- O' Doherty JP, Dayan P, Friston K, Ctichley H, Dolan RJ (2003). Temporal difference models and reward related learning in the human brain. *Neuron* 28: 329-337.
- Ohman A (1988). Nonconscious control of autonomic responses: a role for Pavlovian conditioning? *Biol Psychol* 27(2): 113-135.
- Oldfield RC (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113.
- Pacak K, Palkovits M, Kvetnansky R, Yadid F, Kopin IJ, Goldstein DS (1995). Effects of various stressors on in vivo norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and on the pituitary-adrenocortical axis. *Ann N Y Acad Sci* 771: 115-130.
- Pagnoni G, Zink CF, Montague PR, Berns GS (2002). Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nat Neurosci* 5: 97-98.
- Peter R, Siegrist J, Hallqvist J, Reuterwall C, Theorell T, SHEEP Study Group (2002). Psychosocial work environment and myocardial infarction, Improving risk estimation by combining two complementary job stress models in the SHEEP Study. *J Epidemiol Community Health* 56: 294-300.
- Phan KL, Taylor ST, Welsh RC, Decker LR, Noll DC, Nichols TE, Britton JC, Liberzon I (2003). Activation of the medial prefrontal cortex and extended amygdala by individual ratings of emotional arousal: a fMRI study. *Biol Psychiatry* 53: 211-215.
- Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 43(6): 897-905.
- Piazza, Le Moal (1997). Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. *Brain Res Rev* 25: 359-372.
- Pike JL, Smith TL, Hauger RL, Nicassio PM, Patterson TL, McClintick J, Costlow C, Irwin MR (1997). Chronic life stress alters sympathetic, neuroendocrine, and immune responsivity to an acute psychological stressor in humans. *Psychosom. Med.* 59, 447-457.
- Pikhart H, Bobak M Siegrist J, Pajak A, Rywik S, Kyshegyi J, Gostautas A, Skodova Z, Marmot M (2001). Psychosocial work characteristics and self rated health in

- four post-communist countries. *J Epidemiol Community Health* 55: 624–630.
- Pikhart H, Bobak M, Pajak A, Malyutina S, Kubinova R, Topor R, Sebakova H, Nikitin Y, Marmot M (2004). Psychosocial factors at work and depression in three countries of Central and Eastern Europe. *Soc Sci Med* 58 (8): 1475-1482.
- Platt ML & Glimcher PW. (1999). Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400: 233-238.
- Radley JJ, Sisti HM, Hao J, Rocher AB, McCall T, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH (2004). Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 125: 1-6.
- Ramnani N, Elliott R, Athwal BS, Passingham RE (2004). Prediction error for free monetary reward in the human prefrontal cortex. *Neuroimage* 23(3): 777-786.
- Rescorla RA, Wagner AR (1972). A theory of pavlovian conditioning: variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In: Black AH, Prokasy WF (Hrsg.), *Classical conditioning II: Current research and theory*. Appleton Crofts: New York, 64-99.
- Rilling JK, Sanfey AG, Aronson JA, Nystrom LE, Cohen JD (2004). Opposing BOLD responses to reciprocated and unreciprocated altruism in putative reward pathways. *Neuroreport* 15: 2539-2543.
- Rödel A, Siegrist J, Hessel A, Brähler E (2004). Fragenbogen zur Messung beruflicher Gratifikationskrisen. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 25: 227-238.
- Rolls ET, O'Doherty J, Kringelbach ML, Francis S, Bowtell R, McGlone F (2003). Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb Cortex* 13: 308-317.
- Roosendaal B, Griffith Q, Buranday J, de Quervain D, and McGaugh J (2003). The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval of spatial memory retrieval: Dependence upon the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci* 100: 1328-1330.
- Sanfey AG, Rilling JK, Aronson JA, Nystrom LE, Cohen JD (2003). The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. *Science* 300: 1755-1758.
- Sapolsky RM (2003). Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem Res* 28(11): 1735-1742.
- Sapolsky RM, Krey L, McEwen BS (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces

- hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neuroscience* 5: 1221-1227.
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU (2000). How do glucocorticoids influence stress response? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 21: 55-89.
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M (1998). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: DSM-IV; 2. Aufl., übersetzt nach der vierten Auflage des "Diagnostic and statistical manual of mental disorders" der American Psychiatric Association*. Hogrefe: Göttingen.
- Schmidt KH, Metzler P (1992). *Wortschatztest. WST (Testmappe mit Manual, Fragebogen und zwei Auswertungsschablonen)*. Beltz: Weinheim.
- Schneider F, Gur RC, Gur RE, Muenz LR (1994). Standardized mood induction with happy and sad facial expressions. *Psychiatry Res* 51: 19-31.
- Schultz W (2004). Neuronal coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Curr Opin Neurobiol* 14: 139-147.
- Schultz W (2006). Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 57: 87-115.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275: 1593-1599.
- Schwarzer, R (1993). *Stress, Angst und Handlungsregulation*. 3. überarb. und erw. Aufl., Kohlhammer: Stuttgart.
- Selye, H (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138: 32.
- Siegrist, J (1996). *Soziale Krisen und Gesundheit. Eine Theorie der Gesundheitsförderung am Beispiel von Herz-Kreislaufisiken im Erwerbsleben*. Hogrefe: Göttingen.
- Siegrist J (2002). Effort-reward imbalance at work and health. In: Perrewe PL, Ganster PC (Hrsg.), *Historical and current perspectives on stress and health*. JAI Elsevier: Amsterdam, 261-291.
- Siegrist J (2005). Social reciprocity and health: New scientific evidence and policy implications. *Psychoneuroendocrinology* 30: 1033-1038.
- Siegrist J, Klein D (1990). Occupational stress and cardiovascular reactivity in blue-collar workers. *Work Stress* 4: 295-304.
- Siegrist J, Klein D, Voigt KH (1997a). Linking sociological with physiological data: the

- model of effort-reward imbalance at work. *Acta Physiol Scand* 640 (2): 112-116.
- Siegrist J, Peter R, Cremer P, Seidel D (1997b). Chronic work stress is associated with atherogenic lipids and elevated fibrinogen in middle-aged men. *J Intern Med* 242(2): 149-156.
- Siegrist J, Marmot M (2004a). Health inequalities and the psychosocial environment—two scientific challenges. *Soc Sci Med* 58(8): 1463-1473.
- Siegrist J, Starke D, Chandola T, Godin I, Marmot M, Niedhammer I, Peter R (2004b). The measurement of effort-reward imbalance at work: European comparisons. *Soc Sci Med* 58: 1483-1499.
- Sinha R, Lacadie C, Skudlarski P, Wexler BE (2004). Neural circuits underlying emotional distress in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1032: 254-257.
- Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S (2000). Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev* 80(3): 979-1020.
- Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T (2003). Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron* 39(4): 701-711.
- Stansfeld SA, Bosma H, Hemingway H, Marmot MG (1998). Psychosocial work characteristics and social support as predictors of SF-36 health functioning: the Whitehall II study. *Psychosom Med* 60(3): 247-255.
- Stansfeld SA, Fuhrer R, Shipley M, Marmot M (1999). Work characteristics predict psychiatric disorder: prospective results from the Whitehall II study. *Occup Environ Med* 56: 302–307.
- Stansfeld SA, Head J, Marmot M (2000). *Work-related factors and ill health: The Whitehall II Study*. HSE Books: London.
- Steckler T, Holsboer F (1999). Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. *Biol Psychiatry* 46: 1480-1508.
- Stephoe A, Siegrist J, Kirschbaum C, Marmot M (2004). Effort-reward imbalance, overcommitment and measures of cortisol and blood pressure over the working day. *Psychosom Med* 66: 323-329.
- Sugrue LP, Corrado GS, Newsome WT (2005). Choosing the greater of two goods: neural currencies for valuation and decision making. *Nat Rev Neurosci* 6: 363-375.
- Swason LW (1987). The hypothalamus. In: Börklund A, Hökfelt T, Swanson LW

- (Hrsg.), *Handbook of chemical neuroanatomy, vol. 5, integrated systems of the CNS, Part I*. Elsevier Science: Amsterdam, 1-124.
- Talairach J, Tournoux P (1998). *Co-planar stereotaxic atlas of the brain*. Thieme Medical Publishers: New York.
- Tan H, Zhong P, Yan Z (2004). Corticotropin-releasing factor and acute stress prolongs serotonergic regulation of GABA transmission in prefrontal cortical pyramidal neurons. *J Neurosci* 24(21): 5000-5008.
- Thomas RM, Hotsenpiller G, Peterson DA (2007) Acute psychosocial stress reduces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation. *J Neurosci* 27(11): 2734-43.
- Tsutsumi A, Ishitake T, Peter R, Siegrist J, Matoba T (2001a). The Japanese version of the effort-reward-imbalance questionnaire: a study in dental technicians. *Work Stress* 5: 86-96.
- Tsutsumi A, Kayaba K, Theorell T, Siegrist J (2001b). Association between job stress and depression among Japanese employees threatened by job loss in a comparison between two complementary job-stress models. *Scand J Work Environ Health* 27(2): 146–153.
- Tsutsumi A, Nagami M, Morimoto K, Matoba T (2002). Responsiveness of measures in the effort-reward imbalance questionnaire to organizational changes: a validation study. *J Psychosom Res* 52: 249-256.
- Tsutsumi A, Kawakami N (2004). A review of empirical studies on the model of effort-reward imbalance at work: reducing occupational stress by implanting a new theory. *Soc Sci Med* 59(11): 2335-2359.
- Ullsperger M, von Cramon DY (2003). Error monitoring using external feedback: specific roles of the habenular complex, the reward system, and the cingulate motor area revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 23(10): 4308-4314.
- Van der Harst JE, Baars AM, Spruijt BM (2005). Announced rewards counteract the impairment of anticipatory behaviour in socially stressed rats. *Behav Brain Res* 161(2): 183-189.
- Van Vegchel N, de Jonge J, Bosma H, Schaufeli W (2005). Reviewing the effort-reward imbalance model: drawing up the balance of 45 empirical studies. *Soc Sci Med* 60(5): 1117-1131.
- Villringer A (2000). Physiological changes during brain activation. In: Baert AL, Sartor

- K, Youker JE (Hrsg.). *Functional MRI*. Springer-Verlag: Heidelberg, 3-14.
- Villringer A, Dirnagl U (1995). Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 7: 240-276.
- Volkow N, Li T-K (2005). The neuroscience of addiction. *Nat Neurosci* 8(11): 1429-1430.
- Von Neumann J, Morgenstern O (1944). *Theory of games and economic behavior*. Princeton University Press: Princeton.
- Vrijlkotte TGM, van Doornen LJP, de Geus EJC (2000). Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart variability. *Hypertension* 35: 880–886.
- Watson D, Clark LA, Tellegen LA (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 54: 1063-1070.
- Weiss F (2005). Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr Opin Pharmacol* 5(1): 9-19.
- Weyers S, Peter R, Boggild H, Jeppesen HJ, Siegrist J (2006). Psychosocial work stress is associated with poor self-rated health in Danish nurses: a test of the effort-reward imbalance model. *Scand J Caring Sci* 20: 26-34.
- Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 18(1): 411-418
- Williams LM, Liddell BJ, Rathjen J, Brown KJ, Gray J, Phillips M, Young A, Gordon E (2004). Mapping the time course of nonconscious and conscious perception of fear: an integration of central and peripheral measures. *Hum Brain Mapp* 21(2): 64-74.
- Winston JS, Gottfried JA, Kilner JM, Dolan RJ (2005). Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *J Neurosci* 25(39): 8903-8907.
- Wittchen HU, Zaudig, Fydrich, T (1997). *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II* (Testmappe). Hogrefe: Goettingen.
- Yadid G, Overstreet DH, Zangen A (2001). Limbic dopaminergic adaptation to a stressful stimulus in a rat model of depression. *Brain Res* 896(1-2): 43-47.
- Zilles K, Rehkämper G (1998). *Funktionelle Neuroanatomie*. 3. Aufl. Springer-Verlag: Heidelberg.

## IV CURRICULUM VITAE

### Zur Person

Name: Ingo Menrath  
Wohnort: Kronenstr. 2  
40217 Düsseldorf  
Geburtsdatum: 03.05.1976  
Geburtsort: Düsseldorf  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung

1982-1986 Städt. Gemeinschaftsgrundschule in Düsseldorf  
1986-1995 Städt. Lessing-Gymnasium Düsseldorf

### Hochschulstudium

10/1996-03/1997 Studium der Psychologie in Marburg  
04/1997-03/2001 Studium der Psychologie in Köln (Abschlussnote: Sehr gut)  
04/2001-06/2007 Studium der Medizin in Düsseldorf (Abschlussnote: Sehr gut)

### Praktische Tätigkeiten

*Zivildienst*  
10/1995-10/1996 Zivildienst in der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Rheinischen Kliniken Düsseldorf

*Studienbegleitende Tätigkeiten*  
02/1997-09/1999 Häusliche Altenpflege bei der Diakonie in Düsseldorf  
04/1998-10/2001 Psychologischer Testassistent in einer Praxis für Kinder- und Jugendpsychiatrie in Düsseldorf  
11/2001-06/2003 Pflegehelfer in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Kliniken Düsseldorf

*Berufstätigkeit*  
07/2003-06/2004 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Medizinische Soziologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf  
10/2004-12/2005 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Medizinische Soziologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf  
Seit 08/2007 Assistenzarzt am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck

Düsseldorf, 01.04.2008

## V ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig untersucht, ob chronische soziale Belastungen am Arbeitsplatz mit veränderten neuronalen Aktivierungsmustern im Rahmen von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen einhergehen. Als Grundlage diente das Modell beruflicher Gratifikationskrisen – ein sozioepidemiologisches Modell, welches chronische Belohnungsenttäuschungen am Arbeitsplatz erfasst.

Mit Hilfe des Fragebogens zur Messung beruflicher Gratifikationskrisen wurden 200 Mitarbeiter eines Forschungszentrums hinsichtlich ihrer beruflichen Belastungen eingeschätzt. Eine Gruppe von hoch Belasteten und eine Gruppe von niedrig Belasteten nahmen anschließend an einer funktionellen kernspintomographischen Untersuchung teil. In der ersten Hälfte des Experimentes wurden die Probanden fast ausschließlich für erbrachte Leistungen monetär belohnt. In der zweiten Hälfte wurden vermehrt gratifikationskritische Situationen experimentell induziert, indem trotz vergleichbarer Leistungen ein fixer Geldbetrag vom erarbeiteten Guthaben abgezogen wurde.

Die Analyse der funktionellen Daten zeigte Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen während des Erlebens von Belohnungen bzw. Belohnungsenttäuschungen. Ein Großteil der Aktivierungen in der Gruppe der niedrig Belasteten nahm während der Belohnungsenttäuschungen im Vergleich zu den Belohnungen ab. Ein derartiger Aktivierungsverlauf in zentralen Strukturen des neuronalen Belohnungssystems (medialer präfrontaler Cortex, anteriorer cingulärer Cortex, dorsolateraler präfrontaler Cortex) steht im Einklang mit aktuellen Forschungsarbeiten zum Vorhersagefehler. Das Modell des Vorhersagefehlers postuliert eine Abnahme der Aktivierung bei Belohnungsenttäuschungen im Vergleich zu Belohnungen. Dieser Aktivierungsverlauf muss als eine neuronale Anpassungsleistung an veränderte Reiz-Reaktionsverhältnisse interpretiert werden. Eine solche zentralnervöse Adaptationsleistung zeigte die Gruppe der hoch Belasteten nicht. Da die gefundenen Aktivierungsdifferenzen nicht auf mögliche Störfaktoren wie Intelligenz, Rechenleistungen oder psychosoziale Merkmale zurückgeführt werden konnten, lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass chronische berufliche Belastungen zu veränderten neuronalen Aktivierungen beim Erleben von Belohnungen und Belohnungsenttäuschungen führen. Zukünftige Studien sind jedoch notwendig, um den gefundenen Zusammenhang zwischen sozioemotionalen Erfahrungen und zentralnervösen Veränderungen weiter zu erforschen.