

Adipositas- und geschlechtsspezifische Einflüsse auf phasische kardiale Reaktionen bei
verstärkendem Lernen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Lucas Kastner

Geburtsdatum: 09.03.1988 / Geburtsort: Berlin

angefertigt am: Max-Planck-Institut für Neuro- und Kognitionswissenschaften Leipzig, Universität
Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. Arno Villringer, Prof. Dr. Jane Neumann

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 18.09.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung in die Thematik	- 4 -
1.1 Adipositas	- 4 -
1.2 Lernen.....	- 5 -
1.3 Adipositasspezifische Lerndefizite	- 6 -
1.4 Geschlechtsunterschiede im Lernverhalten	- 7 -
1.5 Lernen und das autonome Nervensystem.....	- 8 -
1.6 Adipositasspezifische Veränderungen des autonomen Nervensystems	- 9 -
1.7 Phasische Herzreaktionen – Interbeat Intervals.....	- 10 -
1.8 Rationale der Studie	- 11 -
2. Paper	- 14 -
3. Zusammenfassung der Arbeit	- 23 -
3.1 Behaviorale Ergebnisse.....	- 35 -
3.2 Einfluss der Adipositas auf den Lernvorgang.....	- 36 -
3.3. Einfluss des Geschlechts auf den Lernvorgang	- 36 -
3.4 Zusammenhänge zwischen phasischen Herzreaktionen und dem Lernvorgang	- 37 -
3.5 Schlussfolgerungen.....	- 38 -
4. Literaturverzeichnis.....	- 39 -
5. Appendix	- 48 -
5.1 Zusatzmaterial	- 48 -
5.1.1 Herzratenvariabilität (HRV)	- 48 -
5.1.2 Interbeat Intervals (IBIs)	- 50 -
5.2 weitere Unterlagen (Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit, Erklärung zum eigenen Beitrag des Promovenden, Danksagung, Lebenslauf)	- 51 -

1. Einführung in die Thematik

1.1 Adipositas

Im 21. Jahrhundert stellen das pathologische Übergewicht (*Adipositas*) und die damit assoziierten Komorbiditäten eine der weltweit bedeutendsten medizinischen und sozioökonomischen Herausforderungen für unsere Gesellschaften und Gesundheitssysteme dar.

Bereits zu Beginn des neuen Jahrtausends warnte die WHO in einem Bericht wegen der steigenden Zahlen adipöser Menschen vor einer globalen Adipositas-Epidemie (WHO, 1999). Diese Entwicklungen treffen in gleichem Maße Industrienationen wie Entwicklungsländer, Kinder wie Erwachsene. 2014 waren weltweit bereits 39% der über 18-Jährigen übergewichtig (Body-Mass-Index [BMI]>25 kg/m²) und 13% adipös (BMI>30kg/m²). 41 Millionen Kinder unter 5 Jahre sind übergewichtig oder adipös und in der Mehrzahl aller Länder sterben mehr Menschen an den Folgen von Übergewicht und Adipositas als durch Untergewicht und Mangelernährung (WHO, 2016). Der Fortgang dieser Entwicklung kann und muss verhindert werden, denn Adipositas ist behandelbar.

Trotz der immensen Bedeutung einer erfolgreichen Behandlung der Adipositas, sind die sie auslösenden und unterhaltenden grundlegenden Faktoren noch immer nicht vollständig untersucht. Besonders neurowissenschaftlichen und behavioralen Aspekten kommen im Verständnis der pathologischen Grundlagen eine tragende Rolle zu. So sind unterschiedliche Abweichungen aus neurowissenschaftlichen Studien bei adipösen Menschen bekannt, die zu unvorteilhaftem Verhalten führen können: Adipositas ist mit impulsiverem Verhalten assoziiert (Delgado-Rico et al. 2012), die Verarbeitung von positivem und negativen Feedback ist verändert (Mobbs et al. 2010; Zhang et al. 2014) und die Diskontierung monetärer Belohnung verstärkt (Simmank et al. 2015) – Adipöse Personen präferieren also oft kleinere Belohnungen in der Gegenwart gegenüber größeren Belohnungen in der Zukunft. Adipositas scheint also mit Veränderungen wichtiger Entscheidungsprozesse einher zu gehen und die Wahrnehmung negativer Langzeitfolgen scheint geringer ausgeprägt zu sein. Damit besteht ein erhöhtes Risiko für ungünstiges Verhalten, das zur Entwicklung und Aufrechterhaltung von Adipositas beiträgt. Die Ursachen dieser Veränderungen, sowie die damit einhergehenden Einschränkungen im Lernverhalten, könnten wichtige Ansatzpunkte neuer Therapieverfahren darstellen. Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zur Analyse dieser grundlegenden Ursachen leisten.

Im Rahmen meiner Promotion habe ich in einem Verhaltensexperiment eine probabilistische Lernaufgabe mit monetärem Feedback durchgeführt und das Lernverhalten, sowie die damit einhergehenden kardialen Reaktionsmuster von schlanken und adipösen Frauen und Männern untersucht. Speziell die Rolle der Feedback-Valenz, also die differenzielle Wirkung von positivem und negativem Feedback, sowie der Einfluss von Geschlecht und Adipositas auf Lernverhalten und autonome Reaktionen standen im Zentrum meiner Analyse. Die Verarbeitung externen Feedbacks geht mit distinkten phasischen kardialen Reaktionen einher, deren Bedeutung derzeit diskutiert wird (Somsen et al. 2000, Crone et al. 2003, 2005, Van der Veen et al. 2004a). Neben behavioralen und autonomen Analysen verwendeten wir computerbasierte Modellierungen um lern-relevante neuronale Signale mit den kardialen Reaktionen in Zusammenhang zu bringen und erstmalig im Kontext der Adipositas anzuwenden.

1.2 Lernen

Im Sinne der operanten Konditionierung lernt ein Individuum durch eine direkte beziehungsweise indirekte Belohnung oder Bestrafung, sein Verhalten und damit die ausgebildeten Reiz-Reaktions-Assoziationen zu modifizieren. Gemäß den Konsequenzen des eigenen Handelns wird das Verhalten folglich angepasst. Entscheidungen und Handlungen, die zu Belohnung, Gewinn oder positivem Feedback führen, werden in zukünftigen Situationen wiederholt und dementsprechend in ihrer Frequenz erhöht, während Verhalten, das zu Bestrafung, Verlust oder negativem Feedback führt, zukünftig vermieden werden sollte (Skinner, 1938, Thorndike, 1911).

Die Valenz der Lernbedingung – also das Lernen aus Belohnung gegenüber dem Lernen aus Bestrafung – scheint trotz grundlegender Gemeinsamkeiten eine wichtige unterscheidende Rolle zu spielen. Einerseits konnte in verschiedenen Studien die Rolle des Dopamins als wichtigster Neurotransmitter in beiden Lern-Bedingungen in gesunden Populationen gezeigt werden (Delgado et al. 2008; Kim et al. 2006). Andererseits wurden auf behavioraler Ebene verlängerte Reaktionszeiten in der Bestrafungs- im Vergleich zur Belohnungsbedingung oder auch unterschiedliche funktionelle neuronale Aktivitätsmuster innerhalb der Basalganglien als wichtige valenzabhängige Unterschiede nachgewiesen (Delgado et al. 2000; Mattfeld et al. 2011; Robinson et al. 2010a). Die differierenden Rollen dopaminerger D2-Rezeptoren und glutamaterger NMDA-Rezeptoren in der kortikalen Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung deuten auf unterschiedliche, teils überlappende Verarbeitungs-Mechanismen innerhalb der beiden Lernbedingungen hin (Jocham et al. 2014, Guitart-Masip et al. 2014). Aufgrund dieser Daten sollte die differenzielle Verarbeitung von Belohnungs- und Bestrafungsreizen dringlich in der Analyse Feedback-basierten Lernens berücksichtigt werden. In der vorliegenden Studie adaptierten wir deshalb ein spezielles probabilistisches Lern-Paradigma, welches in ähnlicher Form bereits in früheren Studien erfolgreich zur Abgrenzung der belohnungs- und bestrafungsbasierten Lernbedingung auf behavioraler und funktioneller Ebene benutzt worden ist (Kim et al. 2006, Bódi et al. 2009, Mattfeld et al. 2011).

Die dem verstärkenden Lernen zugrundeliegenden Prozesse wurden bereits extensiv bei gesunden Probanden und darüber hinaus auch bei Vorliegen verschiedener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen untersucht, wie beispielsweise bei Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Depression, Schizophrenie oder Suchterkrankungen (De Ruyter et al. 2009; Frank et al. 2004; Gradin et al. 2011; Maia & Frank, 2011; Mathar et al. 2017, Park et al. 2010). Für erfolgreiches Lernen ist eine intakte neuronale Feedback-Verarbeitung notwendig, welche in besonderem Maße von dopaminergen Projektionen abhängig ist (Glimcher, 2011). Diese dopaminergen Neurone projizieren hauptsächlich aus dem Mittelhirn in striatale und präfrontale Zielregionen um Lernvorgänge zu lenken. Insbesondere die postsynaptische D1- und D2-Rezeptor-Aktivität spielt eine entscheidende Rolle, da Veränderungen in der Feuerrate der dopaminergen Neurone den so genannten Vorhersagefehler (*prediction error*) kodieren (Mathar et al. 2017). Dieses neuronale Signal bildet die Abweichungen zwischen erwartetem und tatsächlichem Ergebnis einer Handlung ab (Schultz et al. 1997). Ein positiver Vorhersagefehler entsteht in Situationen in denen ein Ergebnis besser ist als erwartet, ein negativer Vorhersagefehler kennzeichnet, dass ein Ergebnis schlechter ausfällt. Die Stärke des Vorhersagefehlers zeigt dabei das Ausmaß der Abweichung zwischen erwartetem und tatsächlichem Ausgang einer Entscheidung an, besonders unerwartete oder überraschende Ergebnisse verursachen folglich größere Vorhersagefehler. Mittels des Vorhersagefehlers signalisiert das Gehirn also, wie stark und in welche Richtung das gegenwärtige Verhalten in Zukunft angepasst werden sollte (Schultz et al. 1997, 2002). Imbalancen oder kleinste Veränderungen in der tonischen Aktivität der dafür verantwortlichen dopaminergen Neurone können bereits zu einer gestörten Verarbeitung von Feedback und folglich suboptimalem Lernverhalten führen.

Zur Berechnung und Analyse des Vorhersagefehler-Signals implementierten wir ein Q-Learning Modell (Watkins and Dayan 1992), welches bereits erfolgreich in einem vergleichbaren implizit-

probabilistischen Lernparadigma zur Abbildung erfolgreichen verstärkenden Lernens angewendet wurde (Mathar et al. 2017). Das Modell simuliert die Ausbildung von Stimulus-Feedback-Assoziationen anhand gewichteter Verbindungen der unterschiedlichen Symbole mit den entsprechenden Ergebniswahrscheinlichkeiten und ihre dynamischen Integration über die Zeit. Mittels der Lernrate α kann Probanden- und Valenz-spezifisch berechnet werden, wie stark neue Erfahrungen in einem Einzelversuch sich auf das bereits erworbene Wissen aus allen vorangegangenen Versuchen auswirken (Sutton & Barto 1998; Gläscher & O'Doherty 2010). Sie zeigt also an, in wie weit die bereits ausgebildeten Werte-Repräsentationen durch einzelne Feedback-Präsentationen aktualisiert werden. Der Konsistenzparameter β beschreibt dabei, wie deterministisch oder stochastisch ein Proband über den Versuchsablauf hinweg vorgeht. Der Vergleich von β mit dem auf behavioraler Ebene beobachteten Wechselverhalten des Probanden zwischen den möglichen Entscheidungsoptionen ermöglicht es, die Modellgenauigkeit abzuschätzen und damit folglich einzuordnen, wie präzise das Modell das Verhalten des Probanden beschreibt. Der Vorhersagefehler beschreibt wie stark erwartetes und tatsächliches Ergebnis voneinander abweichen und bedingt damit die kontinuierliche Aktualisierung der kortikalen Werte-Repräsentationen während des Lernvorgangs. Anhand moderner computationaler Lern-Modelle (computational reinforcement models) können die individuellen Unterschiede in der Lernperformanz und den jeweils angewandten Strategien während verstärkenden Lernens quantifiziert werden (Rodriguez et al. 2006; Klein et al. 2007; Lee et al. 2014; Mathar et al. 2017).

1.3 Adipositasspezifische Lerndefizite

Verschiedene Studien zur zerebralen Morphologie und Konnektivität bei Adipositas konnten übereinstimmend tiefgreifende Abweichungen im dopaminergen System als wichtigstes Korrelat der zerebralen Kodierung des Vorhersagefehlers zeigen (De Weijler et al. 2011, Horstmann et al. 2015b, Volkow et al. 2011, Wang et al. 2001), obwohl die genauen neurochemischen und -funktionellen Signalwege noch nicht identifiziert werden konnten. Darüber hinaus sind weitläufige adipositasspezifische Veränderungen in Hirnstruktur und -funktion von striatalen Regionen bis zu frontalen Cortices der sensorischen Wahrnehmung und Kognitionskontrolle bekannt, welche eine wichtige Rolle in Lern-Prozessen und der Feedback-Verarbeitung spielen (Figley et al. 2016, García-García et al. 2015, Hogenkamp et al. 2016, Horstmann et al. 2011, Kullmann et al. 2011). Die phänotypische Ausprägung dieser Unterschiede liegt unter anderem in einer abweichenden Sensitivität gegenüber Belohnung und Bestrafung im Vergleich zu schlanken Probanden (Mobbs et al. 2010; Delgado-Rico et al. 2012; Zhang et al. 2014). Ähnliche Abweichungen sind aus Dopamin-abhängigen Störungen wie den Parkinson-Syndromen und des Morbus Parkinson bekannt (Frank et al. 2004). Diese neuronalen Befunde deuten auf adipositasspezifische Veränderungen hin, sowohl im Lernverhalten als auch in der Integration positiven und negativen Feedbacks.

Einen wichtigen positiven Verstärker für erfolgreiches Lernverhalten stellen Nahrungsreize dar, zweifellos mit exponierter Bedeutung bei Adipositas. So wurden die belohnenden Eigenschaften von Nahrung, sowie die erhöhte Ansprechempfindlichkeit auf Nahrungsreize bei adipösen Probanden bereits detailliert untersucht (Stice et al. 2009, Alonso-Alonso et al. 2015, Mathar et al. 2016). In einer kürzlich erschienenen Studie zeigten García-García et al. (2014) systematisch erhöhte neuronale Aktivierungsmuster in Regionen wie der Amygdala und des Striatums als Antwort auf Belohnung in Form von Nahrung bei adipösen im Vergleich zu schlanken Probanden. Gerade aufgrund ähnlicher Beeinträchtigung spezifischer Entscheidungsmechanismen, einer gesteigerten Impulsivität und einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber negativen Langzeitfolgen wurden adipositasspezifische Defizite im Lernverhalten häufig mit Charakteristika von Suchterkrankungen verglichen (Carr et al. 2011, Horstmann et al. 2011, García-García et al. 2014). Des Weiteren unterscheiden sich die erhöhten neuronalen Aktivitätsmuster abhängig vom Körpergewicht, insbesondere für hochkalorische Nahrungsreize. Dabei besteht eine positive Assoziation zwischen

höheren BMI-Werten und der neuronalen Aktivität in Regionen der Belohnungsprozessierung (Pursey et al. 2014). Als Anpassungsvorgang an Belohnungsreize untersuchten Horstmann et al. (2015a) das Appetenzverhalten für positives Feedback in Form von Belohnung durch Nahrung. Durch Verzehr ebendieser Belohnung wird ihr eigener Wert devaluiert, durch die einsetzende Sättigung sollte also die Motivation für weitere Belohnung verringert und das Verhalten entsprechend angepasst werden. Es zeigte sich allerdings, dass es trotz Sättigung bei übergewichtigen Probanden zu einer geringer ausgeprägten Abschwächung ihres Auswahlverhaltens für die Belohnung kam. Gleichzeitig war jedoch kein Unterschied in der subjektiv bewerteten Motivation, die Belohnung zu erhalten, messbar. Diese Funde deuten auf einen abgeschwächten motivationalen Einfluss auf die Verhaltensadaptation bei adipösen Probanden hin und lassen auf das Überwiegen eines starren, nicht situationsgerechten Entscheidungsverhaltens aus Gewohnheit schließen. Im Einklang dazu stehen Ergebnisse aus Studien mit Jugendlichen zu mentalen Konfliktsituationen, in welchen eine positive Assoziation zwischen Übergewichtigkeit und kognitiver Inflexibilität im Stroop-Test (Stroop, 1935) nachgewiesen werden konnte (Delgado-Rico et al. 2012).

Die bekannten adipositasspezifischen Veränderungen gehen allerdings weit über den Kontext von Nahrung hinaus, obwohl die kortikale Verarbeitung nicht-nahrungsbedingter Belohnung sowie auch von bestrafendem Feedback bisher weniger umfangreich untersucht wurde. Opel et al. (2015) berichteten von verstärkten neuronalen Reaktionen bei adipösen Testpersonen in Gehirnregionen, welche für belohnungsbasierte Prozesse kodieren, wenn die Probanden Geld gewannen, allerdings wurden keine Unterschiede bei Geld-Verlusten gefunden. Coppin et al. (2014) konnten neben Defiziten im Arbeitsgedächtnis auch ein unvorteilhaftes Auswahlverhalten sowohl für nahrungsbasierte als auch monetäre Belohnungsreize bei Adipositas nachweisen. In einer probabilistischen Lernaufgabe zeigten sich dabei defizitäre Entscheidungen nur bei der Bestrafungsbedingung. Diese Einschränkung wurde als Anzeichen einer bei den adipösen Probanden generell vermindert ausgeprägten Fähigkeit gedeutet, negative Ergebnisse zu vermeiden.

In der zerebralen Morphologie und Konnektivität zeigen sich also adipositasspezifische Unterschiede, die auf eine gestörte Feedback-Verarbeitung und damit veränderte Prozessierung von Belohnung und Bestrafung in Verbindung mit einer weniger flexiblen Verhaltensanpassung hindeuten.

1.4 Geschlechtsunterschiede im Lernverhalten

Einen wichtigen modulierenden Faktor für adipositasspezifische Veränderungen von Lernmechanismen, sowohl für nahrungsbasierte Reize, als auch für nahrungsunabhängige Stimuli, könnte das Geschlecht darstellen. Geschlechtsunterschiede wurden bereits im Essverhalten (Herman & Polivy 2010; Westenhofer 2005), der inhibitorischen Kontrolle gegenüber Nahrungsstimuli (Mühlberg et al. 2016) sowie in der allgemeinen Hirnstruktur und -funktion (Cosgrove et al. 2007; Ruigrok et al. 2014) in verschiedenen Untersuchungen beobachtet. Mittels zerebraler Bildgebungsstudien konnten geschlechtsabhängige Unterschiede in der kortikalen Verarbeitung von Nahrungsstimuli sowohl in Gehirnarealen der behavioralen Kontrolle, als auch in Arealen der Affektregulation und Belohnungs-Verarbeitung (Killgore & Yurgelun-Todd 2010; Cornier et al. 2010; Geliebter et al. 2013; Wang et al. 2009) bestätigt werden. In den bisherigen behavioralen Untersuchungen erzielten männliche Probanden höhere Leistungen als weibliche Probanden in Umkehrlernaufgaben (Evans & Hampson, 2015) und erreichten bessere Ergebnisse im Iowa Gambling Task (Evans & Hampson, 2015; Weller, Levin, & Bechara, 2009). Dabei zeigten männliche Probanden eine Präferenz für sichere Auswahlmöglichkeiten mit kleineren monetären Belohnungen bei geringem Risiko für Bestrafung, während weibliche Probanden riskantere Auswahlmöglichkeiten mit größeren unmittelbaren Belohnungen bei höheren unregelmäßigen Bestrafungen bevorzugten (Overman, 2004). Diese Entscheidungspräferenz für riskante Entscheidungen wurde auch von Horstmann et al. (2011) bestätigt. In der behavioralen Analyse zeigten übergewichtige Frauen neben

einer Präferenz für riskante Entscheidungen mit niederfrequenter hoher Bestrafung auch eine verringerte behaviorale Adaptation nach Bestrafung. Als Ursache vermuteten die Autoren das Überwiegen eines starren nicht-situationsbezogenen Verhaltens. Unterstützt wurde diese Annahme durch geschlechtsspezifische positive Korrelationen zwischen dem Body-Mass-Index und dem Volumen der grauen Hirnsubstanz (*grey matter volume*) in Arealen, welche für zielgerichtetes Verhalten und die Ausbildung von Gewohnheiten kodieren. Bereits Zhang et al. (2014) beobachteten signifikante Geschlechtsunterschiede bei assoziativem Lernen, wobei besonders bei Frauen hohe BMI-Werte mit schlechter Lernleistung von Stimuli im Kontext hochkalorischer Nahrung einhergingen.

Auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der Serum Dopamin-Konzentration spielen eine entscheidende Rolle für die Lernfähigkeit. Bei gesunden Probanden zeigten Robinson et al. (2010b) geschlechtsabhängige Unterschiede im Lernen durch Bestrafung unter künstlich reduzierten Dopamin-Serumspiegeln. Die kontrollierte Absenkung der Dopamin-Serumkonzentrationen führte bei Frauen zu einer signifikanten Verbesserung der Verhaltensanpassung im Vergleich zu Männern, insbesondere nach negativem Feedback. Mathar et al. (2017) konnten zeigen, dass bereits geringfügig veränderte tonische Dopaminlevel die Generierung des Vorhersagefehlers beeinflussen können und somit die kortikalen Mechanismen zur Feedback-Verarbeitung signifikant beeinflussen.

Auf Grundlage der bekannten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der zerebralen Morphologie und Konnektivität ist davon auszugehen, dass das Geschlecht einen direkten Einfluss auf Lernprozesse und die Verarbeitung von Feedback hat und deshalb bei der Untersuchung adipositasspezifischer Lerndefizite als wichtiger modulierender Faktor berücksichtigt werden sollte.

1.5 Lernen und das autonome Nervensystem

Neben externen spielen auch interne Feedback-Signale in Form von kortikalen Repräsentationen der Umwelt eine wichtige Rolle um unser Verhalten flexibel den sich kontinuierlich ändernden Anforderungen unserer Welt anzupassen. Eine in ihrer Bedeutung herausragende Struktur, an der Messungen des autonomen Zustands während höherer kognitiver Prozesse möglich sind, ist das Herz.

Bereits 1865 postulierte der französische Arzt und Physiologe Claude Bernard die Existenz einer strukturellen Verbindung zwischen Gehirn und Herz über den Nervus vagus (Thayer & Lane 2009). Eine untrennbare Wechselwirkung aus Physiologie, Emotionen und Entscheidungsverhalten beschrieb Antonio Damasio in seiner Hypothese der somatischen Marker, die er mit Bechara anhand experimenteller Ergebnisse weiter untermauern konnte (Damasio 1991, 1994; Bechara & Damasio 2005). Hiernach müssten besonders in komplexen Situationen mit unsicherer Entscheidungsgrundlage bewusste Überlegungen mit somatischen Zuständen in Einklang gebracht werden, um das Entscheidungsverhalten effizienter, beziehungsweise überhaupt erst möglich zu machen. Thayer und Lane entwickelten die Idee weiter und veröffentlichten schließlich ihre Theorie der neuroviszeralen Integration in welcher sie autonome, attentionale und affektive Prozesse in einem Modell anhand funktioneller MRT-Daten und Herzratenvariabilitäts-Messungen als Index autonomer Aktivierung bündelten (Thayer & Lane 2000, 2009).

Verschiedene Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Verarbeitung von Feedback und autonomen Reaktionen zeigen. Gehirnregionen wie der anteriore cinguläre Cortex sind sowohl sensitiv gegenüber der Detektion von Fehlern als auch an der Generierung des Vorhersagefehlers beteiligt (Holroyd et al. 2004; Fiehler et al. 2004; Matsumoto et al. 2007; Silvetti et al. 2013). Gleichzeitig sind sie Bestandteile von Kontrollschleifen für autonome Prozesse und deren dynamischer Integration (Critchley et al. 2001, 2003, 2005; Hajcak et al. 2003). Über ein feines neuronales Zusammenspiel zwischen Kerngebieten des präfrontalen Cortex, Gyrus cinguli, Insula und

Amygdala und deren Umschaltung über Neurone im Hirnstamm sind zentrale kortikale Prozesse mit der Aktivität des autonomen Nervensystems abgestimmt (Thayer & Lane 2009).

1.6 Adipositasspezifische Veränderungen des autonomen Nervensystems

Bei Adipositas spielen neben der veränderten zerebralen Morphologie, sowie aberranten neurofunktionellen Prozessen, besonders auch Veränderungen in der Funktion des autonomen Nervensystems eine entscheidende Rolle. Zu diesen Veränderungen zählen sowohl eine Dysbalance des autonomen Nervensystems im Sinne einer tonischen Überaktivität des Sympathikus in Ruhe, als auch gestörte reflektorische Mechanismen der kardiovaskulären Adaptation. Messbar ist der erhöhte sympathische Tonus bei adipösen Probanden unter Anderem in der stark erhöhten sympathischen Muskelaktivität in Ruhe (Alvarez et al. 2002; Sivenius et al. 2003; Grassi et al. 2004). Nichtsdestotrotz sind die Veränderungen der autonomen Aktivität unterschiedlich stark an den einzelnen Organsystemen ausgeprägt, so dass Vaz et al. (1997) ein heterogenes regionales Aktivitätsmuster bei Adipositas zeigen konnten. Während die regionalen noradrenergen Plasmaspiegel an der Niere und den Gefäßen der Skelettmuskulatur bei übergewichtigen Probanden stark erhöht waren, konnte eine auf etwa die Hälfte verringerte Noradrenalin-Konzentration am Herzen bei adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Testpersonen gemessen werden. Diese Veränderungen werden auch entscheidend durch das Verteilungsmuster des Fettgewebes beeinflusst, da sich beim viszeralen Phänotyp der Adipositas stärkere Einschränkungen der autonomen Funktion finden lassen als beim peripheren Typ (Grassi et al. 2004). Auch Adipokinen wie Leptin, freien Fettsäuren oder aus Adipozyten freigesetzten Zytokinen wie dem C-reaktiven Protein und Interleukin-6 kommt als neurohumeralen Faktoren eine entscheidende Rolle bei der erhöhten sympathischen Aktivität zuteil, während die genauen Signalwege und physiologischen Grundlagen noch nicht vollends geklärt worden sind (Smith et al. 2012). Nach Davy et al. (2009) ist Adipositas mit einer verstärkten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems assoziiert, da Angiotensinogen auch zum Teil direkt aus viszeralen Adipozyten exprimiert wird. Ein direkter experimenteller Nachweis konnte in der Studie jedoch nicht erbracht werden. Der erhöhte autonome Ruhetonus ist allerdings mit der globalen Entwicklung subklinischer Endorganschäden an Herz, Blutgefäßen und Nieren (Lambert et al. 2010) und dem metabolischen Syndroms assoziiert (Straznicky et al. 2008). Dabei verstärken sich der überaktivierte sympathoadrenerge Tonus und der erhöhte Insulin-Spiegel wechselseitig (Smith et al. 2012).

Ein wichtiger physiologischer Mechanismus der autonomen Adaptation ist der Baroreflex, welcher eine reflektorische Senkung der Herzfrequenz im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus nach Detektion erhöhter Blutdrücke durch Barorezeptoren in Aortenbogen und Karotissinus beschreibt. Verschiedene Studien konnten eine Verminderung der physiologischen kardialen Anpassungsfähigkeit durch Abschwächung des Baroreflex sowohl bei adipösen Probanden ohne Bluthochdruck (Grassi et al. 1995; Alvarez et al. 2002; Beske et al. 2002; Skrapari et al. 2007) als auch eine darüber hinaus aggravierte Reduktion in der Sensitivität bei hypertensiven adipösen Probanden (Grassi et al. 2000) aufzeigen.

Zur Messung der tonischen autonomen Aktivität stellt die *Herzratenvariabilität* (*heart rate variability, HRV*) ein gut etabliertes Maß dar – mittels Messung der zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen R-Zacken als Index einzelner Herzaktionen im EKG und deren Änderungsmuster können Parameter für die Aktivität der Komponenten des autonomen Nervensystems über 5-minütige Abstände quantifiziert werden (siehe 5.1.1, Abbildung 1). Diese Auswertungen erfolgen hauptsächlich anhand von Zeitbereichs- (*time domain*) und Frequenzbereichsanalysen (*frequency domain analysis*). Zu den einfachsten und weitverbreitetsten Parametern der Zeitbereichsanalysen gehört beispielsweise die *SDANN* (*standard deviation of all normal RR-intervals*). Sie beschreibt die Standardabweichung der durchschnittlichen RR-Intervalle aller 5-minütigen Messreihen einer EKG-Aufzeichnung und dient

damit als Marker der Langzeit-Gesamtvariabilität (siehe 5.1.1, Abbildung 2). Anhand der Frequenzbereichsanalysen können mittels Spektralanalysen genau die Anteile der Frequenzen ermittelt werden, aus denen sich die Variabilität der Herzfrequenz zusammensetzt (siehe 5.1.1, Abbildung 3). Die unterschiedlichen Frequenzbänder repräsentieren dabei die modulierenden Effekte des Sympathikus und Parasympathikus auf die Herzfrequenz unter dem Einfluss basal ablaufender physiologischer Prozesse wie der Thermoregulation oder des Baroreflex. So steht zum Beispiel das *low frequency band (LF)* für die eher langsamen und damit niederfrequenten Impulse des sympathischen Nervensystems auf die Herzfrequenz bei zusätzlichem Einfluss des Parasympathikus, während das *high frequency band (HF)* vorzugsweise die schnellen, hochfrequenten, vagalen Signale des Parasympathikus abbildet. Diese grundlegenden Zusammenhänge konnten anhand physiologischer und pharmakologischer Untersuchungen erklärt werden (Task Force 1996, Deepak 2011, Thayer et al. 2010). Standardisierte Mess- und Analysebedingungen wurden von einer Task Force der europäischen und nordamerikanischen Kardiologen und Rythmologen zur besseren Vergleichbarkeit festgelegt und die HRV bereits umfassend zur Quantifizierung der kardiovaskulären Mortalität angewendet (Task Force 1996, Thayer et al. 2010). Auch in der Analyse von Lern-Prozessen werden HRV-Parameter erfolgreich angewendet, so konnten Gianaros et al. (2004) in einem Paradigma zur internen Fehlererkennung einen Zusammenhang zwischen erhöhten Belastungen des Arbeitsgedächtnisses und HRV-Parametern zeigen. Passend zu den gemessenen HRV-Werten war der zerebrale Blutfluss in eben jenen Hirnarealen erhöht, in welchen die autonome Aktivität mit emotionalen behavioralen Prozessen integriert wird. Gleichsam wurden Assoziationen zwischen zerebralen Kontrollarealen der autonomen Aktivität und den entsprechenden HRV-Parametern von Thayer & Lane (2000) oder Critchley et al. (2000) nachgewiesen.

Zu den allgemein bekannten adipositas- und geschlechtsspezifische HRV-Unterschieden gehören höhere Level parasympathischer Aktivität bei Frauen im Vergleich zu Männern, während bei adipösen Probanden der Sympathikotonus im Vergleich zu schlanken Probanden überwiegt (Zahorska-Markiewicz et al. 1993; Ramaekers et al. 1998; Antelmi et al. 2004; Thayer et al. 2010; Windham et al. 2012; Koenig & Thayer, 2016). Die direkten Einflüsse von Adipositas und Gewichtsreduktion auf die kardiovaskuläre autonome Funktion und HRV konnten Karason et al. (1999) in ihrer Studie zeigen. Verglichen wurde eine Gruppe schlanker Probanden mit zwei Gruppen übergewichtiger Probanden – dabei eine Gruppe mit operativer bariatrischer Gastroplastie und eine Gruppe mit Ernährungsberatung – vor und ein Jahr nach Intervention. Zu Beginn der Studie zeigten die übergewichtigen Probanden höhere Blutdruckwerte, eine höhere Norepinephrin-Ausscheidung im Urin sowie einem höheren Sympathikotonus entsprechende Werte in der HRV-Analyse. SDANN als Marker der Langzeit-Gesamtvariabilität und die HF im Sinne einer generellen sympathischen Überaktivität waren bei den adipösen Probanden verringert. Ein Jahr nach Intervention zeigte sich in der chirurgisch behandelten Gruppe nicht nur ein signifikant geringeres Körpergewicht, sondern damit einhergehend auch signifikant niedrigere Blutdruckwerte, eine geringere Norepinephrin-Ausscheidung im Urin und verbesserte HRV-Werte im Vergleich mit der anderen adipösen Gruppe. Die SDANN-Werte waren hin zu einer vergrößerten Gesamtvariabilität verbessert und auch die HF-Werte als Index der vagalen Aktivität hatten sich im Vergleich signifikant gesteigert. Die Ergebnisse dieser Studie liefern starke Hinweise für den direkten Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust – also der Abnahme der Adipositas – und Verbesserungen der autonomen Aktivität.

1.7 Phasische Herzreaktionen – Interbeat Intervals

Zur detaillierteren Untersuchung adipositaspezifischer Veränderungen der autonomen Aktivität bestimmten wir zusätzlich zur HRV so genannte *cardiac Interbeat Intervals (IBIs)* – also Ereignis-zentrierte phasische Herz-Reaktionen – als Maß der Sensitivität gegenüber Belohnung und Bestrafung. Im Gegensatz zur HRV beschreiben einzelne IBIs nur einen Zeitraum von wenigen Hundert Millisekunden und ermöglichen damit die Untersuchung der direkten autonomen Reaktion

auf ein einzelnes Ereignis, wie die Präsentation eines Stimulus oder Feedbacks (siehe 5.1.2, Abbildungen 4 und 5). Diese Methodik wurde bereits umfassend und erfolgreich in verschiedenen Studien angewandt (Van Duijvenvoorde et al. 2013; Groen et al. 2007, 2008, 2009; Crone et al. 2004a; Van der Veen et al. 2004a, 2004b; Somsen et al. 2000, 2004; Fiehler et al. 2004). Aus der Literatur ist ein hochspezifisches Muster phasischer kardialer Reaktionen bekannt: auf die Präsentation eines Stimulus folgt eine initiale Verlangsamung (*initial deceleration*) der Herzrate, welche innerhalb einer Sekunde gipfelt und innerhalb von 2-4 Sekunden durch eine beschleunigende Erholungsreaktion (*acceleratory recovery*) zurück auf Baseline-Niveau gebracht wird. Dabei hat die Valenz des Feedbacks einen wichtigen Effekt. Als unmittelbare Reaktion auf die Präsentation eines negativen Feedbacks zu einer vorangegangenen Entscheidung wird eine systematisch auftretende verlängerte Herzraten-Dezeleration (*prolonged initial deceleration*) beobachtet, während nach positivem Feedback eine relativ schnellere Beschleunigung zur Erholung der Herzrate auf Baseline-Niveau führt (Hajcak et al. 2003, Crone et al. 2003, Van der Veen et al. 2004a, Groen et al. 2007). Auch auf unerwartetes Feedback folgt eine stärkere Dezeleration der Herzrate als auf erwartetes Feedback (Somsen et al. 2000). Sogar Korrelate von Verhaltensanpassungen während der Präsentationen der entsprechenden Stimuli konnten in phasischen kardialen Reaktionen nachgewiesen werden (Hajcak et al. 2003). Dabei spielt die Fähigkeit, negatives Feedback erfolgreich zur Verhaltensanpassung zu nutzen, eine wichtige Rolle. Nach negativem Feedback war die Herzraten-Dezeleration noch verstärkt, wenn eine korrekte Verhaltensanpassung im darauffolgenden Versuchsdurchgang erfolgte. Folgte keine erfolgreiche Verhaltensanpassung mit positivem Feedback, waren die IBIs nicht verändert (Van der Veen et al. 2004a). Auf dieser Grundlage konnten signifikante Unterschiede im Ausmaß der kardialen Verlangsamung zwischen Gruppen von Probanden mit guten gegenüber schlechten Lernergebnissen gezeigt werden (Somsen et al. 2000). Anhand der dynamischen Veränderungen der IBIs lassen sich Rückschlüsse auf die Fähigkeit der erfolgreichen Utilisation von Feedback im Verlauf des Lernvorgangs ableiten, so berichteten Groen et al. (2007) von einer globalen Reduktion in der Feedback-abhängigen Herzraten-Dezeleration über die Dauer eines probabilistischen Lernexperiments. Crone et al. (2004a, 2005) beobachteten eine im Verlauf bereits in Erwartung des Feedbacks auftretende Herzraten-Dezeleration, besonders bei potentiell hohen Verlusten oder Gewinnen in einer modifizierten Version des Iowa Gambling Tasks (Bechara et al. 1994). Diese Ergebnisse deuten auf eine Verlagerung von der Nutzung externen Feedbacks während des Lernvorgangs hin zur Nutzung eines internen Feedback Monitoring Systems (Groen et al. 2007, Crone et al. 2004a), was auch in der von uns durchgeführten probabilistischen Lernaufgabe beobachtbar sein sollte. Im Gegensatz zur umfassenden Datenlage zu adipositasspezifischen HRV-Veränderungen untersuchten nach heutigem Kenntnisstand bisher erst zwei Studien die Einflüsse von Geschlecht und Adipositas auf phasische Herzreaktionen. Dabei fanden die Autoren spezifisch für adipöse Frauen signifikant abgeschwächte kardiale Reaktionen auf soziale Stimuli im Vergleich zu monetären Stimuli (Kube et al. 2016) sowie eine verstärkte kardiale Dezeleration in neuen sozialen Interaktionssituationen (Schrimpf et al. 2016).

Zusammenfassend lässt sich für Lernprozesse festhalten, dass die unmittelbaren Herzraten-Dezelerationen nach Feedback-Signalen wahrscheinlich durch Abweichungen zwischen erwartetem und tatsächlichem Feedback verursacht werden. Folglich sollten diese Dezelerationen in direktem Zusammenhang zur Größe des Vorhersagefehlers stehen, sich ebenso im Laufe des Lernvorgangs bei Antizipation von Feedback vorverlagern und potentielle Performanzunterschiede widerspiegeln.

1.8 Rationale der Studie

In der vorliegenden Dissertation habe ich geschlechts- und adipositasspezifische Unterschiede beim Lernen aus Belohnung und Bestrafung systematisch untersucht. Dazu führten schlanke (BMI $22.18 \pm 1.37 \text{ kg/m}^2$, Spannweite 19.83 kg/m^2 bis 24.09 kg/m^2) und adipöse (BMI $35.59 \pm 3.39 \text{ kg/m}^2$, Spannweite 30.68 kg/m^2 bis 43.33 kg/m^2) Probanden eine probabilistische Lernaufgabe durch, bei

der sie Assoziationen von Symbolen zu unterschiedlichen Gewinn- und Verlustwahrscheinlichkeiten implizit erlernen mussten. In beiden Bedingungen war jeweils eins der Symbole mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein vorteilhaftes Ergebnis assoziiert, also Gewinn in der Belohnungsbedingung beziehungsweise Bestrafungsvermeidung in der Bestrafungsbedingung. Das andere Symbol führte überwiegend zu einem unvorteilhaften Ergebnis, also keinem Gewinn in der Belohnungsbedingung beziehungsweise Bestrafung in der Bestrafungsbedingung. Zur differenzierten Analyse des Lernverhaltens passten wir für jeden Probanden ein computationales Lernmodell zu den behavioralen Daten an. Zur Analyse der Ursache der gemessenen behavioralen Effekte wurden Einzelversuchs-abhängige Vorhersagefehler-Signale und Probanden-spezifische Lernraten berechnet. So konnten individuelle Parameter zur Beschreibung der belohnungs- und bestrafungsabhängigen Lernprozesse und der Konsistenz im Entscheidungsverhalten bestimmt werden. Anhand des computationalen Lernmodells konnten wir dabei in jedem Versuchsdurchgang die Stärke des Vorhersagefehlers direkt mit der Stärke autonomer Reaktionen in Form phasischer kardialer Reaktionen korrelieren.

Darüber hinaus wurden für jede Versuchsperson mittels psychologischer Fragebögen die individuelle Kapazität des Arbeitsgedächtnisses gemessen (Wechsler Working Memory Scale, Wechsler 1987, Härting et al. 2000), sowie die generelle Sensitivität gegenüber Belohnung und Bestrafung (BIS/BAS, Carver & White 1994, Strobel et al. 2001) und Impulsivität (UPPS Impulsive Behaviour Scale, Whiteside & Lynam 2001, Schmidt et al. 2008) erhoben. Diese Größen stellen mögliche Einflussfaktoren auf die behaviorale und neuronale Verarbeitung von Feedback und auf generelle Lernprozesse dar und wurden deshalb in die Analyse von Lernverhalten und autonomen Reaktionen einbezogen. Die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses spielt eine tragende Rolle in der Fähigkeit verstärkenden Lernens, besonders in der Verarbeitung des Vorhersagefehlers (Collins et al. 2017). Hohe charakterliche Impulsivität wurde mit Einschränkungen der Lernfähigkeit aus Belohnung und Bestrafung einhergehend mit einer eingeschränkten Anpassung des Entscheidungsverhaltens assoziiert (Franken et al. 2008) obwohl eine frühere Studie desselben Autors nicht zu diesem Schluss gekommen war (Franken & Murrin 2005). Entsprechend berücksichtigten wir Parameter zur Kapazität des Arbeitsgedächtnisses, Sensitivität gegenüber Belohnung und Bestrafung, sowie Impulsivität in unseren Analysen.

Um mögliche Störfaktoren auf die autonomen Parameter sowie behavioralen Ergebnisse zu eliminieren implementierten wir strenge Ausschlusskriterien: alle Probanden waren gesund, vergleichbaren Alters (mittleres Alter 25.9 ± 3.47 Jahre), hatten einen ähnlichen Bildungshintergrund und vergleichbare körperliche Fitness. Die manuell kontrollierten Blutdruckwerte zeigten zwar signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe schlanker Probanden mit normwertigen mittleren Blutdruck-Werten von 117/75 mmHg und der Gruppe adipöser Probanden mit hochnormalen mittleren Blutdruck-Werten von 136/88 mmHg, eine manifeste arterielle Hypertonie mit Einfluss auf kardiale Baseline-Reaktionen (Kim et al. 2016, Schroeder et al. 2003) lag nach den Leitlinien der europäischen Gesellschaften für Hypertension und Kardiologie dementsprechend nicht vor (Mancia et al. 2013). Ausgeschlossen wurden Probanden mit manifester arterieller Hypertonie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder regelmäßiger Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf das autonome Nervensystem oder psychoaktiver Wirkung (bspw. beta-adrenerge Agonisten oder -Antagonisten, systemische Cortison-Präparate, L-Thyroxin, Antidepressiva), Probanden mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen inklusive Depression, Probanden unter Diät oder Raucher. Auch mangelhaftes Verständnis der Lernaufgabe oder eine signifikant erhöhte Anzahl verpasster Einzelversuche führte zum Ausschluss.

Eine detaillierte Beschreibung von Studien-Design, -durchführung, Datenanalysen und Resultaten wurde in der beiliegenden Publikation zusammengefasst (Kastner and Kube et al. (2017). Cardiac concomitants of reinforcement learning: the impact of feedback valence, gender and weight status. *Frontiers in Human Neuroscience, Autonomic Neuroscience*).

Aus dem bisherigen Kenntnisstand leiteten wir folgende Hypothesen ab:

Auf der Ebene unserer behavioralen und computationalen Analysen erwarteten wir, dass sich erfolgreiches Lernen im Laufe des Experiments in einer steigenden Anzahl vorteilhafter Entscheidungen, einem Anstieg des Punktestandes und generell abnehmenden Reaktionszeiten widerspiegeln sollte (Hypothese **1**). Daneben vermuteten wir einen valenzspezifischen Unterschied zwischen belohnungs- und bestrafungsbasiertem Lernen mit einer reduzierten Lernleistung, kleineren Lernraten und verlängerten Reaktionszeiten in der Bestrafungsbedingung (Hypothese **2**).

In der Analyse der kardialen Reaktionen erwarteten wir eine signifikante Herzraten-Dezeleration nach der Präsentation von Feedback mit stärker ausgeprägter Verlangsamung nach negativem im Vergleich zu positivem Feedback (Hypothese **3**). Mit zunehmendem Lernfortschritt sollten sich diese kardialen Reaktionen weg von der Feedback-Präsentation und hin zur Präsentation des Stimulus vorverlagern, im Sinne einer Antizipation des entsprechenden Feedbacks als Folge erfolgreichen Lernens der Symbole (Hypothese **4**). Die Stärke der phasischen Herzraten-Dezeleration sollte dabei direkt mit der Amplitude des Vorhersagefehlers nach der Präsentation von Feedback korrelieren (Hypothese **5**).

Performanz und kardiale Reaktionen könnten durch die Faktoren Adipositas und Geschlecht beeinflusst werden, allerdings in unterschiedlicher Weise für positives und negatives Feedback. Aufgrund der geringen und widersprüchlichen Datenlage ließen sich vor Durchführung der Studie für Ausmaß und Richtung dieser Effekte keine definitiven Vorhersagen machen. Die entsprechenden Analysen sollten daher als explorativ betrachtet werden.

2. Paper

Kastner, L., Kube, J., Villringer, A., & Neumann, J. (2017). Cardiac concomitants of feedback and prediction error processing in reinforcement learning. *Frontiers in Neuroscience, 11*, 598. Online Publikation am 30.10.2017 unter <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00598>.



Cardiac Concomitants of Feedback and Prediction Error Processing in Reinforcement Learning

Lucas Kastner^{1,2†}, Jana Kube^{1,2,3†}, Arno Villringer^{1,2,4,5} and Jane Neumann^{1,2,6*}

¹ IFB Adiposity Diseases, Leipzig University Medical Center, Leipzig, Germany, ² Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Germany, ³ Faculty 5–Business, Law and Social Sciences, Brandenburg University of Technology Cottbus–Senftenberg, Cottbus, Germany, ⁴ Clinic of Cognitive Neurology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany, ⁵ Mind and Brain Institute, Berlin School of Mind and Brain, Humboldt-University, Berlin, Germany, ⁶ Department of Medical Engineering and Biotechnology, University of Applied Sciences, Jena, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Yoko Nagai,
Brighton and Sussex Medical School,
United Kingdom

Reviewed by:

Karl-Jürgen Bär,
Friedrich-Schiller-Universität Jena,
Germany
Chris Mark Fiacconi,
University of Western Ontario, Canada

*Correspondence:

Jane Neumann
neumann@cbs.mpg.de

† These authors have contributed
equally to this work.

Specialty section:

This article was submitted to
Autonomic Neuroscience,
a section of the journal
Frontiers in Neuroscience

Received: 07 March 2017

Accepted: 11 October 2017

Published: 30 October 2017

Citation:

Kastner L, Kube J, Villringer A and
Neumann J (2017) Cardiac
Concomitants of Feedback and
Prediction Error Processing in
Reinforcement Learning.
Front. Neurosci. 11:598.
doi: 10.3389/fnins.2017.00598

Successful learning hinges on the evaluation of positive and negative feedback. We assessed differential learning from reward and punishment in a monetary reinforcement learning paradigm, together with cardiac concomitants of positive and negative feedback processing. On the behavioral level, learning from reward resulted in more advantageous behavior than learning from punishment, suggesting a differential impact of reward and punishment on successful feedback-based learning. On the autonomic level, learning and feedback processing were closely mirrored by phasic cardiac responses on a trial-by-trial basis: (1) Negative feedback was accompanied by faster and prolonged heart rate deceleration compared to positive feedback. (2) Cardiac responses shifted from feedback presentation at the beginning of learning to stimulus presentation later on. (3) Most importantly, the strength of phasic cardiac responses to the presentation of feedback correlated with the strength of prediction error signals that alert the learner to the necessity for behavioral adaptation. Considering participants' weight status and gender revealed obesity-related deficits in learning to avoid negative consequences and less consistent behavioral adaptation in women compared to men. In sum, our results provide strong new evidence for the notion that during learning phasic cardiac responses reflect an internal value and feedback monitoring system that is sensitive to the violation of performance-based expectations. Moreover, inter-individual differences in weight status and gender may affect both behavioral and autonomic responses in reinforcement-based learning.

Keywords: reinforcement learning, prediction error, reward, punishment, heart rate, gender, obesity

INTRODUCTION

Reinforcement learning describes the process of adapting behavior according to the consequences of actions. Actions or choices that lead to reward or positive feedback should be repeated in similar future situations, whereas actions or choices followed by punishment or negative feedback should be avoided. Thus, in reinforcement learning positive and negative feedback provide the learner with the necessary information for successful behavioral adaptation.

In this paper, we wished to address three research questions: (1) Can we observe systematic differences in learning from reward and learning from punishment in reinforcement learning? (2) How is feedback processing and learning reflected in phasic cardiac responses during reinforcement learning? (3) How do gender and weight status impact on behavioral measures and cardiac concomitants of reinforcement learning? Thus, we applied an experimental design that comprised independent reward and punishment conditions. During task performance continuous ECG measurements were obtained. Moreover, computational modeling was applied to behavioral and autonomic measures. The paper is structured as follows. We first introduce the main concepts of reinforcement learning and phasic cardiac responses and derive hypotheses for our research questions, followed by the presentation of our experimental task, measurement techniques and analysis methods. We then present our results in the order of our research question, i.e., first regarding the behavioral level, second regarding the autonomic level, and finally regarding the effects of weight status and gender on both behavioral and autonomic measures.

Reinforcement learning in humans has been widely studied in health and disease, and impaired reinforcement learning mechanisms have been identified in various psychiatric and neurological disorders including Parkinson's disease, Huntington's disease, depression, schizophrenia, and several addictive disorders (e.g., de Ruiter et al., 2009; Park et al., 2010; Gradin et al., 2011; Maia and Frank, 2011). Some studies thereby point at differential impairments in learning from reward and learning from punishment (e.g., Frank et al., 2004; Mathar et al., 2017b). In healthy populations, several studies highlight parallels in learning from reward and punishment (Kim et al., 2006; Delgado et al., 2008) including the critical involvement of the brain's dopaminergic system in both learning mechanisms (Glimcher, 2011; Mathar et al., 2017b). However, previous research also identified differences such as, increased reaction times in punishment—compared to reward-based learning, a tendency for reduced learning from punishment, and differential functional brain responses in relation to reward and punishment, sometimes even in the absence of detectable differences in task performance (Delgado et al., 2000; Robinson et al., 2010a; Mattfeld et al., 2011). The involvement of partially different neurotransmitter systems in reward and punishment processing provides additional evidence for distinct albeit overlapping processing mechanisms for reward and punishment (Guitart-Masip et al., 2014; Jocham et al., 2014). Thus, processing of reward and punishment has to be considered differentially in the investigation of feedback-based learning.

The first goal of our study was a systematic assessment of potential differences in learning from reward and learning from punishment. We employed a probabilistic reinforcement learning paradigm consisting of independent reward and punishment conditions, where learners were provided with only positive and only negative feedback, respectively. Ecological validity of the task and participants' task comprehension were tested by valence and arousal ratings for the presented stimuli prior to and after learning. The overall score achieved at the end of the experiment and the number of participants' advantageous

choices and response times were examined as measures of task performance. Participants' choice inconsistency was assessed as measures for behavioral adaptation. Behavioral assessment was complemented by computational modeling that facilitates a deep and detailed analysis of learning on a trial-by-trial basis.

In reinforcement learning, behavioral adaptations are driven by the prediction error (PE) signal (Schönberg et al., 2007). The PE signal encodes the deviations between the expected and the actual outcome of an action. A positive PE arises in situations where an outcome is better than expected, and a negative PE signifies that an outcome is worse. The strength or amplitude of the PE reflects the degree of deviation between expected and actual outcome, whereby fully unexpected and surprising events result in larger PEs. Strength and directionality of the PE signal determine how much and in which direction our current behavior should be adapted for the future. On the neural level, the PE signal is encoded in dopaminergic structures of the midbrain and relayed from there to striatal and prefrontal target regions to drive learning (Schultz et al., 1997; Schultz, 2002).

The construction of PE signals during learning relies on multiple skills starting with the ability to constantly monitor incoming feedback and to correctly build and maintain value representations. Further, value representations have to be updated over the course of learning, and behavior has to be adjusted accordingly for future actions and decisions. Based on behavioral observations alone, these various aspects of the learning process cannot clearly be disentangled. Computational neuroscience provides established mathematical models for reinforcement learning that implement the different aspects of learning and thus facilitate their detailed analysis. When applied to individual behavioral data, these models identify inter-individual differences in learning performance and decision strategies (e.g., Rodriguez et al., 2006; Klein et al., 2007; Lee et al., 2014; Mathar et al., 2017b) and facilitate the estimation of trials-wise PE signals and subject-specific model parameters from the data (Sutton and Barto, 1998; Gläscher and O'Doherty, 2010). Commonly, reinforcement learning models estimate in each trial value representations for the available options. Once an option was chosen by the learner, the PE signal is calculated as the difference between the corresponding value representation and the observed feedback. Value representations are then updated according to the strength and directionality of the PE signal. The most important model parameter in computational reinforcement learning models is the learning rate α . This model parameter is specific for each participant and determines the degree to which value representations are updated after feedback. In other words, the learning rate reflects how strongly new experiences in one trial impact on the participant's knowledge acquired over all previous trials. In addition, most models, including ours, provide a consistency parameter β which reflects how deterministic or stochastic the learner behaves over the course of the experiment. Comparing this parameter to the observed switching behavior of the participant provides a measure for model adequacy, i.e., for how well the computational model captures participants' behavior.

Complementing our behavioral analysis, we fitted for each participant a computational reinforcement learning model to the

behavioral data. The consistency parameter was used to ensure model adequacy. Subsequently, trial-wise PE signals and subject-specific learning rates were derived from the model and analyzed to identify the sources of observed behavioral effects.

For our behavioral and computational modeling analysis we derived the following two hypotheses from previous research: **Hypothesis 1:** Across participants, reinforcement learning should be reflected by an increase in correct responses and overall task score as well as a decrease in reaction times over the course of the experiment. **Hypothesis 2:** Learning performance and reaction times were expected to differ between reward and punishment conditions with a potentially reduced performance, smaller model-derived learning rates, and increased reaction times in the punishment condition.

Reactions of the autonomic nervous system provide a further invaluable source of information for the investigation of feedback processing and learning. Numerous previous studies investigated cardiac responses to external stimuli and feedback, taking into account their valence and information content. Concurrently, these studies observed a distinct pattern of phasic heart rate (HR) responses to the presentation of external stimuli: an initial cardiac deceleration that peaks within one second after stimulus onset which is followed by an acceleratory recovery to baseline after 2–4 s. Thereby, it was consistently observed that HR deceleration is prolonged, if the presented stimulus provides negative feedback on a choice or action, in contrast to positive feedback that elicits faster acceleratory recovery (e.g., Crone et al., 2003; Van Der Veen et al., 2004; Groen et al., 2007).

Regarding the information content of a stimulus, experimental results are less conclusive. Van Der Veen et al. (2004) reported prolonged HR deceleration in response to negative feedback which did not discriminate between situations where the feedback was informative or non-informative for the participant. In contrast, Mies et al. (2011) found transient cardiac slowing after negative feedback only in situations where the feedback was valid. In a similar vein, Groen et al. (2007) observed a strong deceleration in response to negative feedback that was prolonged in informative compared to non-informative feedback trials in a probabilistic learning task in children. Importantly, Groen and colleagues also reported a general reduction in feedback-related HR deceleration over the course of learning, and Crone et al. (2004b, 2005) observed HR slowing already in anticipation of feedback, in particular when potentially high gains or losses were to be expected.

Taken together these previous studies suggested that HR deceleration in response to feedback might be caused by a deviation between an expected and an actual outcome of an action (Somsen et al., 2000; Crone et al., 2003). Further, they point at a shift from reliance on external feedback to an internal feedback monitoring system over the course of learning (Crone et al., 2004b; Groen et al., 2007). However, one major caveat of the previous work is that it provides only indirect evidence for these hypotheses, as deviations from performance-based expectations could not be assessed on a trial-by-trials basis. The second goal of our study was to provide direct evidence for a link between trial-wise performance and phasic cardiac responses during learning and feedback processing. Specifically, the use of the computational model enabled us to directly correlate

the strength of PE signals with the strength of autonomic responses.

From the presented previous observations, we derived the following additional hypotheses for our experiment: **Hypothesis 3:** We expected a significant HR deceleration in response to feedback presentation which is more pronounced for negative than for positive feedback. **Hypothesis 4:** Over the course of learning, HR responses should shift from the presentation of feedback toward the anticipation of potential feedback already at the time of stimulus presentation. **Hypothesis 5:** The strength of phasic HR responses should directly predict the strength of PE signals on a trial-by-trial basis.

In our previous research, we identified weight status and gender as important interacting factors influencing feedback processing and reinforcement learning on the behavioral and neural level (e.g., Horstmann et al., 2011; García-García et al., 2014; Mathar et al., 2017a; Kube et al., submitted). In the context of obesity, this might be explained by profound alterations of the brain's dopaminergic system (Wang et al., 2001; de Weijer et al., 2011; Volkow et al., 2011; Horstmann et al., 2015b) which underlies the coding of PE signals. This goes along with wide-spread obesity-related changes in both brain structure and function which extend from striatal regions into sensory and cognitive control-related frontal cortices implied in outcome processing and reinforcement learning (Horstmann et al., 2011; Kullmann et al., 2011; García-García et al., 2015; Figley et al., 2016; Hogenkamp et al., 2016).

The rewarding properties of food and increased responsivity to food cues in obesity have been widely studied (e.g., Stice et al., 2009; García-García et al., 2014; Pursey et al., 2014; Alonso-Alonso et al., 2015; Horstmann et al., 2015a; Mathar et al., 2016; Mühlberg et al., 2016). In contrast, the differential processing of reward and punishment and reinforcement learning in a non-food context are far less understood in individuals with obesity. Coppin et al. (2014) presented first evidence for performance deficits in a probabilistic reinforcement learning tasks in individuals with obesity along with working memory differences between lean and obese participants. Importantly, obesity-related deficits in reinforcement learning were specific to the avoidance of negative outcomes suggesting a differential sensitivity to positive and negative feedback. Opel et al. (2015) reported increased neural responses in reward-related brain regions in individuals with obesity when presented with monetary gains, with no obesity-specific alterations in the processing of losses. In contrast, Balodis et al. (2013) observed greater functional activation in subcortical and prefrontal brain regions in individuals with obesity for the processing of both monetary gains and losses. Thus, evidence for obesity-specific deficits in reinforcement learning and differential processing of reward and punishment in obesity is still inconclusive.

Gender-related influences on feedback processing and learning have likewise been reported in previous studies. For example, higher performance levels in men than in women were observed in reversal learning and the well-known Iowa Gambling task (Weller et al., 2009; Evans and Hampson, 2015). Robinson et al. (2010b) report gender effects of dopamine depletion on learning from punishment with significant improvement of punishment processing after dopamine depletion in women, but

not in men. In addition, in the context of feedback processing and learning gender was found to closely interact with obesity. For example, women with obesity showed a preference for risky choices despite infrequent punishment with high penalties as well as decreased behavioral adaptation after punishment in the Iowa Gambling Task (Horstmann et al., 2011). Interestingly, this was accompanied by gender-specific correlations between markers of obesity and gray matter volume (GMV) in brain structures involved in learning, cognitive control, and goal-directed behavior.

The impact of weight status and gender on general heart rate variability (HRV) have long been known (e.g., Zahorska-Markiewicz et al., 1993; Ramaekers et al., 1998; Karason et al., 1999; Windham et al., 2012; Koenig and Thayer, 2016). However, to the best of our knowledge only two studies from our own lab assessed phasic HR changes in the context of gender and obesity to date. In these studies we observed, for obese women specifically, blunted cardiac responses to social compared to monetary stimuli (Kube et al., 2016) together with strong cardiac slowing in novel social interactions (Schrimpf et al., 2017).

The third goal of our study was to explore the effects of weight status and gender on phasic HR changes in the differential processing of reward and punishment during reinforcement learning. Further we aimed at consolidating the heterogeneous previous findings on the behavioral level by a systematic assessment of obesity—and gender-specific alterations in learning performance, behavioral adaptation and computational model parameters. We expected weight status and gender to impact on both performance and HR responses, possibly differentially for reward and punishment. However, sparsity and inconsistency of previous results, as shown above, precluded clear hypotheses for the size and direction of these effects, rendering the present assessment of these two factors more exploratory.

Finally, we have to consider different personal characteristics that might influence reinforcement learning from reward and punishment. Participants' general sensitivity to reward and punishment may impact on reinforcement learning performance, given that the learning process heavily relies on the adequate evaluation of rewarding and punishing feedback. In addition, weaknesses in learning from reward and punishment and impaired adaptation of choice behavior have previously been linked to high trait impulsivity (e.g. Franken et al., 2008), although an earlier study by the same authors did not result in conclusive evidence for this relationship (Franken and Muris, 2005). In the same vein, it was argued that working memory capacity crucially impacts on reinforcement learning (Collins and Frank, 2012), in particular on the processing of PE signals (Collins et al., 2017). Therefore, participants' working memory capacity, reward and punishment sensitivity, and trait impulsivity were taken into account in our analyses.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Sixty Caucasian participants, aged between 18 and 36 years, were initially invited to our experiment. All participants were right-handed, had normal or corrected-to-normal vision, and were

grouped according to BMI into a group of participants with ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, $< 45 \text{ kg/m}^2$) and without ($\text{BMI} \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$, $< 25 \text{ kg/m}^2$) obesity. Participants were recruited from the participant database of the Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Germany. All participants provided written informed consent prior to participation. The study complies with the ethical standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the University of Leipzig.

All participants underwent an initial telephone screening to evaluate inclusion and exclusion criteria. Exclusion criteria were a history of neurological or neuropsychiatric disorders, current smoking, recent or current dieting, use of drugs, psychoactive medication, or medication influencing the autonomic nervous system. These exclusion criteria were chosen to avoid confounding alterations in reinforcement processing due to neuropsychiatric symptomatology and medication (Etkin and Wager, 2007; Wittmann and D'Esposito, 2015), smoking status (Martin et al., 2014), and hunger (Symmonds et al., 2010; Levy et al., 2013). Participants reporting hyper- or hypothyroidism were excluded, since these conditions may affect their baseline cardiac responses as well as body weight status (Bratusch-Marrain et al., 1978; Cacciatori et al., 2000; Tzotzas et al., 2000). As previous studies have shown that hypertension may be associated with altered baseline cardiac responses (Schroeder et al., 2003; Kim et al., 2016), we excluded participants who reported hypertension during the telephone screening or exhibited values exceeding the range for normal or high normal blood pressure (Mancia et al., 2013) in a manual examination after the experiment. Further, a depressive symptomatology has been found to be associated with altered HR responses to the presentation of rewarding stimuli (Brinkmann and Franzen, 2013, 2017). Therefore, we measured the current depressive symptomatology using Beck's Depression Inventory-Short Form (BDI-SF, Beck and Steer, 1993) and excluded participants with a BDI-SF > 10. Finally, as even moderate physical exercise impacts on measures of HR and HRV (Rennie et al., 2003; Hottenrott et al., 2006), we excluded participants with more than 3 h per week of regular cardiovascular training.

Upon participation, a total of 12 participants had to be excluded due to an excessive number of miss trials during the experiment (5), insufficient task comprehension identified during a debriefing interview (6) and technical problems (1). Thus, our final sample consisted of 48 participants (mean age: 25.9 ± 4.37 years; range between 20 and 36 years) including 24 participants with obesity ($\text{BMI} = 35.59 \text{ kg/m}^2 \pm 3.39 \text{ kg/m}^2$, range 30.68–43.33 kg/m^2 , 12 female) and 24 lean participants ($\text{BMI} = 22.18 \text{ kg/m}^2 \pm 1.37 \text{ kg/m}^2$, range 19.83–24.09 kg/m^2 , 12 female). Groups were matched for age and level of educational background. For the latter we chose years of scholastic education as a comparable objective variable. All but two participants finished at least 12 years of scholastic education, which in the German educational system is the prerequisite to enter university to receive higher education. Two participants finished secondary school after 10 years followed by vocational training, which represents the second highest level of scholastic education.

Experimental Task

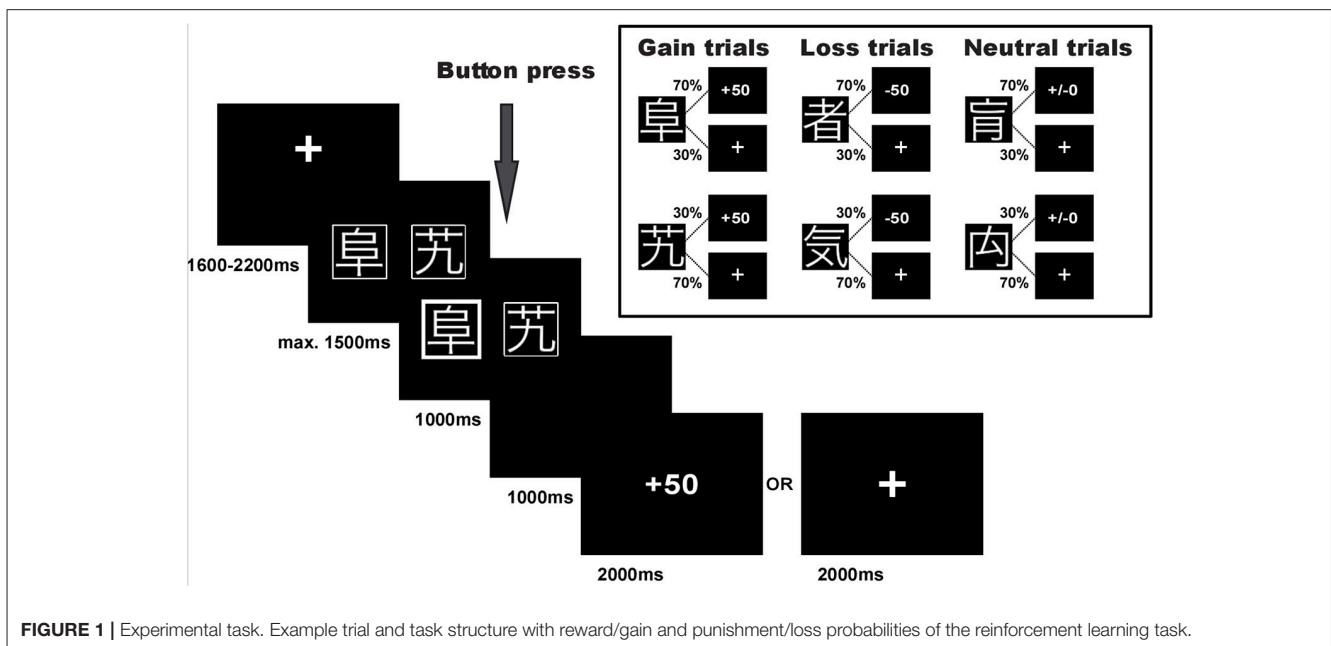
Participants performed a probabilistic reinforcement learning task adapted from Kim et al. (2006) and Bódi et al. (2009). The task consisted of 240 trials. In each trial participants were presented with a pair of symbols and had to choose one of them by button press. Three different pairs of symbols were included in the experiment: (1) one pair signaled the possibility of winning 50 points or receiving no outcome (80 reward/gain trials), (2) one pair signaled the possibility of losing 50 points or receiving no outcome (80 punishment/loss trials), and (3) one pair was associated with a neutral outcome signaling neither gain nor loss (80 neutral trials), see **Figure 1**. In each pair, one symbol was associated with a higher probability of receiving the respective outcome: In gain trials, the advantageous symbol was associated with a 70% probability of winning 50 points and lead to no outcome in only 30% of the trials in which it was chosen. The disadvantageous symbol was associated with only a 30% probability of winning 50 points and led to no outcome in 70% of the trials in which it was chosen. Similarly, in loss trials the advantageous symbol was associated with a 70% probability of avoiding to lose 50 points, while the other symbol had a loss avoidance probability of only 30%. In the neutral control condition, the two symbols likewise had a 70 and 30% probability of seeing neutral feedback, and 30 and 70% probability of no outcome, respectively. Symbols were randomly assigned to a given trial type, and trial order was randomized in blocks of 30 trials to ensure a roughly equal number of trials per condition in each stage of the experiment.

Note that with this task design, participants could maximize their overall task performance by choosing the advantageous symbol in both the reward and the punishment condition, i.e., by learning to select the high probability reward symbol in reward trials and the high probability punishment avoidance symbol in

punishment trials. Choices during neutral trials did not affect task performance. Importantly, independence of positive and negative feedback in this task design additionally enabled us to determine individual differences in learning from the two feedback valences.

Trial timing in an example trial for the reward condition is displayed in **Figure 1**. The pair of stimulus symbols was presented for a maximum of 1,500 ms and participants were asked to select one of them. Once the symbol was selected, the chosen option was highlighted for 1,000 ms and a blank screen followed for a 1,000 ms delay period. Thereafter, the outcome was presented for 2,000 ms. If the participants received no outcome, a fixation cross was shown instead. If the participants did not press the button or were too slow, the trial was aborted and the text “zu langsam!” (too slow) appeared on the screen. These trials were dismissed from further analyses (1.5% of all trials). Each trial was followed by an inter-trial-interval of 1,600–2,200 ms.

Prior to the experiment, participants were instructed about the task and performed a practice run of 12 trials, four trials in each condition. The instructions included the information that two symbols would be presented in each trial and the task was to select one of them. Depending on their choice participants would win 50 points, lose 50 points, receive a financially neutral outcome or no feedback. Participants were informed that the task comprised of three trial conditions and that in each trial condition one symbol had a higher probability of leading to an advantageous outcome. However, they did not know which symbol was associated with a particular outcome. In addition, participants were informed that their net gain would be transformed into a monetary bonus at the end of the experiment. Upon completion of all tasks and questionnaires participants were debriefed about the aim of the study.



Experimental Procedure

Experiments were performed in a sound proof room that was artificially lid with the blinds closed. Upon arrival, participants were explained the procedure and comfortably seated on a chair in front of a computer screen. They first performed the working memory test. Participants were then prepared for electrocardiogram (ECG) recording. To allow ECG to stabilize after preparation, participants filled in the first questionnaire. This was followed by a 5 min baseline recording of ECG data and the experimental task, including pre- and post-ratings of the symbols. After the experimental task was finished, participants filled out a second set of questionnaires, and were debriefed about the experiment. Finally, participants' current height, weight, and blood pressure were measured. The entire experiment lasted for ~2 h. Participants received reimbursement of 7 Euro per hour and additional bonus of 2.86 Euro on average, according to the score reached by the end of the experiment.

Data Acquisition

ECG Data

The ECG was continuously recorded during the task with a sampling rate of 500 Hz using BioPac 3.7.7 and the MP35 recording unit. In order to ensure that participants show typical and healthy cardiac responses at rest, ECG was also recorded for HRV analysis during a 5 min resting period before the start of the experiment. Three Ag/AgCl ECG electrodes (Nessler Swaromed) were placed below the right collar bone about 10 cm from the sternum, on the left side between the lower two ribs, and on the right lower abdomen. ECG data analysis was carried out using customized Matlab-based scripts (Matlab R2013b, The MathWorks, Sherborn, MA, USA) for R-peak detection and artifact correction. Automatic R-peak detection identified all stationary data points that exceeded 20% of the global ECG maximum and were preceded by data points with a first derivative 1.5 times larger than the global ECG maximum. A median template of the QRS-complex around the detected R-peaks was calculated, and QRS complexes with a cross correlation coefficient larger than 0.8 were selected. All automatically detected R-peaks were visually inspected to ensure correct R-peak detection and manually corrected where necessary. Inter-beat-intervals (IBI) were calculated as time difference between two subsequent R-peaks. IBIs deviating more than 3.5 SDs from the session's mean IBI or more than 50% from the preceding IBI were identified as artifacts and replaced by the session's mean IBI length. Note that this approach differs from the often applied interpolation by neighboring IBIs. However, we avoided any interpolation from neighboring IBIs in ECG data modeling, as the statistical analysis of phasic IBI changes crucially depends on the direct comparison of neighboring IBIs. Interpolating corrupted IBIs by their neighbors might therefore compromise the validity of the statistical analysis. Across participants only 0.37% of all IBIs (421 out of 112,016) were identified as artifacts with an average of 0.36% of IBIs per person. The largest number of IBIs replaced for an individual participant amounted to 66 out of 3,034. These very few artifacts were unlikely to significantly impact on subsequent statistical analyses.

Personality Traits, Working Memory Scores, and Ratings

Four potential influencing factors were regarded in the behavioral analysis and assessed for each participant prior to or after the task: participants' responsiveness to reward, responsiveness to punishment, impulsivity, and working memory capacity. The first three factors were assessed by means of two questionnaires, the BIS/BAS (Carver and White, 1994) and the UPPS Impulsive Behavior Scale (Whiteside and Lynam, 2001). The BIS/BAS captures two general motivational systems that underlie behavior. The Behavioral Inhibition System (BIS) represents an aversive motivational system that is sensitive to punishment and reward omission. The Behavioral Activation System (BAS) reflects an appetitive motivational system which is sensitive to reward and the avoidance of punishment. Note that the internal consistency of the three BAS factors drive, fun seeking, and reward responsiveness is still under debate for the German version of the questionnaire that was used in our experiment (Strobel et al., 2001; Mueller et al., 2013). Observed effects regarding these factors should thus be treated with caution.

The UPPS is designed to assess distinct personality facets associated with impulsive behavior: urgency, (lack of) premeditation, (lack of) perseverance, and sensation seeking. These four subscales possess very good internal consistency in the German version of the UPPS (Schmidt et al., 2008).

Possible inter-individual performance differences due to visual working memory capacity, were assessed in the German version of the revised Wechsler Memory Scale (WMS-R), subtest Figural Memory (Wechsler, 1987; Härting et al., 2000).

Immediately before and after the learning task, we obtained subjective valence and arousal ratings for each symbol to determine changes in affective responses toward the stimuli. Here, each cue was presented individually and rated according to valence and arousal on 9-point Self-Assessment Manikin visual analog scales (Bradley and Lang, 1994). This enabled us to investigate task-induced differential changes in the evaluation of advantageous and disadvantageous symbols.

Data Analysis

Computational Model of Learning Behavior

Trial-wise PEs, subject- and condition-specific learning rates and choice consistency estimates were derived from a computational reinforcement model. The model is an implementation of the Q-learning algorithm (Watkins and Dayan, 1992). It was previously applied in a comparable implicit learning paradigm in healthy individuals and clinical populations, where it was shown to adequately capture reinforcement learning tasks based on time-invariant probabilistic stimulus-outcome associations (Mathar et al., 2017b). In more detail, the model consists of six input nodes $I_{i=1,\dots,6}$ with weighted connections to two output nodes (Q-values) $Q_{j=1,2}$ that represent the presence or absence of the six possible symbols i (three pairs of symbols) and the two possible outcomes j in each condition, respectively. On each trial, activity of the output nodes is computed as

$$Q_j = \sum_i w_{ij} I_i, \quad (1)$$

where w_{ij} represents the weight connecting input node I_i and output node Q_j . Weights are initialized to 0.25, representing equal distribution of initial weights between the four connections that can be updated within one trial (connections from two stimulus symbols at a time to the two outcomes). Weights are updated in each trial k by means of

$$w_{ij}(k+1) = w_{ij}(k) + \alpha^{r/p/n} S_j (R_j - Q_j) I_i, \quad (2)$$

where R_j encodes the actual outcome in this trial and S_j represents the participant's choice. The latter is included for allowing the model to simulate the behavior of the individual participant rather than optimal learning.

To differentially assess learning from reward (potential gains) and punishment (potential losses), we fitted three independent learning rates for the reward α^r , punishment α^p , and neutral condition α^n , respectively. In reinforcement learning, a learning rate reflects how strongly new experiences in one trial impact on the participant's knowledge acquired over all previous trials. For each participant, the three individual learning rates were determined that minimized the sum of squared differences between the model's output and the participant's choice:

$$\sum_{jk} (S_{jk} - Q_{jk})^2 \rightarrow \min, \quad (3)$$

with $j = 1, 2$ and k again marking the trial number. In a subsequent step, we modeled the probability for each participant's choices of a particular symbol to follow a softmax distribution:

$$P(\text{choice} = S_j | Q_1, Q_2) = \frac{\exp(\beta Q_j)}{\exp(\beta Q_1) + \exp(\beta Q_2)} \text{ with } j = 1, 2, \quad (4)$$

where the parameter β reflects the consistency of choices made by the participant. That is, the parameter reflects how deterministic or stochastic the participant behaves over the course of the experiment, with high β -values representing more stochastic or inconsistent behavior.

Model fitting and estimation of all parameters was accomplished by non-linear optimization. Recall that the PE in each trial encodes the discrepancy between expected and actual outcome. Thus, after model fitting the prediction error PE_k for trial k can be directly derived from Equation (2) as

$$PE_k = S_{jk} (R_{jk} - Q_{jk}) I_{ik}. \quad (5)$$

Prior to statistical analysis of model parameters, model adequacy was assessed in two ways. First, the model's choice consistency parameter β was regressed against the overall number of switches between choices exhibited by the participant. A strong regression signifies that, across subjects, the model adequately captured participants' behavior, because if the model correctly reproduces participants' actual behavior, then a model's choice consistency (small β) should go along with few switches made by a participant, while inconsistent choice behavior of the model (i.e., large β) should entail large number of switches by the participant. Second, model fit was compared across participant groups by

means of the Bayesian Information Criterion (BIC, Schwarz, 1978), as comparable model fit is a prerequisite for parameter comparability.

Autonomic Responses

In our event-related HR analysis we closely followed the procedures applied in previous assessments of phasic cardiac concomitants of stimulus and feedback processing (e.g., Somsen et al., 2000; Crone et al., 2003; Van Der Veen et al., 2004; Groen et al., 2007). For the event-related analysis of stimulus processing, four IBIs were extracted around stimulus presentation: IBI 0 was measured at the time of stimulus presentation and was preceded by IBI -1 and immediately followed by IBIs 1 and 2. All stimulus-related IBIs were referenced to a statistically independent IBI -2 prior to trial start. Statistical analyses of this reference IBI revealed no significant valence, gender, or obesity effect (repeated measures ANOVAs with within-subject factor valence (reward, punishment, neutral) and between-subject factors gender and obesity; all $p > 0.282$).

For the event-related analysis of feedback processing, five IBIs were extracted: IBI 0 was measured at the time of feedback presentation and was preceded by IBI -1 and immediately followed by IBIs 1, 2, and 3. In order to marginalize the impact of differential stimulus processing on the feedback-related analysis, all IBIs were now referenced to the IBI -2 prior to feedback presentation. This ensures independence of IBI changes at feedback presentation from IBI changes at stimulus presentation, as a reference IBI after stimulus presentation effectively functions as a new "baseline" preceding feedback presentation. Note that for the purpose of plotting responses to stimuli and feedback on a common scale in **Figure 3**, in this plot all IBIs from stimulus presentation to HR recovery after feedback presentation are referenced to a common IBI-2 prior to stimulus presentation and named IBI 0 (presentation of stimulus) to IBI 7.

In order to assess learning-induced effects on performance over the course of the experiment, experimental trials were divided into four task blocks of 60 trials each. Learning-induced effects on phasic IBI changes were expected to emerge later than behavioral adaptation. They were thus assessed by comparison of the first and the second experimental half, containing trials 1 to 120 and trials 121-240, respectively.

Finally, a potential learning-induced shift in heart beat responsiveness from the presentation of feedback to the presentation of stimuli was directly investigated based on the mean area under the curve (AUC) that describes changes in IBI length following stimulus and feedback presentation. Specifically, for each subject, a trapezoid was calculated, representing the AUC of changes in IBI length from IBI 0 to IBI 2 after the presentation of a stimulus and the presentation of feedback, respectively. Note that reference IBIs for stimulus-related and feedback-related IBIs were identical to the independent analyses of stimulus and feedback processing in order to ensure comparability of AUCs across the two event types. Mean AUCs were then submitted to a repeated measures ANOVA containing event type (stimulus, feedback), experimental half (1st half, 2nd half), and valence

(reward, punishment) as within-subject and gender and obesity as between-subject factors.

Relationship of the PE Signal and Autonomic Responses

Subsequent to modeling each participant's learning behavior, we analyzed the relationship between the obtained trial-wise PEs and the relative IBI length following feedback presentation. For this, we employed a general linear model (GLM) and subsequent statistical evaluation of the GLM parameters. Specifically, for each subject, the vector of PEs after positive and after negative feedback was modeled as

$$PE_k = b_c + b_0 IBI0_k + b_1 IBI1_k + b_2 IBI2_k + \varepsilon_k$$

for all trials k that led to positive or negative feedback respectively, with the PE derived from the computational learning model as dependent variable, IBI 0, IBI 1, and IBI 2 as independent variables, the corresponding vector of coefficients b and the error vector ε . Across subjects, coefficient estimates corresponding to IBI 0, IBI 1 and IBI 2 were subjected to a one sample T -test. Coefficients with a significant difference from zero mark a predictive effect of the corresponding independent variable on the size of the PE. In other words, across participants, PE and IBI are systematically associated for any IBI with a GLM coefficient that significantly differs from zero. In order to compare predictive effects across the three IBIs as well as across conditions, GLM coefficients were subsequently subjected to a repeated measures ANOVA with IBI (IBI 0, IBI 1, IBI 2) and valence (reward, punishment) as within-subject factors. For the comparison across IBIs, standardized coefficients were used.

Statistical Methods

All acquired and modeled data as well as their hypothesized interdependencies were statistically analyzed using IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). For all statistical tests we assume statistical significance for $p < 0.05$. For each analysis, statistical tests were chosen depending on the nature and distribution of the data as follows. Group differences (lean vs. obese, female vs. male) for normally distributed data in demographics, questionnaire scores, performance measures, BIC-values, and model parameters were analyzed by univariate ANOVAs with obesity and gender as fixed between-subject factors. For normally distributed data we report mean and standard deviation. Mann-Whitney-U-Tests were applied when the assumption of normality was violated as assessed by Shapiro-Wilk test. Here, we report medians and [min, max] of the data or, in cases where the full range of possible values was covered by the results, [25th, 75th percentiles]. Pairwise *post-hoc* comparisons were calculated to assess origin and directionality of interaction effects observed in univariate or repeated measures analyses of variance.

Across participants, performance differences were compared between experimental conditions and between task blocks by related samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance

by Ranks for three or more conditions or task blocks, and by Wilcoxon signed rank tests for two conditions, respectively. Differences between conditions in the number of switches were statistically assessed by a sign test, as the assumption of the Wilcoxon signed rank test for a symmetrically shaped distribution of differences was not met. Reaction times were analyzed by repeated measures ANCOVA with between-subject factors obesity and gender, within-subject factor valence (reward, punishment, neutral) and task block (blocks 1–4). Age was included as covariate of no interest.

Differences in valence and arousal ratings between symbols prior to the task were assessed by repeated measures ANOVAs with symbol as within-subject factor and obesity and gender as between-subject factors. Task induced changes in valence and arousal ratings were analyzed by repeated measures ANOVAs with time point (pre/post task) as within-subject factor and obesity and gender as between-subject factors. Bivariate correlations between questionnaire scores and working memory capacity with performance measures were determined by Pearson's correlation coefficients. Normality of the data was ensured by Shapiro-Wilk test.

Differences in phasic IBI were statistically evaluated by repeated measures ANOVAs. Specifically, mean IBI differences in response to stimulus presentation were statistically evaluated using a repeated measures ANOVA with valence (reward, punishment), experimental half (1st half, 2nd half), and IBI (four levels; IBI -1 , IBI 0, IBI 1, IBI 2) as within-subjects factors and obesity and gender as between-subjects factors. Note that the "factor experimental half" was included in the ANOVAs to identify autonomic reactions that might only be present at the beginning or toward the end of learning. The specific analysis of a potential learning-induced shift in autonomic responsiveness is described below. For the analysis of IBI differences in response to feedback, the within-subject factor IBI consisted of five levels: IBI -1 , IBI 0, IBI 1, IBI 2, IBI 3. To identify the underlying cause in IBI differences, e.g., differences in deceleration or recovery speed between conditions or participant groups, changes between neighboring IBIs were assessed. In other words, differences between IBI -1 and IBI 0, between IBI 0 and IBI 1 and so forth were calculated and statistically compared across any interacting effect e.g., between genders or positive and negative feedback trials. Graphically, this is reflected in the steepness of the slope between two neighboring IBIs.

All pairwise *post-hoc* tests and all statistical tests involving dependent data were Bonferroni corrected for multiple comparisons. The latter included, for example, all tests involving the number of switches, all correlations of the same performance measure with personality traits etc. In cases where correction for multiple comparisons was required, we report only those p -values as significant that are below the adjusted significance threshold and report the applied number of tests as correction factor (CF), e.g., p -values below the adjusted threshold of $p < 0.025$ and the correction factor CF 2 in case of two tests on dependent data.

RESULTS

Demographics

Descriptive statistics of participants' demographic characteristics are reported in **Table 1**. As intended, across groups participants did not differ with respect to age and educational background. Lean and obese participants significantly differed in weight, BMI, and waist-to-hip ratio. Male and female subjects significantly differed in height, weight, and waist-to-hip ratio but, importantly, not in BMI distribution. Gender and weight status can thus be regarded as independent factors in the statistical analysis. In the same vein, baseline HR did not significantly differ between groups and HRV analysis at rest revealed typical patterns of cardiac activity (Supplementary Material), ruling out any impact of those factors on the subsequently observed effects in phasic cardiac responses.

Behavioral Analysis

Addressing hypotheses 1 and 2, we first analyzed participants' task performance in the reinforcement learning task according to the overall score achieved and according to the number of advantageous choices made over the course of the experiment. In addition, we defined a learning criterion for the reward and punishment condition that allowed us to assess speed of learning as follows: A participant had successfully learned the task, if he or she chose the symbol with high probability of receiving a reward and with high probability of avoiding a punishment in 9 out of 10 consecutive trials in the reward and punishment condition, respectively.

Supporting hypothesis 1, all participants increased their scores from the initial 2,000 points with final scores ranging from 2,150 to 3,550 points. The number of advantageous choices significantly increased over the four experimental blocks for the reward and the punishment condition [choose reward: $\chi^2_{(3)} = 53.975$, $p < 0.0005$; avoid punishment $\chi^2_{(3)} = 50.940$, $p < 0.0005$, **Figure 2A**]. No difference across blocks was observed in the neutral condition ($p = 0.49$). Both number of advantageous reward and punishment choices were significantly higher than the number of neutral choices with high probability feedback (reward: $z = 5.32$, $p < 0.0001$; punishment $z = 5.03$, p

< 0.0001), pointing at successful learning from both reward and punishment. However, in line with our hypothesis 2, the number of advantageous choices was significantly higher in reward compared to punishment trials ($z = 2.470$, $p = 0.014$), reflecting an increased influence of positive compared to negative reinforcement during learning.

Adding to the differences in task performance across conditions, we observed a statistically significant difference in the time point of reaching the learning criterion: Participants reached the learning criterion on average after 14 [25th and 75th percentile: (10,26)] reward trials, but only after 23 [25th and 75th percentile: (15,35)] punishment trials ($z = -1.98$, $p = 0.047$). Note that four participants did not reach the learning criterion in one or both conditions. These four participants were excluded from all analysis involving the learning criterion.

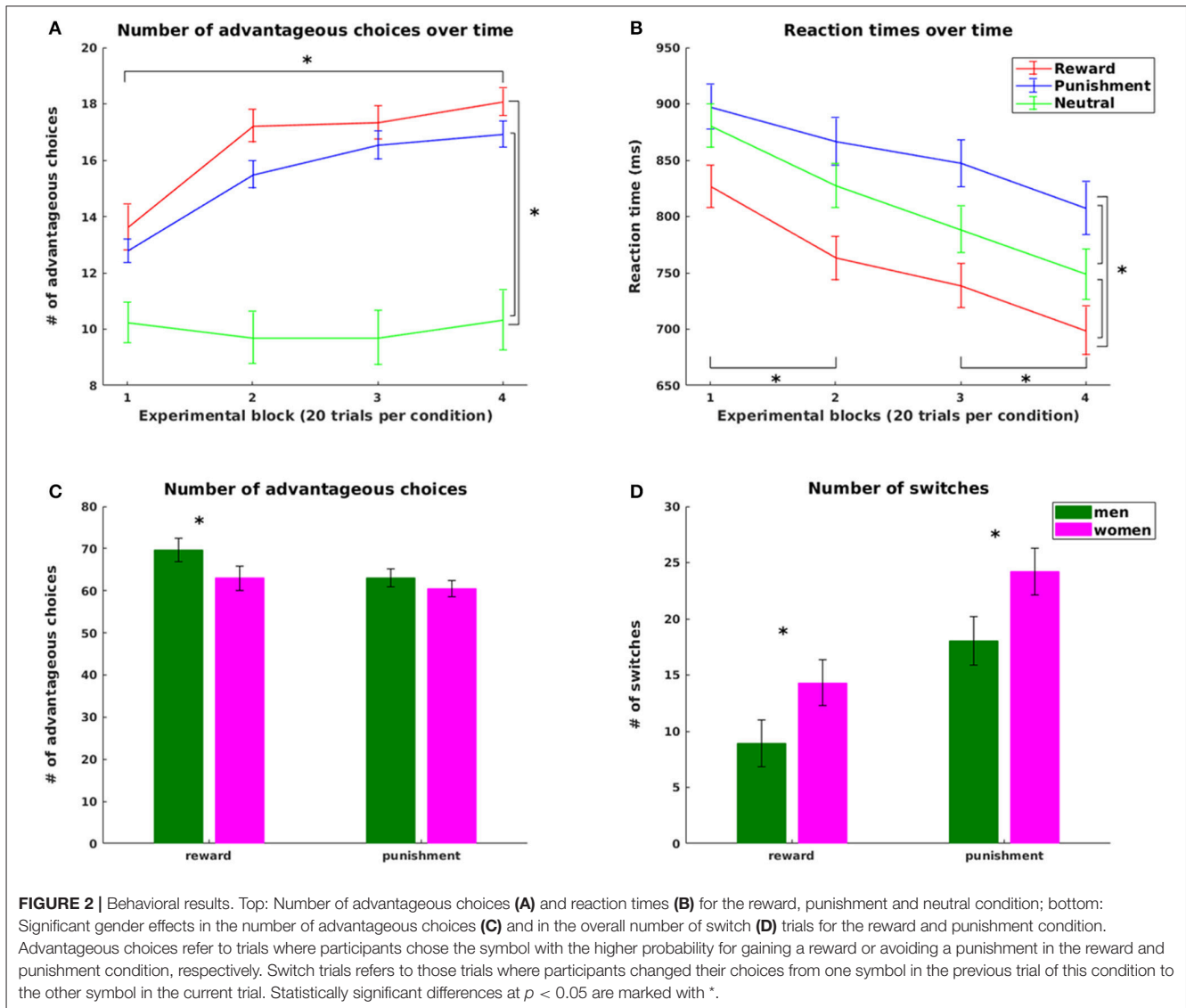
Performance scores and number of advantageous choices significantly correlated in a negative way with the overall number of switches in both reward (score $r = -0.787$, advantageous choices: $r = -0.831$) and punishment trials (score: $r = -0.639$, advantageous choices: $r = -0.870$, all $p < 0.005$, CF 4). Importantly, both the number of switches before and after reaching the criterion was higher in the punishment compared to the reward condition (median and [25th, 75th percentile] values: reward (before) = 24.10 [9.09, 35.06]%, punishment (before) = 36.07 [25.57, 44.86]%, $z = -3.75$, $p < 0.001$; reward (after) = 5.39 [0, 11.29]%, punishment (after) = 16.83 [8.02, 28.48]%, $z = -4.31$, $p < 0.0001$, CF 2). Thus, the higher overall number of switches in the punishment condition was not restricted to exploring all choice options, but continued to be increased after successful learning. Note that because the number of trials before and after reaching the criterion varied across participants and conditions, we used the relative number of switches (in %) for this analysis.

Analyses of reaction times further supported our hypotheses. In line with hypothesis 1, learning was accompanied by a significant decrease in reaction times (RT) over the course of the experiment [main effect of task block: $F_{(2.035, 87.507)} = 25.488$, $p < 0.001$, all pairwise differences statistically significant with $p < 0.0016$, CF 6, except for the change from block 2 to block 3, **Figure 2B**]. In line with hypothesis 2, we observed a main

TABLE 1 | Descriptive statistics.

	LEAN		OBESE		p	
	Male	Female	Male	Female	Factor obesity	Factor gender
Age (years)	26.2 (5.78)	25.0 (4.41)	26.7 (3.2)	26.0 (4.11)	0.564	0.482
Years of education	13 (13-13)	13 (13-13)	13 (10-13)	13 (10-13)	0.187	0.657
Height (m)	1.80 (0.04)	1.71 (0.06)	1.80 (0.7)	1.67 (0.06)	0.206	<0.001
Weight (kg)	73.37 (4.77)	63.75 (6.57)	115.24 (15.54)	99.37 (9.83)	<0.001	<0.001
BMI	22.63 (1.20)	21.73 (1.44)	35.59 (3.24)	35.61 (3.68)	<0.001	0.565
WHR (cm)	0.82 (0.04)	0.75 (0.04)	0.95 (0.05)	0.84 (0.05)	<0.001	<0.001
HR (beats per min)	66.50 (8.74)	65.33 (7.5)	65.17 (10.53)	67.17 (9.78)	0.925	0.876

Distribution of gender, age, level of education, height, weight, body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), and baseline heart rate in male and female participants with and without obesity. Values represent mean and standard deviation except for years of education [median (min-max)]. Group differences were determined by univariate ANOVA with obesity and gender as fixed between-subject factors. Significant group effects at $p < 0.05$ are marked in bold.



effect of valence [$F_{(1,741, 74,855)} = 36.866, p < 0.0001$] with longest RTs in punishment trials ($854.75 \text{ ms} \pm 17.59$), shortest RTs in reward trials ($757.07 \text{ ms} \pm 18.05$) and RTs in neutral trials ($811.56 \text{ ms} \pm 17.51$) in between (all pairwise comparisons statistically significant at $p < 0.0001$, CF 3).

Finally, changes in valence and arousal ratings before and after learning were in line with our behavioral findings, with significantly increased valence and arousal ratings for the high probability reward symbol, and significantly increased arousal ratings, but decreased valence ratings for the punishment symbols after learning (Supplementary Material). These findings corroborate the ecological validity of our task design.

Computational Modeling and Analysis of Learning Parameters

After fitting the model to each participant's behavioral data, we first assessed model adequacy by means of the consistency

parameter β . Across participants, the model parameter β explained a significant 54% of the variability in switching behavior [linear regression, $R^2 = 0.54$, adjusted $R^2 = 0.53$, $F_{(1, 46)} = 53.41, p < 0.0001$] speaking for model behavior that, after model fitting, captured significant portions of variability in participants' behavior. In addition, BIC-values obtained across participants did not significantly differ with respect to the factors gender and obesity (both $p > 0.09$). Thus, model fit was comparable across participant groups, a prerequisite for parameter comparison across groups as presented below.

From the fitted models, three independent learning rates for the reward, punishment, and neutral condition were derived for each subject. Across participants, learning rates in the reward (0.1 ± 0.07) and the punishment (0.07 ± 0.04) condition were significantly increased compared to the neutral [0.001, (0.001, 0.26)] condition ($z = 3.687$ and $z = 3.551$, respectively, both $p < 0.0004$, CF 2), again reflecting learning in both

reinforcement-based conditions. In addition better learning performance in the reward compared to the punishment condition was accompanied in a small but significant difference in learning rates with a higher learning rate for reward compared to punishment trials [main effect of condition, $F_{(1, 47)} = 4.09$, $p = 0.04$]. This reflects the different speed of learning between the two conditions, as a smaller learning rate directly translates to a slower albeit correct update of value representations over the course of learning.

Impact of Personality Traits and Working Memory Capacity

In order to ensure that none of the observed behavioral effects were simply attributable to a systematic impact of the previously identified personality traits or working memory, we first analyzed potential group differences of these factors and their correlations. Detailed statistical results of this analysis are provided as Supplementary Material. Small gender differences were observed for BAS reward responsiveness, total BIS score, UPPS urgency, UPPS perseverance, and the WMS-R score. Bivariate correlations between these scores and performance measures did not reach significance. Thus, none of the observed behavioral effects were merely reflecting differences in personality traits or working memory capacity. Consequently, we omitted these factors in the subsequent analysis of phasic IBI changes in response to the presentation of stimuli and feedback.

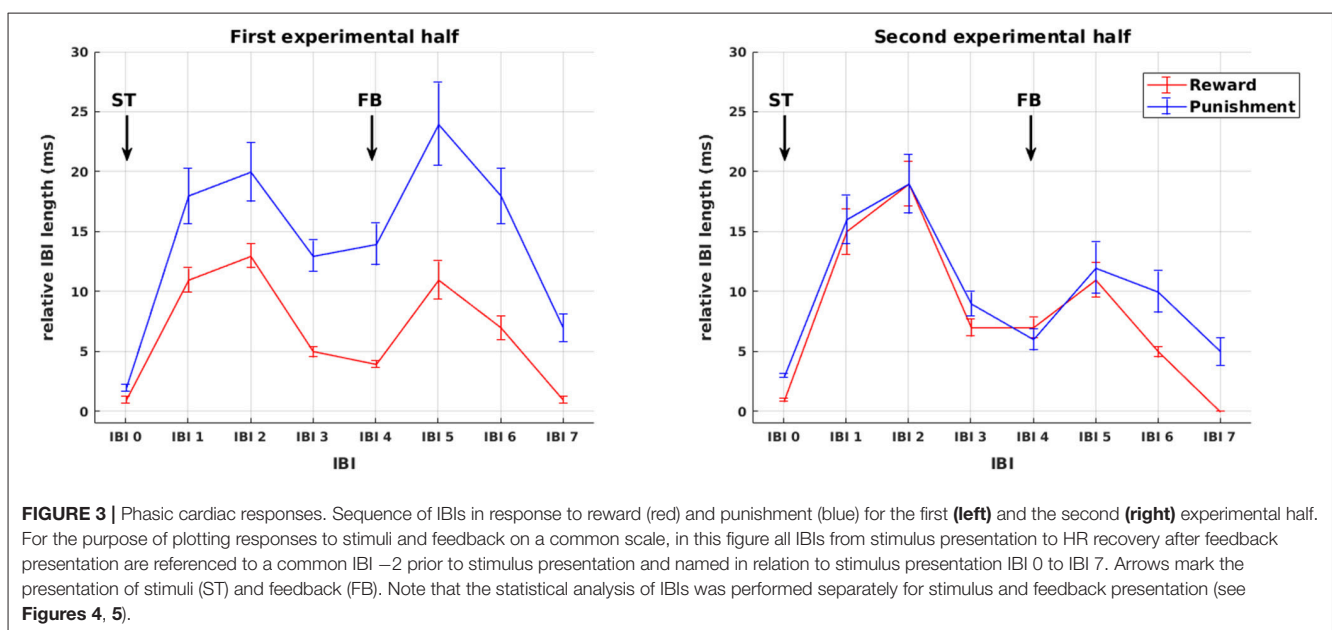
Analysis of Autonomic Responses

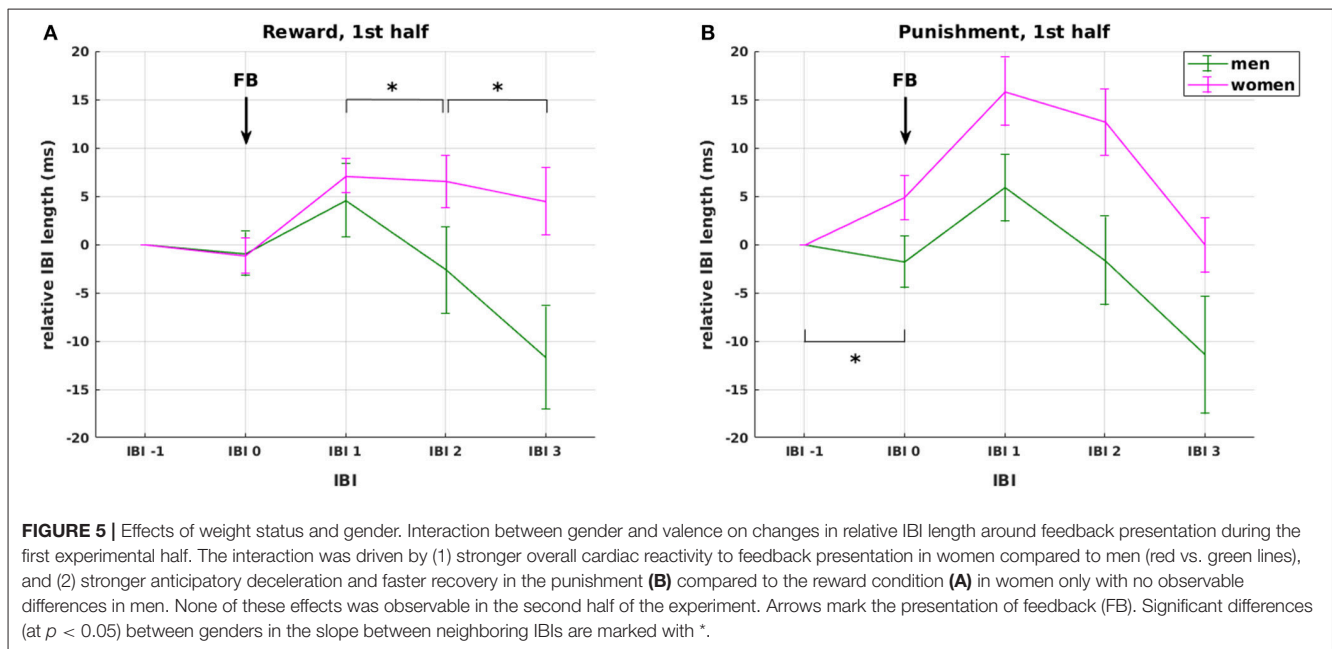
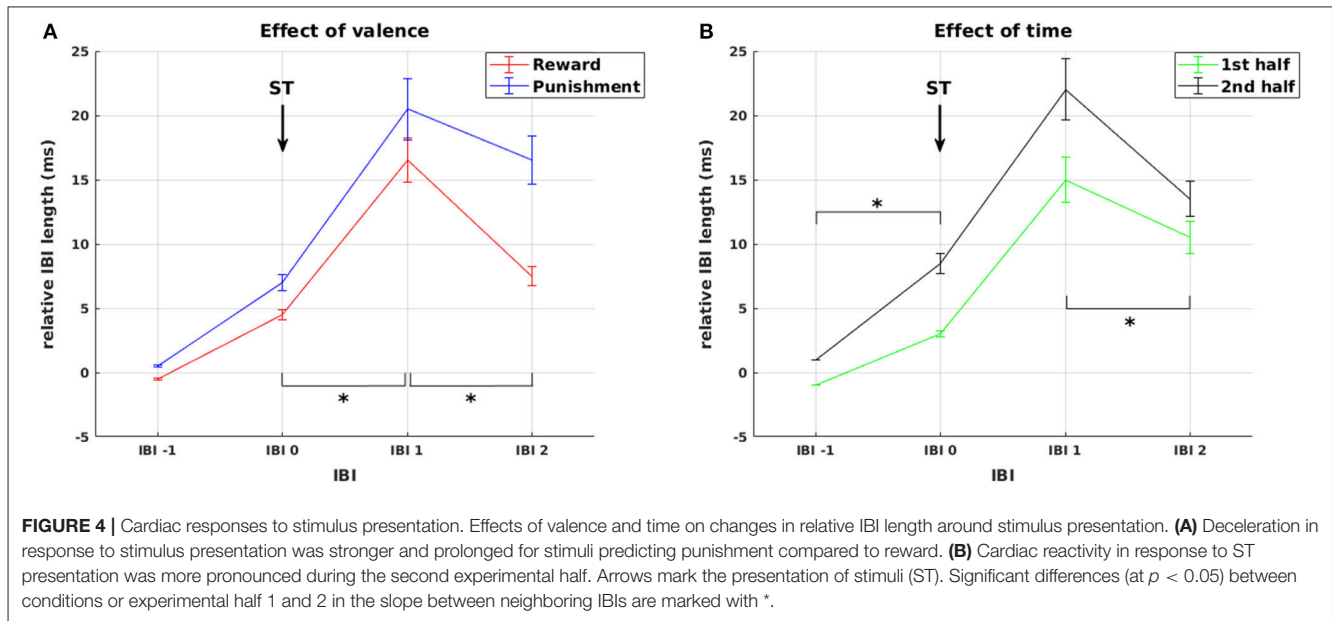
Sequences of mean IBIs from stimulus presentation to HR recovery after feedback presentation are shown in **Figure 3**. Across all participants, changes in IBI length are plotted separately for reward and punishment trials during the first and second experimental half. As becomes obvious by visual inspection already, in the first experimental half, IBI deceleration

was stronger in the punishment compared to the reward condition for both the presentation of stimuli as well as feedback. These differences vanished later in the experiment. In order to disentangle the impact of stimulus and feedback presentation on IBI length, changes in IBI length were assessed in the following detailed statistical analyses independently for the presentation of stimuli and the presentation of feedback.

First, we statistically analyzed mean IBI differences in response to **stimulus** presentation. In addition to the main effect of IBI [$F_{(1.68, 74.06)} = 29.66$, $p < 0.0001$], we observed a main effect of valence [$F_{(1, 44)} = 12.44$, $p = 0.001$] and a significant IBI \times valence interaction [$F_{(2.38, 104.61)} = 23.12$, $p < 0.0001$, **Figure 4A**]. This was driven by a significantly higher increase in IBI length from IBI 0 to IBI 1 in punishment trials compared to reward trials [$F_{(1, 44)} = 4.50$, $p = 0.040$], representing stronger initial deceleration in response to stimuli predicting potential punishment. This was followed by a smaller decrease in IBI length from IBI 1 to IBI 2 in the punishment condition [$F_{(1, 44)} = 27.01$, $p < 0.0001$], representing a pronounced prolonged deceleration in response to stimuli predicting potential punishment. Thus, HR changes in response to stimulus presentation followed the pattern that we predicted in hypothesis 3 for HR responses to feedback, with pronounced reactivity for punishment compared to reward.

Additionally, we observed a main effect of experimental half [$F_{(1, 44)} = 10.30$, $p = 0.002$] and a significant IBI \times experimental half interaction [$F_{(2.3, 100.99)} = 5.50$, $p = 0.004$, **Figure 4B**]. This interaction resulted from higher increase in IBI length from IBI -1 to IBI 0 [$F_{(1, 44)} = 10.86$, $p = 0.002$] and a stronger decrease from IBI 1 to IBI 2 [$F_{(1, 44)} = 9.57$, $p = 0.003$] in the second compared to the first half of the experiment. Thus, across reward and punishment conditions, anticipatory deceleration to the stimulus and recovery after stimulus presentation increased significantly over the course of the experiment. This already





points at a shift in HR responsiveness over time, which is more directly addressed below.

Second, we analyzed mean IBI differences in response to **feedback**. The analysis revealed a main effect of IBI [$F_{(2.05, 89.97)} = 9.07, p < 0.0001$] and a significant three-way interaction of experimental half \times IBI \times valence [$F_{(2.56, 112.51)} = 4.453, p = 0.008$], again signifying an impact of the factors valence and time on IBI. However, as we also found a significant four-way interaction experimental half \times IBI \times valence \times gender [$F_{(2.56, 112.51)} = 2.90, p = 0.046$], the impact of valence and time cannot be interpreted without considering the factor gender.

Regarding the factor valence, our analysis shows that IBI 0, IBI 1, IBI 2 were significantly longer in the punishment compared to the reward condition, but only in women ($F_{(1, 44)} = 6.157, p = 0.017$; $F_{(1, 44)} = 8.931, p = 0.005$; $F_{(1, 44)} = 4.253, p = 0.045$, respectively, **Figure 5** red lines), not in men (all $p > 0.66$, **Figure 5** green lines). The difference between reward and punishment in women was driven by higher anticipatory deceleration from IBI -1 to IBI 0 in punishment compared to reward trials [$t_{(23)} = 2.28, p = 0.033$], and a prolonged deceleration from IBI 2 to IBI 3 in the reward compared to the punishment condition [$t_{(23)} = 4.97, p < 0.0001$]. Thus, while these findings support

our hypothesis 3 of a significant HR deceleration in response to negative feedback, the expected differential effect of positive and negative feedback was gender specific. Importantly, the effects of feedback valence on IBI were significant only in the first, but not in the second experimental half, which again points at a shift in HR responsiveness over time.

To directly address the hypothesized **shift in HR responsiveness** from feedback to stimulus presentation during learning, we analyzed for each subject the mean area under the curve (AUC) of changes in IBI length following stimulus and feedback presentation. Most importantly, we observed an event type (stimulus/feedback presentation) \times experimental half interaction [$F_{(1, 44)} = 12.97$, $p = 0.001$] which was driven by significantly higher responses to stimulus presentation compared to feedback presentation in the second half of the experiment [$F_{(1, 44)} = 8.70$, $p = 0.005$]. This strongly supports our hypothesis 4 as it represents the expected shift from relying on external feedback to update choice behavior to an internal monitoring system evaluating acquired knowledge in the course of learning.

Addressing our final hypothesis, we assessed the relationship between IBI length and strength of PE signal after the presentation of positive or negative feedback. This relationship was modeled by a GLM with subsequent statistical analysis of the GLM coefficients. Across subjects, all GLM coefficients corresponding to IBI 0, IBI 1, and IBI 2 after feedback presentation significantly differed from zero [all $t_{(47)} > 5.89$, all $p < 0.001$, CF 6]. Thus, across subjects the three IBIs following positive or negative feedback were systematically correlated with the strength of the PE signal.

Comparing standardized coefficients across IBIs and conditions revealed a main effect of valence [$F_{(1, 47)} = 6.21$, $p = 0.016$] with higher mean coefficients in the punishment (0.516 ± 0.055) compared to the reward condition (0.386 ± 0.036), and a main effect of IBI [$F_{(2, 94)} = 8.28$, $p < 0.001$] with a significantly higher coefficient for IBI 1 (0.552 ± 0.060) compared to IBI 0 (0.369 ± 0.0034) and compared to IBI 2 (0.432 ± 0.042 , $p = 0.0003$ and $p = 0.008$, respectively, CF 3). In line with our hypothesis, these results show that phasic changes in IBI following feedback processing, in particular changes in IBI 1, directly reflect the strength of PE signals, i.e., the degree of discrepancy between expected and actual outcome of an action. This relationship is particularly pronounced for negative feedback.

The Effects of Weight Status and Gender

Weight status and gender influenced some but not all investigated aspects of reinforcement learning and feedback processing both on the behavioral and the physiological level. For the sake of succinctness, we summarize below all significant effects of these two factors in the different analyses including corresponding p -values. Detailed statistical analyses of these effects can be found in the Supplementary Material.

On the **behavioral level**, we observed a significant condition-specific impact of weight status on learning speed. In the punishment condition, participants with obesity reached the learning criterion significantly later than lean participants ($p = 0.036$). With respect to the factor gender, we observed a difference

in task performance with higher overall scores for men than in women (at a trend level $p = 0.094$) and more advantageous choices for men than women in the reward condition ($p = 0.036$, **Figure 2C**). This was accompanied by a significantly higher number of switches in women than men in both reward ($p = 0.023$) and punishment trials ($p = 0.045$, **Figure 2D**). Most importantly, in the reward condition women more often than men continued to switch between choices *after* reaching the learning criterion ($p = 0.007$), leading to reduced performance in learning from reward in women. In contrast, learning rates derived from the computational model did not differ between genders ($p = 0.80$). Thus, the observed performance differences between genders were not rooted in differential integration of new experiences into existing knowledge, but rather in the inconsistency of choice behavior as reflected in the increased switching in women even after successful learning.

On the **autonomic level**, we observed a three-way interaction of IBI with obesity and gender in the phasic cardiac responses to stimulus presentation ($p = 0.039$). This interaction was driven by an increased initial deceleration in response to stimulus presentation in lean men. We further observed gender differences in cardiac responses to positive and negative feedback presentation during the first experimental half. In reward trials, women showed slower HR recovery than men with smaller HR deceleration from IBI 1 to IBI 2 and from IBI 2 to IBI 3 ($p = 0.015$ and $p = 0.024$, respectively, **Figure 5A**). In the punishment condition, women showed overall increased HR responses compared to men, caused by a stronger anticipatory deceleration from IBI -1 to IBI 0 ($p = 0.006$, **Figure 5B**).

Finally, a three-way interaction of experimental half, gender, and obesity was observed in AUC-values ($p = 0.024$) with significantly higher responses in lean men compared to lean women during the first experimental half ($p = 0.022$). This speaks for a faster internalization of stimulus-outcome associations in lean men during the initial phase of learning.

DISCUSSION

Successful learning and behavioral adaptation hinges on the sufficient detection and adequate evaluation of external feedback and several studies have established a link between the processing of external feedback and autonomic reactions (e.g., Somsen et al., 2000; Crone et al., 2003, 2005; Groen et al., 2007). Using a probabilistic learning task, we investigated the cardiac concomitants of reinforcement-based learning and the impact of weight status and gender on learning performance. Further, we introduced a new method for simultaneously analyzing behavioral and autonomic data that enabled us to link these two modalities on a trial-by-trial basis. Our study makes several important contributions to our understanding of reinforcement learning and related autonomic reactions. We could show that learning and feedback processing is closely mirrored by phasic cardiac responses on several levels (1) On a trial-by-trial basis phasic cardiac responses after feedback are correlated with the strength of PE signals that encode the deviation

between expected and actual outcome of a choice or action. (2) Cardiac responses shifted from feedback presentation at the beginning of learning to stimulus presentation at later stages. (3) Feedback valence impacted on cardiac responses with faster and prolonged HR deceleration in response to negative feedback. Additionally, we observed differential impacts of weight-status and gender on both learning performance and changes in HR responses. In the following, we discuss these results in more detail.

Several previous studies have shown that during reinforcement-based learning, the processing of feedback is reflected in HR slowing. However, investigations into the precise meaning of the observed effects yielded heterogeneous results so far. Van Der Veen et al. (2004) reported that cardiac slowing was stronger and prolonged for negative compared to positive feedback, but did not discriminate between informative and non-informative feedback. They argued that HR deceleration may thus be sensitive to the valence rather than relevance of feedback. Others found that cardiac responses were stronger toward unexpected feedback and suggested that this reflects the monitoring of learning-relevant information (Somsen et al., 2000; Crone et al., 2003, 2005). With our approach we were able to directly address these different views, linking learning performance and behavioral adaptation to estimates of internal learning signals. If cardiac responses merely reflected feedback valence, no direct link to PE signals would be expected. In line with previous studies, our results show an overall stronger and prolonged HR deceleration in response to punishment compared to reward. However, we additionally found that the strength of HR deceleration following feedback was indeed predictive of the strength of the model-derived PEs that indicate how much the provided feedback deviated from the participants' expectations. Interestingly, this relationship was particularly pronounced for negative feedback, which signals the need for behavioral adjustments, while positive feedback reinsures the learner that the current choice behavior is correct.

Supporting our hypotheses, we further observed that HR responses toward feedback changed over the course of learning. Specifically, each symbol pair in the current task was exclusively associated with the prospect of a reward, threat of punishment, or financially neutral feedback and these associations did not change over time. Consequently, after an initial learning phase the participants should have been able to anticipate the potential trial outcome associated with a presented symbol pair. Indeed, this was reflected in HR responses, showing a shift of cardiac responses from the presentation of feedback during the first half of the experiment to the presentation of the symbol pairs in the second half. This corroborates findings by Groen et al. (2007), who observed a general reduction in feedback-related HR deceleration with learning, together with a shift of HR slowing from the IBI following feedback presentation to the IBI preceding feedback presentation in later stages of the experiment.

Taken together, these results provide strong new evidence for the assumption that HR deceleration during learning is sensitive to learning-relevant information and reflects an internal monitoring system to detect the violation of expectations derived

from preceding experience, while over the course of learning a shift from the dependency on external feedback signals at initial stages to the use of internal error detection mechanisms occurs.

Successful feedback-based learning requires the integration of multiple processes. In each trial of a reinforcement learning paradigm, the learner needs to monitor incoming feedback, build and maintain value representations, construct a PE signal, update value representations according to the PE and, when necessary, adjust behavior for future actions and decisions. Deficits in feedback-based learning can be caused by impairments in any of these sub-processes or a combination thereof. For example, phenomenologically similar deficits in reinforcement learning can be observed in young children and older adults, but these deficits are likely attributable to impairments in different underlying mechanisms: a reduced executive control capacity in children, and a decline in the ability for differentiated value representation with age (Hämmerer and Eppinger, 2012). However, based on behavioral observations alone, the various aspects of the learning process cannot clearly be disentangled.

Our behavioral data combined with computational modeling allowed us to partly disentangle the sub-processes of reinforcement learning in a within-subject fashion. In line with our hypothesis, learning was evident on the behavioral level from increasing overall task scores, increasing numbers of optimal choices, and decreasing reaction times over time across participants. In addition, participants changed their valence and arousal ratings for the symbols according to their probabilities of predicting reward or punishment. Together, these results signify behavioral adaptations that were generally appropriate for the task at hand. Further, higher model-derived learning rates in the reward and punishment compared to the neutral condition point at appropriate updating of value representations in both conditions. However, we also observed systematic differences between the processing of positive and negative feedback with more advantageous choices and shorter reaction times for reward than for punishment. Computational modeling revealed a small difference in learning rate between the reward and punishment condition. This was corroborated by the fact that participants on average needed longer to reach the learning criterion in the punishment than in the reward condition. Both results indicate a slower updating of value representations after negative feedback. In addition, reduced performance in the punishment condition could be linked to switching behavior with more switching after negative than after positive feedback. While this speaks for an appropriate behavioral adaptation after punishment, increased switching was also observable after the learning criterion was reached, i.e., after participants should have learned that it is advantageous to stick to a certain symbol, even if it is occasionally punished.

In sum, behavioral analysis and computational modeling suggest that the observed differences in task performance when learning from reward and learning from punishment were not caused by insufficient sensitivity to or internal representation of negative feedback. Rather they are attributable to (1) a

difference in value updating or, in other words, different speed of learning between these conditions and (2) differences in behavioral adaptation in the exploration and exploitation phase of learning with continued increased switching after successful learning in the punishment condition. While our analyses cannot provide a full explanation of differences in positive and negative feedback, they would predict similar value representations and PE signals on the neural level, while the utilization of these signals for learning might differ. This hypothesis will be subject of our future investigations.

In addition to general psychophysiological correlates of reinforcement-based learning, we hypothesized that weight status and gender might impact on performance and HR responses for rewards and punishments. Supporting our hypotheses, we found that individuals with obesity showed a slower learning of advantageous choice behavior in the punishment learning condition. Specifically, they needed more time to learn to stably choose the advantageous choice option. This is in line with previous reports of a compromised learning performance in individuals with obesity (Coppin et al., 2014). Interestingly, in the current study, weight status was not related to other performance measures that captured behavior across the whole experiment (e.g., learning rate, number of advantageous choices). This suggests that differences were restricted to the initial learning phase, while individuals with obesity were able to compensate and reach a comparable performance across the whole experiment. Indeed, using the same paradigm in a functional magnetic resonance study, we found obesity-related impairments particularly during the first half of the experiment (Kube et al., submitted). In the same vein, Zhang et al. (2014) reported differences in learning performance between lean and obese women within as few as ~20 trials, supporting the idea of an early acquisition deficit in obesity. Various mechanisms for impaired reinforcement-based learning have been identified in other populations, showing alterations in PE encoding in aging (Eppinger et al., 2013), PE utilization in addiction (Park et al., 2010), and working memory capacity in healthy individuals (Collins and Frank, 2012) to be related to a poorer performance. Indeed, in a recent paper, Collins et al. (2017) argue that learning in simple reinforcement-based tasks is best explained by a mixture of working memory and PE processes. Though we have not found group differences in visual working memory in the current study, obesity-related impairments in other measures of working memory capacity have been shown to affect preference learning (Coppin et al., 2014). Additionally, we have previously linked reinforcement learning deficits in obesity to a less efficient utilization of negative PEs in the striatum (Mathar et al., 2017a), thus adding another potential mechanism to explain obesity-related effects in the current study. In sum, these results suggest that individuals with obesity exhibit a slower learning performance. However, so far, the underlying mechanisms have not been fully discovered, with potentially different mechanisms interacting to explain learning alterations in individuals with obesity.

Complementary to the effect of weight-status, we found a modulation of learning performance and HR responses by gender. In line with numerous previous studies (e.g., Crone

et al., 2003; Groen et al., 2007), cardiac responses to external stimuli were characterized by an initial HR deceleration, followed by an acceleratory recovery response. However, in our study, women compared to men exhibited a prolonged HR deceleration after rewards and a stronger initial deceleration to punishment particularly during the first half of the experiment. As detailed above, previous studies have mostly reported a stronger and prolonged deceleration to the presentation of negative stimuli (Crone et al., 2004a; Van Der Veen et al., 2004), but in the context of learning stronger HR responses may likewise be associated to the processing of learning-relevant information in general (Somsen et al., 2000; Crone et al., 2003, 2005). Further, responses may also depend on the motivational significance of the stimulus material. For instance, a stronger deceleration seems to occur for large compared to small monetary losses (Crone et al., 2004b), while highly arousing positive and negative pictures have been found to elicit stronger cardiac deceleration than low arousing emotional stimuli (Balconi et al., 2009). Consequently, stronger HR responses to both reward and punishment in women compared to men could speak for a stronger utilization of learning-relevant information or a generally heightened sensitivity to feedback stimuli in women.

Surprisingly, this was not directly mirrored in the learning indices, as women exhibited a poorer performance than men, particularly when learning from reward feedback. Gender-related influences on performance in reward-based choice tasks have been frequently reported in other studies. For instance, men have been shown to exhibit a higher performance in reversal learning tasks than women (Evans and Hampson, 2015) and likewise outperform women in the Iowa Gambling task (Weller et al., 2009; Evans and Hampson, 2015). Interestingly, this seems to be driven by the fact that men quickly learn to choose cards from decks associated with smaller immediate rewards, but a larger net payoff across trials, while women keep choosing from a deck with frequent high immediate rewards and even higher, but infrequent losses (Overman, 2004). Males thus appear to be more sensitive to the long-term monetary outcomes of the task, and females are more sensitive to immediate rewards. Indeed, in our study, women were characterized by higher trait reward sensitivity than men. Likewise, stronger HR responses to feedback may be an indicator of heightened feedback sensitivity in women. Interestingly, an allegedly lower learning performance in women than men was accompanied by comparable learning rates, speaking for similar value updating processes in both genders and against insufficient feedback monitoring in women, respectively. Instead, women showed more inconsistent choice behavior, i.e., even after they had stably learned to choose the more advantageous symbol in reward trials, they more often switched to the other (disadvantageous) symbol than men. In the light of previous studies, this could indicate that despite their knowledge of the advantageous choice options, women were more susceptible to the presentation of probabilistic (misleading) feedback, i.e., the infrequent omission of an expected reward after an advantageous choice and the infrequent receipt of a reward after a disadvantageous choice may have fostered switching behavior more strongly in women than men. In sum, our results suggest that the observed performance deficits in

learning from reward in women were not caused by deficits in feedback monitoring or the representation and updating of stimulus values, but by a higher responsiveness to reinforcement that was accompanied by more pronounced HR responses and interfered with the beneficial behavior in the current study.

Lastly, we found evidence for a combined influence of obesity and gender on HR responses. Specifically, lean men exhibited a stronger initial deceleration during stimulus presentation than lean women, suggesting a stronger anticipatory response to the prospect of reinforcement. However, HR changes did not translate to alterations in behavioral performance and no differences were found between men and women with obesity. This is a clearly surprising finding, especially, since previous studies have highlighted that alterations in executive functioning and behavioral adaptation may be particularly pronounced in women with obesity, while performance of men with obesity remains relatively intact (Weller et al., 2008; Horstmann et al., 2011; Zhang et al., 2014). Consequently, the influence of gender on obesity-effects seems specific for certain types of stimuli and tasks and requires further consolidation.

Finally, some limitations of the current study design must be acknowledged: First, it has been shown that cardiac markers are significantly influenced by stimulus timing during cognitive and emotional processing. For instance, negative emotional stimuli presented at systole are detected more easily (Garfinkel et al., 2014) and perceived as more intense than stimuli presented at diastole (Gray et al., 2012; Garfinkel et al., 2014), while words encoded at systole are less well remembered than words encoded at diastole (Garfinkel et al., 2013). In the current study, stimulus and feedback presentation were not time-locked to the onset of systole or diastole. Instead they were presented at variable points within the cardiac cycle. This leaves the possibility that differences in cardiac responses may have been affected by incidental differences in stimulus timing within the cardiac cycle. However, trial order was pseudo-randomized and trials were separated by varying ITI lengths and delay periods, thus rendering an influence of stimulus onset unlikely. Second, the interval between stimulus and feedback presentation was relatively small with a maximum of 3,500 ms. While this is sufficient to minimize the impact of the strongest autonomic reactions to the stimulus (IBI 0 and IBI 1) on the following feedback presentation, a full recovery of cardiac responses before feedback presentation is unlikely. It would clearly be ideal to separate both phases by longer delay periods to await a recovery to baseline before feedback presentation. However, this would in turn result in significantly longer trials and a significantly increased duration of the experiment, which can potentially facilitate fatigue and decreases attention toward the task. Instead, we used an IBI *after* stimulus presentation as reference for the feedback-related IBIs, thus technically excluding any stimulus-related carryover effects from stimulus to feedback presentation. Similarly, feedback was followed by the next trial's stimulus presentation after 3,600 to 4,200 ms which again might not have been entirely sufficient for full recovery. To alleviate this problem, we used jittered ITIs and a pseudo-randomized trial order, and statistically ensured that the reference IBIs for the stimulus analyses were independent of all factors that could

impact on the subsequent IBIs. Third, we did not measure respiration in the current study, though it has been shown that HR fluctuates depending on respiration. Heart periods become shorter or longer in phase relationship with inspiration and expiration (Berntson et al., 1993). While some highlight the need to remove respiratory influences from the ECG signal (Quintana and Heathers, 2014), others argue that resting HR and respiration share a common basis (Thayer et al., 2011). Thus, under spontaneous breathing conditions, controlling for respiration may remove variance in the ECG signal that the researcher is actually interested in (Laborde et al., 2017). Nevertheless, measuring respiration simultaneously to ECG could have helped to detect non-cyclical breathing patterns (e.g. sighs) that could bias HR results (Vaschillo et al., 2015). Lastly, it would have been interesting to investigate in more detail a potential link between the stimulus—and feedback-related cardiac responses during learning with the observed differences in switching behavior in the reward and punishment condition and between genders, in particular after reaching the learning criterion. Unfortunately, our task design did not allow for such a detailed analysis as the number of switch trials after successful learning were too small for a statistically sound analysis. An experimental design that provokes higher switching rates and includes conditions where switching might also be an advantageous strategy together with ECG measurements could be an interesting approach for future work to answer this question.

CONCLUSION

In the present study, we investigated learning performance and cardiac concomitants of reinforcement learning together with the impact of feedback valence, gender, and weight status on learning performance and autonomic responses. We could show that the strength of cardiac responses to learning-related feedback directly reflects the strength of PE signals that alert the learner to the necessity for value updating and behavioral adaptation. Thus, phasic changes in HR seem to express processes of an internal feedback monitoring system that is sensitive to the violation of performance-based expectations. Moreover, apparent gender-related deficits in reinforcement learning were not caused by deficiencies in knowledge acquisition, but by insufficient adaptation in an environment that requires consistent choice behavior. Finally, our study adds evidence to the notion that individuals with obesity might be impaired in learning to avoid negative outcomes.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

LK, JK, AV, and JN conceived of the study and designed it. LK and JK performed the measurements. LK, JK, and JN analyzed the data. LK, JK, AV, and JN wrote the manuscript.

FUNDING

This work was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (FKZ: 01EO1001;

LK, JK, AV, and JN) and the German Research Foundation (SFB 1052 Obesity mechanisms; AV and JN).

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all participants involved in this study for their cooperation, Ramona Menger and Bettina Johst for their assistance in programming the paradigm and recruitment,

Annette Horstmann, Isabel García-García, David Mathar, Kathleen Wiencke, and Christoph Mühlberg for valuable discussions.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2017.00598/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Alonso-Alonso, M., Woods, S. C., Pelchat, M., Grigson, P. S., Stice, E., Farooqi, S., et al. (2015). Food reward system: current perspectives and future research needs. *Nutr. Rev.* 73, 296–307. doi: 10.1093/nutrit/nuv002
- Balconi, M., Brambilla, E., and Falbo, L. (2009). Appetitive vs. defensive responses to emotional cues. Autonomic measures and brain oscillation modulation. *Brain Res.* 1296, 72–84. doi: 10.1016/j.brainres.2009.08.056
- Balodis, I. M., Kober, H., Worhunsky, P. D., White, M. A., Stevens, M. C., Pearson, G. D., et al. (2013). Monetary reward processing in obese individuals with and without binge eating disorder. *Biol. Psychiatry* 73, 877–886. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.014
- Beck, A., and Steer, R. A. (1993). *Beck Depression Inventory Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., and Quigley, K. S. (1993). Respiratory sinus arrhythmia - autonomic origins, physiological-mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 30, 183–196. doi: 10.1111/j.1469-8986.1993.tb01731.x
- Bódi, N., Kéri, S., Nagy, H., Moustafa, A., Myers, C. E., Daw, N., et al. (2009). Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain* 132, 2385–2395. doi: 10.1093/brain/awp094
- Bradley, M. M., and Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 25, 49–59. doi: 10.1016/0005-7916(94)90063-9
- Bratusch-Marrain, P., Schmid, P., Waldhäusl, W., and Schlick, W. (1978). Specific weight loss in hyperthyroidism. *Horm. Metab. Res.* 10, 412–415. doi: 10.1055/s-0028-1093403
- Brinkmann, K., and Franzen, J. (2013). Not everyone's heart contracts to reward: insensitivity to varying levels of reward in dysphoria. *Biol. Psychol.* 94, 263–271. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.07.003
- Brinkmann, K., and Franzen, J. (2017). Blunted cardiovascular reactivity during social reward anticipation in subclinical depression. *Int. J. Psychophysiol.* 119, 119–126. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2017.01.010
- Cacciatori, V., Gemma, M. L., Bellavere, F., Castello, R., De Gregori, M. E., Zoppini, G. et al., (2000). Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 143, 327–333. doi: 10.1530/eje.0.1430327
- Carver, C. S., and White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *J. Pers. Soc. Psychol.* 67, 319–333. doi: 10.1037/0022-3514.67.2.319
- Collins, A. G. E., and Frank, M. J. (2012). How much of reinforcement learning is working memory, not reinforcement learning? A behavior-behavioral, computational, and neurogenetic analysis. *Eur. J. Neurosci.* 35, 1024–1035. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07980.x
- Collins, A. G. E., Ciullo, B., Frank, M. J., and Badre, D. (2017). Working memory load strengthens reward prediction errors. *J. Neurosci.* 37, 4332–4342. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2700-16.2017
- Coppin, G., Nolan-Poupard, S., Jones-Gotman, M., and Small, D. M. (2014). Working memory and reward association learning impairments in obesity. *Neuropsychologia* 65, 146–155. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.004
- Crone, E. A., Bunge, S. A., de Klerk, P., and van der Molen, M. W. (2005). Cardiac concomitants of performance monitoring: context dependence and individual differences. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 23, 93–106. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.009
- Crone, E. A., Jennings, J. R., and Van der Molen, M. W. (2004a). Developmental change in feedback processing as reflected by phasic heart rate changes. *Dev. Psychol.* 40, 1228–1238. doi: 10.1037/0012-1649.40.6.1228
- Crone, E. A., Somsen, R. J., Van Beek, B., and Van Der Molen, M. W. (2004b). Heart rate and skin conductance analysis of antecedents and consequences of decision making. *Psychophysiology* 41, 531–540. doi: 10.1111/j.1469-8986.2004.00197.x
- Crone, E. A., van der Veen, F. M., van der Molen, M. W., Somsen, R. J., van Beek, B., and Jennings, J. R. (2003). Cardiac concomitants of feedback processing. *Biol. Psychol.* 64, 143–156. doi: 10.1016/S0301-0511(03)00106-6
- de Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., Sjoerds, Z., and van den Brink, W. (2009). Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology* 34, 1027–1038. doi: 10.1038/npp.2008.175
- de Weijer, B. A., van de Giessen, E., van Amelsvoort, T. A., Boot, E., Braak, B., Janssen, I. M., et al. (2011). Lower striatal dopamine D2/3 receptor availability in obese compared with non-obese subjects. *EJNMMI Res* 1:37. doi: 10.1186/2191-219X-1-37
- Delgado, M. R., Li, J., Schiller, D., and Phelps, E. A. (2008). The role of the striatum in aversive learning and aversive prediction errors. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 363, 3787–3800. doi: 10.1098/rstb.2008.0161
- Delgado, M. R., Nystrom, L. E., Fissell, C., Noll, D. C., and Fiez, J. A. (2000). Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J. Neurophysiol.* 84, 3072–3077.
- Eppinger, B., Schuck, N. W., Nystrom, L. E., and Cohen, J. D. (2013). Reduced striatal responses to reward prediction errors in older compared with younger adults. *J. Neurosci.* 33, 9905–9912. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2942-12.2013
- Etkin, A., and Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am. J. Psychiatry* 164, 1476–1488. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07030504
- Evans, K. L., and Hampson, E. (2015). Sex differences on prefrontally-dependent cognitive tasks. *Brain Cogn.* 93, 42–53. doi: 10.1016/j.bandc.2014.11.006
- Figley, C. R., Asem, J. S., Levenbaum, E. L., and Courtney, S. M. (2016). Effects of body mass index and body fat percent on default mode, executive control, and salience network structure and function. *Front. Neurosci.* 10:234. doi: 10.3389/fnins.2016.00234
- Frank, M. J., Seeberger, L. C., and O'reilly, R. C. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 306, 1940–1943. doi: 10.1126/science.1102941
- Franken, I. H. A., and Muris, P. (2005). Individual differences in decision-making. *Pers. Individ. Dif.* 39, 991–998. doi: 10.1016/j.paid.2005.04.004
- Franken, I. H. A., van Strien, J. W., Nijis, I., and Muris, P. (2008). Impulsivity is associated with behavioural decision-making deficits. *Psychiatry Res.* 158, 155–163. doi: 10.1016/j.psychres.2007.06.002
- García-García, I., Horstmann, A., Jurado, M. A., Garolera, M., Chaudhry, S. J., Margulies, D. S., et al. (2014). Reward processing in obesity, substance addiction and non-substance addiction. *Obesity Rev.* 15, 853–869. doi: 10.1111/obr.12221
- García-García, I., Jurado, M. A., Garolera, M., Marqués-Iturria, I., Horstmann, A., Segura, B., et al. (2015). Functional network centrality in obesity: a resting-state and task fMRI study. *Psychiatry Res.* 233, 331–338. doi: 10.1016/j.psychres.2015.05.017
- Garfinkel, S. N., Barrett, A. B., Minati, L., Dolan, R. J., Seth, A. K., and Critchley, H. D. (2013). What the heart forgets: cardiac timing influences memory

- for words and is modulated by metacognition and interoceptive sensitivity. *Psychophysiology* 50, 505–512. doi: 10.1111/psyp.12039
- Garfinkel, S. N., Minati, L., Gray, M. A., Seth, A. K., Dolan, R. J., and Critchley, H. D. (2014). Fear from the heart: sensitivity to fear stimuli depends on individual heartbeats. *J. Neurosci.* 34, 6573–6582. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3507-13.2014
- Gläscher, J. P., and O'Doherty, J. P. (2010). Model-based approaches to neuroimaging: combining reinforcement learning theory with fMRI data. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 1, 501–510. doi: 10.1002/wcs.57
- Glimcher, P. W. (2011). Understanding dopamine and reinforcement learning: the dopamine reward prediction error hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 15647–15654. doi: 10.1073/pnas.1014269108
- Gradin, V. B., Kumar, P., Waiter, G., Ahearn, T., Stickle, C., Milders, M., et al. (2011). Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain* 134, 1751–1764. doi: 10.1093/brain/awr059
- Gray, M. A., Beacher, F. D., Minati, L., Nagai, Y., Kemp, A. H., Harrison, N., et al. (2012). Emotional appraisal is influenced by cardiac afferent information. *Emotion* 12, 180–191. doi: 10.1037/a0025083
- Groen, Y., Wijers, A. A., Mulder, L. J. M., Minderaa, R. B., and Althaus, M. (2007). Physiological correlates of learning by performance feedback in children: a study of EEG event-related potentials and evoked heart rate. *Biol. Psychol.* 76, 174–187. doi: 10.1016/j.biopsycho.2007.07.006
- Guitart-Masip, M., Economides, M., Huys, Q. J., Frank, M. J., Chowdhury, R., Duzel, E., et al. (2014). Differential, but not opponent, effects of L-DOPA and citalopram on action learning with reward and punishment. *Psychopharmacology* 231, 955–966. doi: 10.1007/s00213-013-3313-4
- Hämmerer, D., and Eppinger, B. (2012). Dopaminergic and prefrontal contributions to reward-based learning and outcome monitoring during child development and aging. *Dev. Psychol.* 48, 862–874. doi: 10.1037/a0027342
- Härtling, C., Markowitsch, H.-J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., and Kessler, J. (2000). *Wechsler Memory Scale - Revised Edition, German Edition*. Bern: Huber.
- Hogenkamp, P. S., Zhou, W. L., Dahlberg, L. S., Stark, J., Larsen, A. L., Olivo, G., et al. (2016). Higher resting-state activity in reward-related brain circuits in obese versus normal-weight females independent of food intake. *Int. J. Obes.* 40, 1687–1692. doi: 10.1038/ijo.2016.105
- Horstmann, A., Busse, F. P., Mathar, D., Müller, K., Lepsien, J., Schlögl, H., et al. (2011). Obesity-related differences between women and men in brain structure and goal-directed behavior. *Front. Hum. Neurosci.* 5:58. doi: 10.3389/fnhum.2011.00058
- Horstmann, A., Dietrich, A., Mathar, D., Pössel, M., Villringer, A., and Neumann, J. (2015a). Slave to habit? Obesity is associated with decreased behavioural sensitivity to reward devaluation. *Appetite* 87, 175–183. doi: 10.1016/j.appet.2014.12.212
- Horstmann, A., Fenske, W. K., and Hankir, M. K. (2015b). Argument for a non-linear relationship between severity of human obesity and dopaminergic tone. *Obes Rev.* 16, 821–830. doi: 10.1111/obr.12303
- Hottenrott, K., Hoos, O., and Esperer, H. D. (2006). Heart rate variability and physical exercise. Current status. *Herz* 31:544. doi: 10.1007/s00059-006-2855-1
- Jocham, G., Klein, T. A., and Ullsperger, M. (2014). Differential modulation of reinforcement learning by D2 Dopamine and NMDA glutamate receptor antagonism. *J. Neurosci.* 34, 13151–13162. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0757-14.2014
- Karason, K., Mølgaard, H., Wikstrand, J., and Sjöström, L. (1999). Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am. J. Cardiol.* 83, 1242–1247. doi: 10.1016/S0002-9149(99)00066-1
- Kim, D.-I., Yang, H. I., Park, J.-H., Lee, M. K., Kang, D.-W., Chae, J. S., et al. (2016). The association between resting heart rate and type 2 diabetes and hypertension in Korean adults. *Heart* 102, 1757–1762. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309119
- Kim, H., Shimojo, S., and O'Doherty, J. P. (2006). Is Avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain. *PLoS Biol.* 4:e233. doi: 10.1371/journal.pbio.0040233
- Klein, T. A., Neumann, J., Reuter, M., Hennig, J., Von Cramon, D. Y., and Ullsperger, M. (2007). Genetically determined differences in learning from errors. *Science* 318, 1642–1645. doi: 10.1126/science.1145044
- Koenig, J., and Thayer, J. F. (2016). Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 64, 288–310. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.007
- Kube, J., Schrimpf, A., García-García, I., Villringer, A., Neumann, J., and Horstmann, A. (2016). Differential heart rate responses to social and monetary reinforcement in women with obesity. *Psychophysiology* 53, 868–879. doi: 10.1111/psyp.12624
- Kullmann, S., Heni, M., Veit, R., Ketterer, C., Schick, F., Häring, H. U., et al. (2011). The obese brain: association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity. *Hum. Brain Mapp.* 33, 1052–1061. doi: 10.1002/hbm.21268
- Laborde, S., Mosley, E., and Thayer, J. F. (2017). Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research – recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Front. Psychol.* 8: 213. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00213
- Lee, S. W., Shimojo, S., and O'Doherty, J. P. (2014). Neural computations underlying arbitration between model-based and model-free learning. *Neuron* 81, 687–699. doi: 10.1016/j.neuron.2013.11.028
- Levy, D. J., Thavikulwat, A. C., and Glimcher, P. W. (2013). State dependent valuation: the effect of deprivation on risk preferences. *PLoS ONE* 8:e53978. doi: 10.1371/journal.pone.0053978
- Maia, T. V., and Frank, M. J. (2011). From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat. Neurosci.* 14, 154–162. doi: 10.1038/nn.2723
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., et al. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 7, 1281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Martin, L. E., Cox, L. S., Brooks, W. M., and Savage, C. R. (2014). Winning and losing: differences in reward and punishment sensitivity between smokers and nonsmokers. *Brain Behav.* 4, 915–924. doi: 10.1002/brb3.285
- Mathar, D., Horstmann, A., Pleger, B., Villringer, A., and Neumann, J. (2016). Is it worth the effort? Novel insights into obesity-associated alterations in cost-benefit decision-making. *Front. Behav. Neurosci.* 9:360. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00360
- Mathar, D., Neumann, J., Villringer, A., and Horstmann, A. (2017a). Failing to learn from negative prediction errors: obesity is associated with alterations in a fundamental neural learning mechanism. *Cortex* 95, 222–237. doi: 10.1016/j.cortex.2017.08.022
- Mathar, D., Wilkinson, L., Holl, A., Neumann, J., Deserno, L., Villringer, A., et al. (2017b). The role of dopamine in positive and negative prediction error utilization during incidental learning - insights from positron emission tomography, Parkinson's disease and Huntington's disease. *Cortex* 90, 149–162. doi: 10.1016/j.cortex.2016.09.004
- Mattfeld, A. T., Gluck, M. A., and Stark, C. E. (2011). Functional specialization within the striatum along both the dorsal/ventral and anterior/posterior axes during associative learning via reward and punishment. *Learn Mem.* 18, 703–711. doi: 10.1101/lm.022889.111
- Mies, G. W., Van der Veen, F. M., Tulen, J., Hengeveld, M., and Van der Molen, M. W. (2011). Cardiac and electrophysiological responses to valid and invalid feedback in a time-estimation task. *J. Psychophysiol.* 25, 131–142. doi: 10.1027/0269-8803/a000049
- Mueller, A., Smits, D., Claes, L., and de Zwaan, M. (2013). Factor structure of the German version of the BIS/BAS Scales in a population-based sample. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 81, 75–80. doi: 10.1055/s-0032-1330482
- Mühlberg, C., Mathar, D., Villringer, A., Horstmann, A., and Neumann, J. (2016). Stopping at the sight of food - how gender and obesity impact on response inhibition. *Appetite* 107, 663–676. doi: 10.1016/j.appet.2016.08.121
- Opel, N., Redlich, R., Grotegerd, D., Dohm, K., Haugenthal, C., Heindel, W., et al. (2015). Enhanced neural responsiveness to reward associated with obesity in the absence of food-related stimuli. *Hum. Brain Mapp.* 36, 2330–2337. doi: 10.1002/hbm.22773
- Overman, W. H. (2004). Sex differences in early childhood, adolescence, and adulthood on cognitive tasks that rely on orbital prefrontal cortex. *Brain Cogn.* 55, 134–147. doi: 10.1016/S0278-2626(03)00279-3
- Park, S. Q., Kahnt, T., Beck, A., Cohen, M. X., Dolan, R. J., Wrase, J., et al. (2010). Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. *J. Neurosci.* 30, 7749–7753. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5587-09.2010

- Pursey, K. M., Stanwell, P., Callister, R. J., Brain, K., Collins, C. E., and Burrows, T. L. (2014). Neural responses to visual food cues according to weight status: a systematic review of functional magnetic resonance imaging studies. *Front. Nutr.* 1:7. doi: 10.3389/fnut.2014.00007
- Quintana, D. S., and Heathers, J. A. J. (2014). Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. *Front. Psychol.* 5: 805. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00805
- Ramaekers, D., Ector, H., Aubert, A. E., Rubens, A., and Van de Werf, F. (1998). Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur. Heart J.* 19, 1334–1341. doi: 10.1053/euhj.1998.1084
- Rennie, K. L., Hemingway, H., Kumari, M., Brunner, E., Malik, M., and Marmot, M. (2003). Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am. J. Epidemiol.* 158, 135–143. doi: 10.1093/aje/kwg120
- Robinson, O. J., Frank, M. J., Sahakian, B. J., and Cools, R. (2010a). Dissociable responses to punishment in distinct striatal regions during reversal learning. *Neuroimage* 51, 1459–1467. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.036
- Robinson, O. J., Standing, H. R., DeVito, E. E., Cools, R., and Sahakian, B. J. (2010b). Dopamine precursor depletion improves punishment prediction during reversal learning in healthy females but not males. *Psychopharmacology* 211, 187–195. doi: 10.1007/s00213-010-1880-1
- Rodriguez, P. F., Aron, A. R., and Poldrack, R. A. (2006). Ventral-striatal/nucleus accumbens sensitivity to prediction errors during classification learning. *Hum. Brain Mapp.* 27, 306–313. doi: 10.1002/hbm.20186
- Schmidt, R. E., Gay, P., D'Acremont, M., and Van der Linden, M. (2008). A German adaptation of the UPPS impulsive behavior scale: psychometric properties and factor structure. *Swiss J. Psychol.* 67, 107–112. doi: 10.1024/1421-0185.67.2.107
- Schönberg, T., Daw, N. D., Joel, D., and O'Doherty, J. P. (2007). Reinforcement learning signals in the human striatum distinguish learners from nonlearners during reward-based decision making. *J. Neurosci.* 27, 12860–12867. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2496-07.2007
- Schrimpf, A., Kube, J., Neumann, J., Horstmann, A., Villringer, A., and Gaebler, M. (2017). Parasympathetic cardio-regulation during social interactions in individuals with obesity—The influence of negative body image. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 17, 330–347. doi: 10.3758/s13415-016-0482-8
- Schroeder, E. B., Liao, D., Chambless, L. E., Prineas, R. J., Evans, G. W., and Heiss, G. (2003). Hypertension, blood pressure, and heart rate variability. *Hypertension* 42, 1106–1111. doi: 10.1161/01.HYP.0000100444.71069.73
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36, 241–263. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00967-4
- Schultz, W., Dayan, P., and Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275, 1593–1599. doi: 10.1126/science.275.5306.1593
- Schwarz, G. E. (1978). Estimating the dimension of a model. *Ann. Stat.* 6, 461–464. doi: 10.1214/aos/1176344136
- Somsen, R. J. M., Van der Molen, M. W., Jennings, J. R., and van Beek, B. (2000). Wisconsin card sorting in adolescents: analysis of performance, response times and heart rate. *Acta Psychol.* 104, 227–257. doi: 10.1016/S0001-6918(00)00030-5
- Stice, E., Spoor, S., Ng, J., and Zald, D. H. (2009). Relation of obesity to consummatory and anticipatory food reward. *Physiol. Behav.* 97, 551–560. doi: 10.1016/j.physbeh.2009.03.020
- Strobel, A., Beauducel, A., Debener, S., and Brocke, B. (2001). Eine deutschsprachige Version des BIS/BAS-Fragebogens von Carver und White. *Zeitschrift Differentielle Diagnostische Psychol.* 22, 216–227. doi: 10.1024//0170-1789.22.3.216
- Sutton, R. S., and Barto, A. G. (1998). *Reinforcement Learning*. Cambridge: MIT press.
- Symmonds, M., Emmanuel, J. J., Drew, M. E., Batterham, R. L., and Dolan, R. J. (2010). Metabolic state alters economic decision making under risk in humans. *PLoS ONE* 5:e11090. doi: 10.1371/journal.pone.0011090
- Thayer, J. F., Loerbroks, A., and Sternberg, E. M. (2011). Inflammation and cardiorespiratory control: the role of the vagus nerve. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 178, 387–394. doi: 10.1016/j.resp.2011.05.016
- Tzotzas, T., Krassas, G. E., Konstantinidis, T., and Bougoulia, M. (2000). Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid* 10, 803–808. doi: 10.1089/thy.2000.10.803
- Van Der Veen, F. M., Van Der Molen, M. W., Crone, E. A., and Jennings, J. R. (2004). Phasic heart rate responses to performance feedback in a time production task: effects of information versus valence. *Biol. Psychol.* 65, 147–161. doi: 10.1016/j.biopsycho.2003.07.003
- Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., Buckman, J. F., Nguyen-Louie, T., Heiss, S., Pandina, R. J., et al. (2015). The effects of sighing on the cardiovascular system. *Biol. Psychol.* 106, 86–95. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.02.007
- Volkow, N. D., Wang, G. J., and Baler, R. D. (2011). Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn. Sci.* 15, 37–46. doi: 10.1016/j.tics.2010.11.001
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., et al. (2001). Brain dopamine and obesity. *Lancet* 357, 354–357. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03643-6
- Watkins, C. J. C. H., and Dayan, P. (1992). Technical note Q-learning. *Mach. Learn.* 8, 279–292. doi: 10.1007/BF00992698
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale—Revised manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Weller, J. A., Levin, I. P., and Bechara, A. (2009). Do individual differences in Iowa gambling task performance predict adaptive decision making for risky gains and losses? *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 32, 141–150. doi: 10.1080/13803390902881926
- Weller, R. E., Cook, E. W., Avsar, K. B., and Cox, J. E. (2008). Obese women show greater delay discounting than healthy-weight women. *Appetite* 51, 563–569. doi: 10.1016/j.appet.2008.04.010
- Whiteside, S. P., and Lynam, D. R. (2001). The Five factor model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers. Individ. Dif.* 30, 669–689. doi: 10.1016/S0191-8869(00)00064-7
- Windham, B. G., Fumagalli, S., Ble, A., Sollers, J. J., Thayer, J. F., Najjar, S. S., et al. (2012). The Relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *J. Obes.* 2012:149516. doi: 10.1155/2012/149516
- Wittmann, B. C., and D'Esposito, M. (2015). Levodopa administration modulates striatal processing of punishment-associated items in healthy participants. *Psychopharmacology* 232, 135–144. doi: 10.1007/s00213-014-3646-7
- Zahorska-Markiewicz, B., Kuagowska, E., Kucio, C., and Klein, M. (1993). Heart rate variability in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 17, 21–23.
- Zhang, Z., Manson, K. F., Schiller, D., and Levy, I. (2014). Impaired associative learning with food rewards in obese women. *Curr. Biol.* 24, 1731–1736. doi: 10.1016/j.cub.2014.05.075

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2017 Kastner, Kube, Villringer and Neumann. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

3. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Adipositas- und geschlechtsspezifische Einflüsse auf phasische kardiale Reaktionen bei
verstärkendem Lernen

eingereicht von

Lucas Kastner

angefertigt an

Universität Leipzig, Max-Planck-Institut für Neuro- und Kognitionswissenschaften

betreut von

Prof. Arno Villringer, Prof. Jane Neumann

Monat und Jahr (der Einreichung)

11/2017

Die Adipositas stellt eine der größten medizinischen und soziökonomischen Herausforderungen für unsere modernen Gesundheitssysteme dar. Als wichtige der Adipositas zugrundeliegende Faktoren wurden in früheren Studien typische Verhaltensunterschiede, abweichende hirmorphologische und -funktionelle Befunde sowie unterschiedliche Aktivitäten in den Anteilen des autonomen Nervensystems im Vergleich adipöser und schlanker Männer und Frauen festgestellt (z.B. Delgado-Rico et al. 2012, Mobbs et al. 2010; Zhang et al. 2014, Horstmann et al. 2011, García-García et al. 2014, Carr et al. 2011, Pursey et al. 2014, Opel et al. 2015, Grassi et al. 1995, 2000, 2004, Karason et al. 1999). Diese Unterschiede könnten nach weiterer differenzierter Untersuchung wichtige Ansatzpunkte neuer Therapieformen liefern. Die im Rahmen meiner Promotion durchgeführte Arbeit soll einen Beitrag zu diesem Unterfangen leisten.

In der vorliegenden Studie verwendeten wir ein spezielles Aufgaben-Design eines probabilistischen Lernexperiments zur operanten Konditionierung mittels monetären Feedbacks, um exakt zwischen dem Lernverhalten bei positivem gegenüber negativem Feedback differenzieren zu können. Neben der Lernleistung untersuchten wir die Unterschiede in der kardialen Reaktivität bei der Verarbeitung der beiden Feedback-Valenzen sowie die Einflüsse von Geschlecht und Adipositas auf diese Prozesse.

In dem verwendeten Paradigma mussten die Probanden lernen, korrekt zwischen vorteilhaften und weniger vorteilhaften Symbolen zu unterscheiden. Sowohl in der Belohnungs- als auch in der Bestrafungsbedingung führte jeweils eins der beiden Symbole mit höherer Wahrscheinlichkeit zum gewünschten Ergebnis, also zu Belohnung in Form von Punkte-Gewinn, beziehungsweise zum Vermeiden von Bestrafung in Form von Vermeiden von Punkteverlust. Das jeweils andere Symbol aus diesem Paar führte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zum unvorteilhaften Ergebnis, also zu keinem Gewinn beziehungsweise zu Bestrafung. Zum Vergleich wurde in einer neutralen Bedingung ein weiteres Symbolpaar präsentiert, bei dem die Probanden weder gewinnen noch verlieren konnten. Zur Prüfung der Validität der Messergebnisse und des Task-Verständnisses wurden die Symbole jeweils vor und nach Durchführung der Lernaufgabe mittels Valenz- und Arousal-Bewertungen eingestuft.

Für erfolgreiches Lernen war ein konsistentes Entscheidungsverhalten in diesem Paradigma essentiell. Nach einer initialen Explorationsphase sollte im Lernverlauf, trotz intermittierend auftretendem unvorteilhaften Feedback, weiterhin das jeweils vorteilhafte Symbol gewählt werden. Als Parameter der Lernleistung in der Aufgabe werteten wir den erzielten Punktestand (Score), die Anzahl vorteilhafter Entscheidungen, sowie die Reaktionszeiten. Die Inkonsistenz im Auswahlverhalten verwendeten wir als Marker der behavioralen Adaptation. Eine tiefere und detailliertere Untersuchung der Lernvorgänge auf Ebene der Einzelversuche ermöglichte uns die Erweiterung der Analysen durch computationale Modellierungen. Anhand der Lernraten (*learning rates*) kann für die einzelnen Bedingungen bestimmt werden, wie stark neue Erfahrungen in den Lernprozess einbezogen werden. Der Vorhersagefehler (*prediction error*) repräsentiert als neuronales Signal, wie stark ein tatsächlich eintretendes Ereignis von dem erwarteten abweicht und dient somit als bedeutender Antrieb für Lernprozesse und Verhaltensadaptation (Sutton & Barto, 1998).

Neben dem Lernverhalten untersuchten wir den Zusammenhang zwischen der Präsentation von Feedback und den damit einhergehenden spezifischen physischen Herzraten-Veränderungen. Mittels elektrokardiographischer Messung bestimmten wir kardiale Interbeat Intervals (IBIs), also die zeitlichen Abstände zwischen den aufeinanderfolgenden R-Zacken im EKG, welche sich dynamisch und abhängig von der jeweiligen Lernbedingung unterscheiden. Diese kardialen Reaktionen sind mit höheren Mechanismen des Feedback-Monitorings und der Erkennung von Verletzungen der bereits ausgebildeten lern-relevanten Erwartungswerte assoziiert und abhängig von der Valenz des Feedbacks (Somsen et al. 2000, Crone et al. 2003, 2005, Van der Veen et al. 2004a, 2004b;).

3.1 Behaviorale Ergebnisse

Auf behavioraler Ebene war der erfolgreiche Lernvorgang im Laufe des Experiments anhand kontinuierlich steigender Punkte-Scores belegbar, die vorteilhaften Symbole wurden zunehmend häufiger ausgewählt und die Reaktionszeiten nahmen ab. Im Vergleich zweier Kontingenzinterviews vor und nach Durchführung der Lernaufgabe konnten wir den Lernerfolg zusätzlich verifizieren, die Probanden waren dabei in der Lage die Symbole entsprechend ihrer Valenzen und Ergebnis-Wahrscheinlichkeiten in vorteilhaft oder nicht-vorteilhaft einzustufen. Höhere Lernraten in der Belohnungs- und Bestrafungsbedingung im Vergleich zur neutralen Bedingung belegten ferner das erfolgreiche Lernen in der Aufgabe und ließen auf adäquate Aktualisierungen der Werte-Repräsentationen in beiden Bedingungen schließen. Im Vergleich der beiden Lernbedingungen zeigten alle Probanden beim Lernen durch Belohnung mit signifikantem Unterschied eine größere Anzahl vorteilhafter Entscheidungen, größere Lernraten, kürzere Reaktionszeiten und weniger Wechsel zwischen den Symbolen im Auswahlverhalten. Da konsistentes Entscheidungsverhalten für erfolgreiches Lernen in unserem Aufgabendesign essentiell war, werteten wir diesen Fund als zusätzlichen Beleg höherer Lernerfolge in der Belohnungsbedingung. Mit diesen Ergebnissen konnten wir die Hypothesen 1 und 2 eindeutig bestätigen.

3.2 Einfluss der Adipositas auf den Lernvorgang

Adipöse Probanden zeigten einen langsameren Lernfortschritt als schlanke Probanden im Lernen aus Bestrafung und benötigten mehr Versuchsdurchgänge um eine stabile Präferenz für die vorteilhaften Symbole zu entwickeln. Die Anzahl der benötigten Einzelversuche bis zur Ausbildung einer stabilen Reiz-Reaktions-Assoziation im Sinne des vorab bestimmten Kriteriums für erfolgreiches Lernen war damit bei adipösen Probanden signifikant erhöht. Dieses Kriterium war a priori wie folgt definiert: Erfolgreiches Lernen lag dann vor, wenn ein Proband in 9 von 10 aufeinander folgenden Versuchen innerhalb der Bestrafungs- oder Belohnungsbedingung das jeweils vorteilhafte Symbol zur Bestrafungsvermeidung beziehungsweise zum Erhalt der Belohnung ausgewählt hatte. Im Wechselverhalten (*switching behaviour*) zwischen den beiden Symbolen innerhalb einer Bedingung zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen adipösen gegenüber schlanken Probanden. Ein generell inkonsistenteres Verhalten adipöser Versuchspersonen als Ursache dieses Effektes konnte somit ausgeschlossen werden. Die höhere Versuchszahl zum Erreichen des Kriteriums für erfolgreiches Lernen in der Bestrafungsbedingung spiegelte daher mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Prozess langsameren Lernens im Vermeiden von Bestrafung wider. Untermuert wurde diese Annahme durch stärker ausgeprägte Herzraten-Dezelerationen auf die Stimulus-Präsentation bei schlanken im Vergleich zu adipösen männlichen Probanden in den frühen Phasen des Experiments und damit zu Beginn des Lernvorgangs. Dieser Unterschied deutete auf schnelleres erfolgreiches Lernen bei schlanken Männern hin. Die Unterschiede im Lernfortschritt waren streng auf die erste Hälfte des Experiments – also den frühen Lernprozess – beschränkt und konnten über die Dauer des gesamten Experiments von 80 Versuchen pro Bedingung – also 240 Versuche insgesamt – kompensiert werden, so dass sich keine Unterschiede in den globalen Lernparametern, wie der Lernrate, niederschlugen. Interessanterweise hatte der Faktor Adipositas somit auf keinen weiteren lernrelevanten Parameter signifikanten Einfluss. Vergleichbare initiale Lerneinschränkungen bei adipösen Probanden konnten in einer MRT-Studie unserer Arbeitsgruppe unter Nutzung desselben Lernparadigmas reproduziert werden (Kube et al., in review). Weiterführende Studien sollten diese Unterschiede noch gezielter analysieren.

3.3. Einfluss des Geschlechts auf den Lernvorgang

Die Anzahl vorteilhafter Entscheidungen in der Belohnungsbedingung – also die Anzahl der Entscheidungen bei denen das mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Belohnung führende Symbol ausgewählt wurde – war bei männlichen Probanden signifikant höher als bei weiblichen Probanden. Dabei waren die Lernraten in Belohnungs- und Bestrafungsdurchgängen aber vergleichbar, was auf ähnliche Aktualisierungsprozesse der kortikalen Werte-Repräsentationen bei beiden Geschlechtern hindeutete. Unsere detaillierte Analyse des Auswahlverhaltens lieferte Hinweise für eine unzureichende behaviorale Anpassung als wahrscheinlichste Ursache für die gemessenen Performanzunterschiede: Weibliche Versuchspersonen wechselten im Verlauf der Aufgabe signifikant häufiger zwischen den Auswahlmöglichkeiten hin und her und zeigten somit ein weniger konsistentes Auswahlverhalten als männliche Probanden. Dies galt sowohl für die Explorationsphase vor Erreichen des Lern-Kriteriums, als auch für die Anwendungsphase der erfolgreich erlernten Kontingenzen danach. Folglich trafen die Probandinnen suboptimale Entscheidungen aufgrund eines stärker wechselhaften Verhaltens, trotz der korrekt erlernten Assoziationen der Symbole, was explizit im Kontingenzinterview kontrolliert wurde.

In der Analyse der autonomen Reaktionen zeigten weibliche Probanden eine im Vergleich zu männlichen Probanden verlängerte kardiale Verlangsamung nach Belohnungsfeedback und eine stärker ausgeprägte initiale Dezeleration nach Bestrafungsfeedback, insbesondere in der ersten Hälfte des Experiments. Bisher wurden verlängerte und stärkere Dezelerationen hauptsächlich mit

der Präsentation negativen Feedbacks assoziiert (Crone et al. 2004b; Van der Veen et al. 2004a), im Lernkontext können stärkere kardiale Reaktionen allerdings auch auf die generelle Prozessierung lern-relevanten Feedbacks attribuiert werden (Somsen et al. 2000; Crone et al. 2003, 2005). Auch die motivationale Bedeutung eines Stimulus spielt entscheidenden Einfluss auf die Reaktion, große Geldverluste in einer Lernaufgabe mit monetärem Feedback gehen mit stärker ausgeprägten Herzreaktionen einher als kleine Geldverluste (Crone et al. 2004a). Stärker positiv als negativ anregende Bilder verursachen stärkere kardiale Dezeleration als weniger stark emotional erregende Stimuli (Balconi et al. 2009). Die beobachteten stärker ausgeprägten Herzreaktionen sowohl auf Belohnung als auch Bestrafung bei weiblichen Probanden im Vergleich zu männlichen Probanden könnten somit für eine stärkere Nutzung Lern-relevanter Informationen oder auch eine generell erhöhte Sensitivität auf Feedback bei Frauen sprechen. Passend zu dieser Hypothese und Ergebnissen aus der Literatur (Overman et al. 2004) zeigten weibliche Probanden in unserer Studie eine höhere charakterliche Sensitivität für Belohnung als männliche Probanden im BIS-BAS Fragebogen.

Insgesamt deuten die Ergebnisse daraufhin, dass die beobachteten Performanzdefizite im Lernen aus Belohnung bei Frauen also nicht durch Defizite im Feedback Monitoring oder der kortikalen Repräsentation und Aktualisierung ausgelöst wurden, sondern durch eine höhere Sensitivität gegenüber positiver Verstärkung bedingt waren, welche von höheren Herzratenreaktionen begleitet war und mit dem zu erlernenden vorteilhaften Verhalten interferierte. Im Kontext der bisherigen Ergebnisse aus der Literatur könnte dies dafürsprechen, dass Frauen trotz ihres erlernten Wissens über die zur Verfügung stehenden Auswahlmöglichkeiten anfälliger für die Präsentation probabilistischen – und damit potentiell missleitenden – Feedbacks sind. Das unregelmäßige Ausbleiben einer erwarteten Belohnung nach einer vorteilhaften Entscheidung und der unregelmäßige Erhalt einer Belohnung nach einer unvorteilhaften Entscheidung könnten bei Frauen stärker als bei Männern zu einem wechselhaften Verhalten weg von den erlernten Kontingenzen führen.

Des Weiteren fanden wir einen kombinierten Effekt von Adipositas und Geschlecht auf die physischen Herzratenreaktionen. Insbesondere schlanke Männer zeigten eine im Vergleich zu schlanken Frauen stärkere initiale Dezeleration auf die Präsentation des Stimulus, was auf eine stärkere antizipatorische Reaktion in Erwartung einer Verstärkung hindeutete. Nichtsdestotrotz schlugen sich diese autonomen Unterschiede nicht in der behavioralen Performanz nieder. Überraschenderweise zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei adipösen Probanden obwohl in vorigen Studien Veränderungen der exekutiven Funktionen und der behavioralen Adaptation insbesondere bei Frauen mit Übergewicht beschrieben worden sind, während die Leistung bei übergewichtigen Männern weitestgehend intakt blieb (Horstmann et al. 2011; Zhang et al. 2014; Weller et al. 2008). Der Einfluss von Geschlecht und Adipositas auf physische Herzreaktionen scheint von der Art von Stimulus und Task abhängig zu sein und sollte in weiteren Studien differenzierter untersucht werden.

3.4 Zusammenhänge zwischen physischen Herzreaktionen und dem Lernvorgang

Neben behavioralen Aspekten untersuchten wir den Zusammenhang zwischen der Präsentation von Feedback und den damit einhergehenden spezifischen physischen Herzraten-Veränderungen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der Literatur (z.B. Crone et al. 2003; Van der Veen et al. 2004a; Groen et al. 2007) provozierte die Präsentation externen Feedbacks eine initiale Herzratenverlangsamung welche von einer beschleunigenden Erholungsreaktion gefolgt wurde. Die Herzraten-Dezelerationen nach der Präsentation von Bestrafung waren im Vergleich zur Belohnungsbedingung signifikant stärker ausgeprägt und länger andauernd. Damit konnte Hypothese 3 bestätigt werden.

Nach unserer Annahme sollten die Probanden nach einer kurzen Phase der Exploration ein konsistentes Auswahlverhalten entwickeln. Im weiteren Verlauf des Experiments und damit mit fortschreitendem Lernprozess, sollten sich die Teilnehmer dann bereits zu Beginn eines jeden neuen Versuchs bei Symbol-Präsentation bewusst sein, ob ein Belohnungs- oder Bestrafungs-Symbolpaar gezeigt wurde. Unsere Analysen der Fläche unter der Kurve (*area under the curve*) des entsprechenden IBI-Verlaufs, bestätigten diese Hypothese: Erfolgreiches Lernen wurde in der zweiten Hälfte des Experiments von einer signifikanten zeitlichen Vorverlagerung der kardialen Dezeleration als unmittelbare Folge auf die Präsentation des Stimulus begleitet, während diese Verlangsamung in der ersten Hälfte noch von der Feedback-Präsentation abhängig gewesen war. Somit konnte auch Hypothese 4 belegt werden.

In unserer computergestützten Modellierung des Lernverhaltens konnten wir auch Hypothese 5 belegen. Die Stärke der phasischen Herzraten-Dezelerationen korrelierte direkt mit der Amplitude des Vorhersagefehlers nach der Präsentation von Feedback. Damit konnten wir zeigen, dass das Ausmaß der phasischen Herzraten-Verlangsamung nach Feedback-Präsentation voraussagend für die Stärke des synchronen Vorhersagefehlers war, welcher als neuronales Signal die Diskrepanz zwischen erwartetem und tatsächlichem Ergebnis abbildet: Die drei IBIs nach Feedback-Präsentation zeigten eine signifikante Korrelation mit der Stärke des Vorhersagefehlers. Dieser systematische Zusammenhang war in besonderem Maße für negatives Feedback und für das erste IBI (IBI+1) unmittelbar nach Feedback-Präsentation ausgeprägt. Die Resultate der vorliegenden Studie stellen damit nach unserem besten Wissen erstmalig einen direkten Zusammenhang zwischen phasischen Herzreaktionen auf lern-relevantes externes Feedback und dem internen Vorhersagefehler dar.

3.5 Schlussfolgerungen

In unserer Studie untersuchten wir Lernperformanz und kardiale Reaktionsmuster während verstärkenden Lernens unter dem Einfluss von Feedback-Valenz, Geschlecht und Adipositas auf Lernleistung und autonome Reaktionen anhand einer probabilistischen Lernaufgabe. In der Analyse der Stärke der phasischen kardialen Reaktionen auf die Präsentation von Feedback zeigte sich ein direkter Zusammenhang zur Stärke des Vorhersagefehlers. Dieser kodiert als neuronales Signal für die Neubewertung von kortikalen Werte-Repräsentationen, falls das tatsächliche Ergebnis einer Entscheidung von dem erwarteten Ergebnis abweicht. Folglich bestehen direkte Wechselwirkungen zwischen phasischen Herzraten-Dezelerationen und höheren Prozessen des Feedback-Monitorings, was in der vorliegenden Studie nach unserem besten Wissen erstmalig als direkter Zusammenhang aufgezeigt werden konnte.

Die beobachteten geschlechtsabhängigen Defizite bei verstärkendem Lernen waren nicht durch Differenzen in der Aneignung von Wissen, sondern in einer unzureichenden Anwendung des Erlernten begründet. Dabei zeigten besonders weibliche Probanden in der Belohnungsbedingung ein stärker inkonsistentes Verhalten im Vergleich zu männlichen Probanden, was in dieser Aufgabe zu einer geringeren Anzahl an vorteilhaften Entscheidungen führte und damit einer geringeren Lernperformanz.

Darüber hinaus liefern unsere Ergebnisse weitere wichtige Hinweise für adipositasspezifische Unterschiede im Lernverhalten. In der initialen Lernphase war der Lernprozess im Vermeiden von Bestrafung bei adipösen Probanden verlangsamt, was im Einklang mit Ergebnissen aus der Literatur zu Einschränkungen in der Vermeidung negativer Langzeit-Folgen steht. Dieser Fund sollte in folgenden Studien differenzierter untersucht werden um so die Entwicklung geeigneter Therapieformen weiter voran zu treiben.

4. Literaturverzeichnis

Alonso-Alonso, M., Woods, S.C., Pelchat, M., Grigson, P.S., Stice, E. et al (2015). Food reward system: Current perspectives and future research needs. *Nutrition Reviews*. 73(5): 296-307

Alvarez, G.E., Beske, S.D., Ballard, T.P., Davy, K.P. (2002). Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*. 106(20): 2533-2536.

Antelmi, I., De Paula, R.S., Shinzato, A.R., Peres, C.A., Mansur, A.J., & Grupi, C.J. (2004). Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *American Journal of Cardiology*. 93(3): 381-385.

Balconi, M., Brambilla, E., & Falbo, L. (2009). Appetitive vs. defensive responses to emotional cues. Autonomic measures and brain oscillation modulation. *Brain Research*. 1296: 72–84.

Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50(1): 7–15.

Bechara, A., & Damasio, A. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*. 52(2): 336-372.

Beske, S.D., Alvarez, G.E., Ballard, T.P., & Davy, K.P. (2002). Reduced cardiovagal baroreflex gain in visceral obesity: implications for the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 282(2): 630-635.

Bódi, N., Kéri, S., Nagy, H., Moustafa, A., Myers, C. E., Daw, N., ... & Gluck, M. A. (2009). Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between-and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain*. 132(9): 2385-2395.

Carr, K.A., Daniel, T.O., Lin, H., Epstein, L.H. (2011). Reinforcement pathology and obesity. *Current Drug Abuse Reviews*. 4(3): 190-196

Carver, C.S., & White, T.L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*. 67: 319-333.

Collins, A.G.E., Ciullo, B., Frank, M.J., & Badre, D. (2017). Working memory load strengthens reward prediction errors. *The Journal of Neuroscience*. 37(16): 4332-4342.

Coppin, G., Nolan-Poupart, S., Jones-Gotman, M., & Small, D. M. (2014). Working memory and reward association learning impairments in obesity. *Neuropsychologia*. 65: 146–155.

Cornier, M.A., Salzberg, A.K., Endly, D.C., Bessesen, D.H., & Tregellas, J.R. (2010). Sex-based differences in the behavioral and neuronal responses to food. *Physiology & Behavior*. 99(4): 538-543.

Cosgrove, K.P., Mazure, C.M., & Staley, J.K. (2007). Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biological Psychiatry*. 62(8): 847–855.

Critchley, H.D., Corfield, D.R., Chandler, M.P., Mathias, C.J., & Dolan, R.J. (2000). Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *The Journal of Physiology*. 523(1): 259-270.

- Critchley, H.D., Mathias, C.J., & Dolan, R.J. (2001). Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. *Neuron*. 29(2): 537–545.
- Critchley, H., Mathias, C., Josephs, O., O'Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B., Cipolotti, L., Shallice, T., Dolan, R. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control: Converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*. 126(10): 2139-2152
- Critchley, H. (2005). Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *Journal of Comparative Neurology*. 493(1): 154-166.
- Crone, E.A., Van der Veen, F.M., Van der Molen, M.W., Somsen, R.J., Van Beek, B., & Jennings, J.R. (2003). Cardiac concomitants of feedback processing. *Biological Psychology*. 64(1-2): 143-56.
- Crone, E.A., Somsen, R.J., Van Beek, B., & Van Der Molen, M.W. (2004a). Heart rate and skin conductance analysis of antecedents and consequences of decision making. *Psychophysiology* 41(4): 531-540.
- Crone, E.A, Jennings, J.R., & Van der Molen, M.W. (2004b). Developmental change in feedback processing as reflected by phasic heart rate changes. *Developmental Psychology*. 40: 1228–1238.
- Crone, E.A., Bunge, S.A., De Klerk, P., & Van der Molen, M.W. (2005). Cardiac concomitants of performance monitoring: context dependence and individual differences. *Brain Research: Cognitive Brain Research*. 23(1): 93-106.
- Damasio, A.R., Tranel, D., Damasio, H., 1991. Somatic markers and the guidance of behavior: Theory and preliminary testing. In: Levin, H.S., Eisenberg, H.M., Benton, A.L. (Eds.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction*. Oxford University Press, New York, pp. 217–229.
- Damasio, A.R., 1994. *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. Grosset/Putnam, New York.
- Davy, K.P., Orr, J.S. (2009). Sympathetic nervous system behavior in human obesity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 33(2): 116-124.
- Deepak, K.K., (2011). Heart Rate Variability: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. In *Heart Rate and Rhythm: Molecular Basis, Pharmacological Modulation and Clinical Implications*, ed. Tripathi, O.N., Ravens, U. & Sanguinetti, M.C., pp. 119-124. Springer, Heidelberg, Germany.
- Delgado, M.R, Nystrom, L.E, Fissell, C., Noll, D.C., & Fiez, J.A. (2000) Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *Journal of Neurophysiology*. 84(6): 3072–3077.
- Delgado, M.R., Li, J., Schiller, D., & Phelps, E.A. (2008). The role of the striatum in aversive learning and aversive prediction errors. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1511): 3787–3800.
- Delgado-Rico, E., Río-Valle, J.S., González-Jiménez, E., Campoy, C., Verdejo-García, A. (2012). BMI Predicts Emotion-Driven Impulsivity and Cognitive Inflexibility in Adolescents With Excess Weight. *Obesity*. 20(8): 1604-1610.
- De Ruiter, M.B., Veltman, D.J., Goudriaan, A.E., Oosterlaan, J., Sjoerds, Z., & Van den Brink W. (2009). Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology*. 34(4): 1027-38.

De Weijer, B.A., Van de Giessen, E., Van Amelsvoort, T.A., Boot, E., Braak, B., Janssen, I.M., Van de Laar, A., Fliers, E., Serlie, M.J., & Booij, J. (2011). Lower striatal dopamine D2/3 receptor availability in obese compared with non-obese subjects. *EJNMMI Research*. 1(1): 37.

Evans, K.L., & Hampson, E. (2015). Sex differences on prefrontally-dependent cognitive tasks. *Brain and Cognition*, 93, 42–53.

Fiehler, K., Ullsperger, M., Grigutsch, M., & von Cramon, D.Y. (2004). Cardiac responses to error processing and response conflict. In M. Ullsperger, & M. Falkenstein (Eds.), *Errors, conflicts, and the brain: current opinions on performance monitoring* (pp. 135-140). Leipzig: MPI for Human Cognitive and Brain Sciences.

Figley, C.R., Asem, J.S., Levenbaum, E.L., & Courtney, S.M. (2016). Effects of Body Mass Index and Body Fat Percent on Default Mode, Executive Control, and Salience Network Structure and Function. *Frontiers in Neuroscience*. 10: 234.

Frank, M.J., Seeberger, L.C., & O'Reilly, R.C. (2004). By Carrot or by Stick: Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism. *Science*. 306(5703): 1940-3.

Franken, I.H.A., & Muris, P. (2005). Individual differences in decision-making. *Personality and Individual Differences*. 39: 991– 998.

Franken, I.H.A., van Strien, J.W., Nijs, I., & Muris, P. (2008). Impulsivity is associated with behavioural decision-making deficits. *Psychiatry Research*. 158(2): 155-163.

García-García, I., Horstmann, A., Jurado, M. A., Garolera, M., Chaudhry, S. J., Margulies, D. S., Villringer, A., & Neumann, J. (2014). Reward processing in obesity, substance addiction and non-substance addiction. *Obesity Reviews*. 15(11): 853–869.

García-García, I., Jurado, M.Á., Garolera, M., Marqués-Iturria, I., Horstmann, A., Segura, B., Pueyo, R., Sender-Palacios, M.J., Vernet-Vernet, M., Villringer, A., Junqué, C., Margulies, D.S., & Neumann, J. (2015) Functional network centrality in obesity: A resting-state and task fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 233(3): 331-338.

Geliebter, A., Pantazatos, S. P., McOuatt, H., Puma, L., Gibson, C. D., & Atalayer, D. (2013). Sex-based fMRI differences in obese humans in response to high vs. low energy food cues. *Behavioural Brain Research*. 243: 91-96.

Gianaros, P.J., Van Der Veen, F.M., Jennings, J.R. (2004). Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks: Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity. *Psychophysiology*. 41: 521-530.

Gläscher, J.P., & O'Doherty, J.P. (2010). Model-based approaches to neuroimaging: combining reinforcement learning theory with fMRI data. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Sciences*. 1(4): 501-10.

Glimcher, P.W. (2011). Understanding dopamine and reinforcement learning: The dopamine reward prediction error hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 108. Supplement 3 (2011): 15647-54.

- Gradin, V.B., Kumar, P., Waiter, G., Ahearn, T., Stickle, C., Milders, M., Reid, I., Hall, J., & Steele, J.D. (2011). Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain*. 134: 1751-1764.
- Grassi, G., Seravalle, G., Cattaneo, B.M., Bolla, G.B., ... & Mancia, G. (1995). Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 25(4): 560-563.
- Grassi, G., Seravalle, G., Dell'Oro, R., Turri, C., Bolla, G.B., Mancia, G. (2000). Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 36(4): 538-542.
- Grassi, G., Dell'Oro, R., Facchini, A., Quarti Trevano, F., Bolla, G.B., Mancia, G. (2004). Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives, *Journal of Hypertension*. 22(12): 2363-2368.
- Groen, Y., Wijers, A.A., Mulder, L.J.M., Minderaa, R.B., & Althaus, M. (2007). Physiological correlates of learning by performance feedback in children: a study of EEG event-related potentials and evoked heart rate. *Biological Psychology*. 76(3): 174–187.
- Groen, Y., Wijers, A.A., Mulder, L.J., Waggeveld, B., Minderaa, R.B., & Althaus, M. (2008). Error and feedback processing in children with ADHD and children with Autistic Spectrum Disorder: an EEG event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*. 119(11): 2476-2493.
- Groen, Y., Mulder, L.J., Wijers, A.A., Minderaa, R.B., & Althaus, M. (2009). Methylphenidate improves diminished error and feedback sensitivity in ADHD: An evoked heart rate analysis. *Biological psychology*. 82(1): 45-53.
- Guitart-Masip, M., Economides, M., Huys, Q.J., Frank, M.J., Chowdhury, R., Duzel, E., Dayan, P., & Dolan, R.J. (2014). Differential, but not opponent, effects of L -DOPA and citalopram on action learning with reward and punishment. *Psychopharmacology*. 231(5): 955-66.
- Hajcak, G., McDonald, N., Simons, R.F. (2003). To err is autonomic: Error-related brain potentials, ANS activity, and post-error compensatory behavior. *Psychophysiology*. 40(6): 895-903.
- Härting, C., Markowitsch, H.-J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). Wechsler Memory Scale - Revised Edition, German Edition. Manual. Bern: Huber.
- Herman, C.P., & Polivy, J. (2010). Sex and gender differences in eating behavior. *Handbook of gender research in psychology*. Springer New York (Chapter 22), 455-469.
- Hogenkamp, P.S., Zhou, W., Dahlberg, L.S., Stark, J. et al (2016). Higher resting-state activity in reward-related brain circuits in obese versus normal-weight females independent of food intake. *International Journal of Obesity*. 40(11): 1687.
- Holroyd, C., Nieuwenhuis, S., Yeung, N. et al. (2004). Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nature Neuroscience*. 7(5): 497-498.
- Horstmann, A., Busse, F. P., Mathar, D., Müller, K., Lepsien, J., Schlögl, H., Kabisch, S., Kratzsch, J., Neumann, J., Stumvoll, M., Villringer, A., & Pleger, B. (2011). Obesity-Related Differences between Women and Men in Brain Structure and Goal-Directed Behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*. 5(2011).

- Horstmann, A., Dietrich, A., Mathar, D., Pössel, M., Villringer, A., & Neumann, J. (2015a). Slave to habit? Obesity is associated with decreased behavioural sensitivity to reward devaluation. *Appetite*. 87: 175-183.
- Horstmann, A., Fenske, W.K., & Hankir, M.K. (2015b). Argument for a non-linear relationship between severity of human obesity and dopaminergic tone. *Obesity Reviews*. 16(10): 821-30.
- Jocham, G., Klein, T. A., & Ullsperger, M. (2014). Differential Modulation of Reinforcement Learning by D2 Dopamine and NMDA Glutamate Receptor Antagonism. *The Journal of Neuroscience*, 34(39): 13151–13162.
- Karason, K., Mølgaard, H., Wikstrand, J., & Sjöström, L. (1999). Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *American Journal of Cardiology*. 83(8): 1242-1247.
- Killgore, W.D.S., & Yurgelun-Todd, D.A. (2010). Sex differences in cerebral responses to images of high vs low calorie food. *Neuroreport*. 21(5): 354- 358.
- Kim, H., Shimojo, S., O'Doherty, J.P. (2006). Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain. *PLOS Biology*. 4(8): e233.
- Klein, T.A., Neumann, J., Reuter, M., Hennig, J., Von Cramon, D.Y., & Ullsperger, M. (2007). Genetically determined differences in learning from errors. *Science*. 318: 1642–1645.
- Koenig, J., & Thayer, J.F. (2016). Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 64: 288-310.
- Kube, J., Schrimpf, A., García-García, I., Villringer, A., Neumann, J., & Horstmann, A. (2016). Differential heart rate responses to social and monetary reinforcement in women with obesity. *Psychophysiology*. 53(6): 868-79.
- Kube, J., Mathar, D., Horstmann, A., Kotz, S.A., Villringer, A., & Neumann, J. (2017). Altered monetary loss processing and reinforcement-based learning in individuals with obesity. *in review*.
- Kullmann, S., Heni, M., Veit, R., Ketterer, C., Schick, F., Häring, H.U., Fritsche, A., & Preissl, H. (2011). The obese brain: Association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity. *Human Brain Mapping* 33(5): 1052–1061.
- Lambert, E., Sari, C., Dawood, T., ... & Lambert, G. (2010). Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension*. 56(3): 351-358.
- Lee, S.W., Shimojo, S., & O'Doherty, J.P. (2014). Neural computations underlying arbitration between model-based and model-free learning. *Neuron*. 81(3): 687-699.
- Maia, T.V., & Frank, M.J. (2011). From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nature Neurosciences*. 14(2): 154-62.
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., ... & Galderisi, M. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*. 22(4): 193-278.

Mathar, D., Horstmann, A., Pleger, B., Villringer, A., & Neumann, J. (2016). Is it Worth the Effort? Novel Insights into Obesity-Associated Alterations in Cost-Benefit Decision-Making. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 9: 360.

Mathar, D., Wilkinson, L., Holl, A., Neumann, J., Deserno, L., Villringer, A., Jahanshahi, M., & Horstmann, A. (2017). The role of dopamine in positive and negative prediction error utilization during incidental learning - insights from Positron Emission Tomography, Parkinson's disease and Huntington's disease. *Cortex*. 90: 149-162.

Matsumoto, M., Matsumoto, K., Abe, H., & Tanaka, K. (2007). Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values. *Nature Neuroscience*, 10(5): 647–656.

Mattfeld, A.T., Gluck, M.A., & Stark, C.E. (2011). Functional specialization within the striatum along both the dorsal/ventral and anterior/posterior axes during associative learning via reward and punishment. *Learning & Memory*. 18(11): 703-11.

Mobbs, O., Crepin, C., Thiery, C., Golay, A., & Van der Linden, M. (2010). Obesity and the four facets of impulsivity. *Patient Education and Counseling*. 79(3): 372–377.

Mühlberg, C., Mathar D., Villringer A., Horstmann, A. & Neumann, J. (2016). Stopping at the sight of food - how gender and obesity impact on response inhibition. *Appetite*. 107: 663-676.

Opel, N., Redlich, R., Grotegerd, D., Dohm, K., Hauptenthal, C., Heindel, W., ... & Dannlowski, U. (2015). Enhanced neural responsiveness to reward associated with obesity in the absence of food-related stimuli. *Human Brain Mapping*. 36(6): 2330–2337.

Overman, W.H. (2004). Sex differences in early childhood, adolescence, and adulthood on cognitive tasks that rely on orbital prefrontal cortex. *Brain and Cognition*. 55: 134–147.

Park, S.Q., Kahnt, T., Beck, A., Cohen, M.X., Dolan, R.J., Wrase, J., Heinz, A. (2010). Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. *Journal of Neuroscience*. 30(22): 7749–7753.

Pursey, K.M., Stanwell, P., Callister, R.J., Brain, K., Collins, C.E., Burrows, T.L. (2014). Neural responses to visual food cues according to weight status: a systematic review of functional magnetic resonance imaging studies. *Frontiers in Nutrition*. 1(2014).

Ramaekers, D., Ector, H., Aubert, A.E., Rubens, A., & Van de Werf, F. (1998). Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *European Heart Journal*. 19(9): 1334-41.

Robinson, O.J., Frank, M.J., Sahakian, B.J., & Cools, R. (2010a). Dissociable responses to punishment in distinct striatal regions during reversal learning. *Neuroimage*. 51(4): 1459-1467.

Robinson, O.J., Standing, H.R., DeVito, E.E., Cools, R., & Sahakian, B.J. (2010b). Dopamine precursor depletion improves punishment prediction during reversal learning in healthy females but not males. *Psychopharmacology* 211(2): 187-195.

Rodriguez, P.F., Aron, A.R., & Poldrack, R.A. (2006). Ventral-striatal/nucleus-accumbens sensitivity to prediction errors during classification learning. *Human Brain Mapping*. 27(4): 306-313.

- Ruigrok, A.N., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M.C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M.V., Tait, R.J., & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 39: 34–50.
- Schmidt, R.E., Gay, P., D'Acromont, M., & Van der Linden, M. (2008). A German adaptation of the UPPS impulsive behavior scale: Psychometric properties and factor structure. *Swiss Journal of Psychology*. 67(2): 107-112.
- Schrimpf, A., Kube, J., Neumann, J., Horstmann, A., Villringer, A., & Gaebler, M. (2016). Parasympathetic cardio-regulation during social interactions in individuals with obesity – The influence of negative body image. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 17(2): 330-347.
- Schroeder, E. B., Liao, D., Chambless, L. E., Prineas, R. J., Evans, G. W., & Heiss, G. (2003). Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability. *Hypertension*. 42: 1106-1111.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P.R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 275: 1593–1599.
- Schultz, W. (2002). Getting formal with Dopamine and Reward. *Neuron*. 36: 241–263.
- Silvetti, M., Seurinck, R., & Verguts, T. (2013). Value and prediction error estimation account for volatility effects in ACC: a model-based fMRI study. *Cortex*. 49(6): 1627-1635.
- Simank, J., Murawski, C., Bode, S., Horstmann, A. (2015). Incidental rewarding cues influence economic decisions in people with obesity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 9: 278.
- Sivenius, K., Niskanen, L., Laakso, M., Uusitupa, M. (2003). A deletion in the alpha2B-adrenergic receptor gene and autonomic nervous function in central obesity. *Obesity Research*. 11(8): 962-970.
- Skinner, B.F. (1938). *The behaviour of organisms: An experimental analysis*. New York, London, D. Appleton-Century Company, Incorporated [1938].
- Skrapari, I., Tentolouris, N., Perrea, D., Bakoyiannis, C., Papazafiropoulou, A., Katsilambros, N. (2007). Baroflex sensitivity in obesity: Relationship with cardiac autonomic nervous system activity. 15(7): 1686-1693.
- Smith, M., Minson, C. (2012). Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *The Journal of Physiology*. 590(8): 1787-1801.
- Somsen, R.J.M., Van der Molen, M.W., Jennings, J.R., & van Beek, B. (2000). Wisconsin Card Sorting in adolescents: Analysis of performance, response times and heart rate. *Acta Psychologica*. 104(2): 227–257.
- Somsen, R. J., Jennings, J.R., & Van der Molen, M.W. (2004). The cardiac cycle time effect revisited: Temporal dynamics of the central-vagal modulation of heart rate in human reaction time tasks. *Psychophysiology*. 41(6): 941-953.
- Stice, E., Spoor, S., Ng, J., & Zald, D. H. (2009). Relation of obesity to consummatory and anticipatory food reward. *Physiology and Behavior*. 97(5): 551–560.
- Straznicki, N.E., Eikelis, N., Lambert, E.A., Esler, M.D. (2008). Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome obesity. *Current Hypertension Reports*. 10(6): 440-447.

Strobel, A., Beauducel, A., Debener, S., & Brocke, B. (2001). Eine deutschsprachige Version des BIS/BAS-Fragebogens von Carver und White. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*. 22(3): 216–227.

Stroop, J.R. (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 18(6): 643-662.

Sutton, R.S., & Barto, A.G. (1998). *Reinforcement Learning: An Introduction*. MIT press, Cambridge 9(5): 1054-1054.

Tarvainen, Kubios User Guide (24/01/2017; 15.04.2017, 12:00h: http://www.kubios.com/downloads/Kubios_HRV_Users_Guide.pdf)

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93(5): 1043–1065.

Thayer, J.F., & Lane, R.D. (2000). A model of neurovisceral integration in ER and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*. 61(2000): 201-216.

Thayer, J.F., & Lane, R.D. (2009). Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 33(2): 81-88.

Thayer, J.F., Yamamoto, S.S., & Brosschot, J.F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology*. 141(2): 122-131.

Thorndike, E.L. (1911). *Animal intelligence: Experimental studies*. New York, The Macmillan Company [1911].

Van Duijvenvoorde, A.C., Jansen, B.R., Griffioen, E.S., Van der Molen, M.W., & Huizenga, H.M. (2013). Decomposing developmental differences in probabilistic feedback learning: a combined performance and heart-rate analysis. *Biological psychology*. 93(1): 175-183.

Van der Veen, F.M., Van Der Molen, M.W., Crone, E.A., & Jennings, J.R. Phasic heart rate responses to performance feedback in a time production task: Effects of information versus valence. (2004a). *Biological Psychology*. 65(2): 147-161.

Van der Veen, F. M., Nieuwenhuis, S. T., Crone, E. A., & van der Molen, M. W. (2004b). Cardiac and electro-cortical responses to performance feedback reflect different aspects of feedback processing. In M. Ullsperger, & M. Falkenstein (Eds.), *Errors, Conflicts and the Brain*. Current Opinions on Performance Monitoring. Leipzig: MPI of Cognitive Neuroscience.

Vaz, M., Jennings, G., Turner, A., Cox, H., Lambert, G., Esler, M. (1997). Regional Sympathetic Nervous Activity and Oxygen Consumption in Obese Normotensive Human Subjects. *Circulation*. 96(10): 3423-3429.

Volkow, N.D., Wang, G.J., & Baler, R.D. (2011) Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends in Cognitive Sciences*. 15(1): 37-46.

Wang, G.J., Volkow, N.D., Logan, J., Pappas, N.R., Wong, C.T., Zhu, W., Netusil, N., & Fowler, J.S. (2001). Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 357: 354–357.

- Wang, G. J., Volkow, N. D., Telang, F., Jayne, M., Ma, Y., Pradhan, K., Zhu, W., Wong, C. T., Thanos, P. K., Geliebter, A., Biegon, A., & Fowler, J. S. (2009). Evidence of gender differences in the ability to inhibit brain activation elicited by food stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 106(4), 1249–1254.
- Watkins, C.J.C.H., & Dayan, P. (1992). Technical Note Q-Learning. *Machine Learning* 8(3-2): 279-292.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale - Revised manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Weller, R.E., Cook, E.W., Avsar, K.B. & Cox, J.E. (2008). Obese women show greater delay discounting than healthy-weight women. *Appetite*. 51: 563-569.
- Weller, J.A, Levin, I.P., & Bechara, A. (2009). Do individual differences in Iowa Gambling Task performance predict adaptive decision making for risky gains and losses? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 32: 141–150.
- Westenhoefer, J. (2005). Age and gender dependent profile of food choice. *Forum of Nutrition*. 57: 44–51.
- Whiteside, S.P., & Lynam, D.R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*. 30(4): 669-689.
- WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland) *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation*. (WHO technical report series; 894)
- World Health Organization: „Media Centre: Obesity and overweight. Fact sheet, updated June 2016.“
Abgerufen am 16.01.2017 um 15.30h von <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Windham, B.G., Fumagalli, S., Ble, A., Sollers, J.J., Thayer, J.F., Najjar, S.S., Griswold M.E., & Ferrucci L. (2012). The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *Journal of Obesity*. 2012, Article ID 149516.
- Zahorska-Markiewicz, B., Kuagowska, E., Kucio, C., & Klein, M. (1993). Heart rate variability in obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*: 17(1): 21-23.
- Zhang, Z., Manson, K.F., Schiller, D., & Levy, I. (2014). Impaired associative learning with food rewards in obese women. *Current Biology*. 24(15): 1731–1736.

5. Appendix

5.1 Zusatzmaterial

Die in der vorliegenden Studie gemessenen physiologischen Daten wurden mittels Kubios (Version 2.2, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, University of Eastern Finland, <http://kubios.uef.fi/>) und Matlab (Matlab R2013b, The MathWorks, Sherborn, MA, USA) analysiert. Das folgende Zusatzmaterial dient der Beschreibung der prinzipiellen Analyse-Methodik.

5.1.1 Herzratenvariabilität (HRV)

Die Herzratenvariabilität (HRV) wird aus dem zeitlichen Änderungsmuster der aufeinanderfolgenden Herzschläge in einem Elektrokardiogramm (EKG) bestimmt. Zur Analyse der HRV werden die R-Zacken, als Korrelat der Ventrikel-Depolarisation, aufgrund ihres guten Signal-zu-Rausch-Verhältnisses als Signal präferiert. Aus der Differenz der aufeinanderfolgenden R-Zacken werden die RR-Intervalle, also die zeitlichen Abstände zwischen den aufeinanderfolgenden Kammer-Depolarisationen als Index der Herzerregung, berechnet. Zur weiteren Analyse werden die Signale entweder direkt als Funktion der aufeinanderfolgenden Herzschläge im RR-Tachogramm approximiert und ausgewertet oder vorher in äquidistante Abtastwerte interpoliert (z.B. mittels kubischer Spline-Interpolation) und dann per Spektralanalyse (z.B. mittels Fourier-Transformation oder Welch's Periodogramm) ausgewertet (siehe *Abbildung 2*). Zu genaueren Ausführungen bezüglich HRV-Analyse-Methoden siehe: Task Force, 1996 oder Tarvainen, 2017.

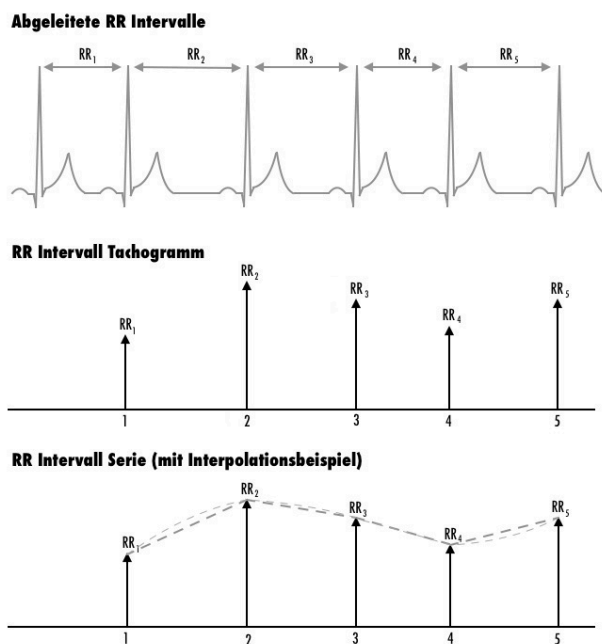


Abbildung 1: Messung und Prozessierung der HRV

Abgeleitete RR-Intervalle: aufeinanderfolgende RR-Intervalle im EKG

RR-Intervall Tachogramm: Approximation des ursprünglichen Signals mittels Darstellung der RR-Intervalle als Funktion der aufeinanderfolgenden Herzschläge, unter der Annahme äquidistanter Abtastung.

RR-Intervall Serie: Mittels Interpolation (bspw. kubische Spline-Interpolation) werden die Abtastwerte in eine äquidistante Reihe konvertiert.

adaptiert von: Kubios User Guide (Tarvainen, 24/01/ 2017)

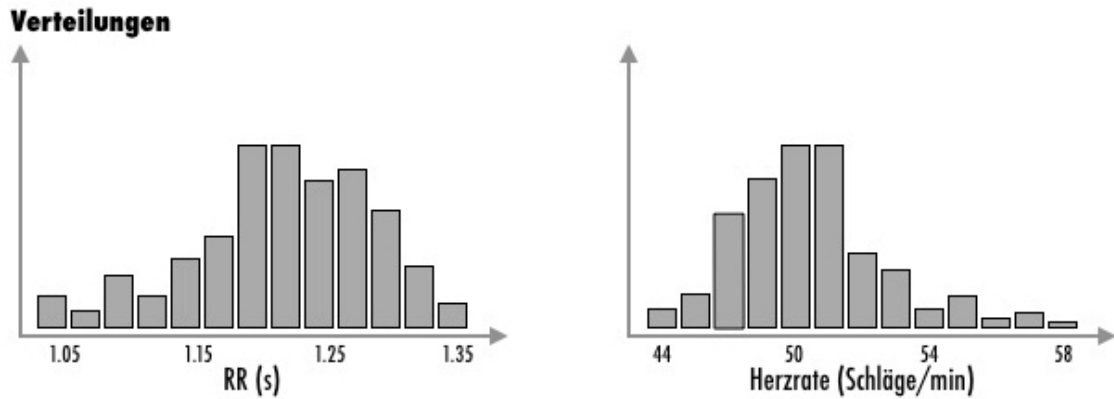


Abbildung 2: Histogramm der RR-Intervalle zur Zeitbereichsanalyse (time domain analysis).

Links: Verteilung der RR-Intervalle in Sekunden; Rechts: Verteilung der Herzraten in Schläge/Minute.

Je gleichmäßiger die RR Intervalle auf die RR-Klassen aufgeteilt sind, desto größer ist die entsprechende HRV. In Ruhe ist die Verteilung breit, unter Belastung verschmälert sich die Verteilung auf wenige Klassen.

Ein Maß für die Langzeit-Variabilität in der Zeitbereichsanalyse ist die SDANN (standard deviation of all normal-to-normal RR intervals), als Standardabweichung aller RR-Intervalle einer 5-Minütigen Messreihe.

adaptiert von: Kubios User Guide (Tarvainen, 24/01/ 2017)

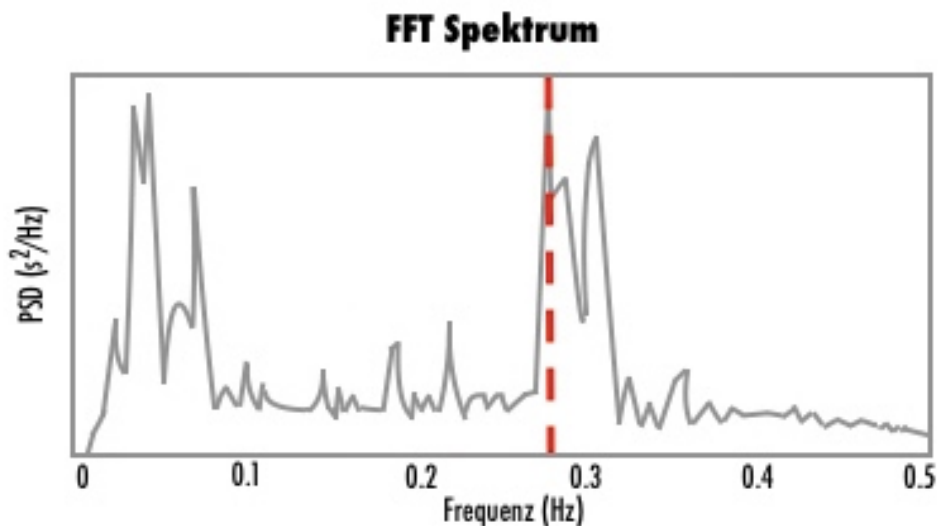


Abbildung 3: Leistungsdichtespektrum (power spectral density (PDS) nach Fourier-Transformation) in s^2/Hz im Verhältnis zur Frequenz in Hz. Dargestellt sind die Anteile der einzelnen Frequenzbänder am Leistungsdichtespektrum.

Frequenzbänder: Very low frequency (VLF): 0-0.04, low frequency (LF): >0.04-0.15, high frequency (HF): >0.15-0.4, Peak der Messung durch rote Linie gekennzeichnet

adaptiert von: Kubios User Guide (Tarvainen, 24/01/ 2017)

5.1.2 Interbeat Intervals (IBIs)

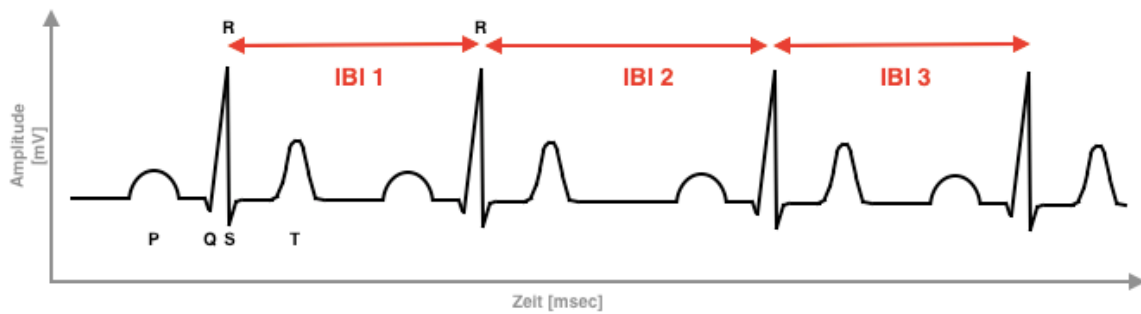


Abbildung 4: EKG mit Amplituden der Herzerregungen in mV über die Zeit in Millisekunden. Zu sehen sind Herzzyklen mit P-Welle, QRS-Komplex und T-Welle. Exemplarisch aufgetragen sind die zeitlichen Abstände zwischen den aufeinanderfolgenden R-Zacken der QRS-Komplexe, mittels derer die Interbeat Intervals (IBIs) bestimmt werden (analog der RR-Intervall Bestimmung aus *Abbildung 1*).

Eigene Abbildung (L.Kastner, 2017)

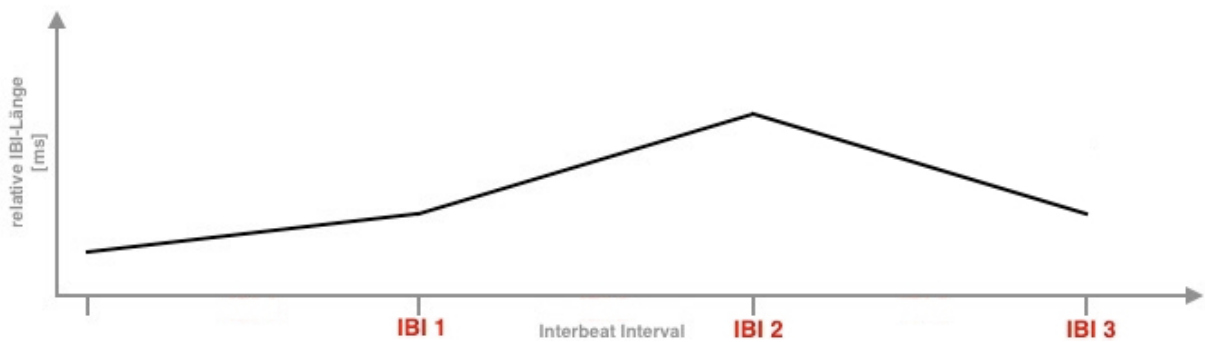


Abbildung 5: Darstellung der relativen IBI-Länge in Millisekunden zum konsekutiven IBI-Verlauf. Exemplarisch sind die relativen zeitlichen Veränderungen der RR-Abstände aus *Abbildung 1* als aufeinander-folgende IBI-Reihe aufgetragen.

Eigene Abbildung (L.Kastner, 2017)

5.2 weitere Unterlagen

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

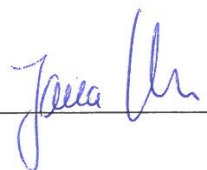
Unterschrift

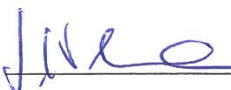
Erklärung zum eigenen Beitrag des Promovenden zur Publikation

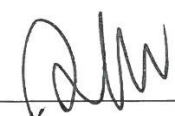
Herr Lucas Kastner war als Stipendiat des IFB Adipositas Erkrankungen des Universitätsklinikums Leipzig am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften tätig. Im Rahmen seiner Promotion war er an der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie maßgeblich beteiligt. Der eigene Beitrag zur Publikation umfasste:

- Literaturrecherche zum Planen der Studie, insbesondere zur Rolle des autonomen Nervensystems beim Lernen, zu phasischen kardialen Reaktionen bei der Verarbeitung von Feedback und zur Herzratenvariabilität in der Neurophysiologie. Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden.
- Pilotierung, Festlegung der Abläufe innerhalb des Experiments, Versuchsaufbau
- Rekrutierung geeigneter Probanden mittels Datenbankrecherche, Telefoninterviews und Screening.
- Durchführung der physiologischen Messungen mittels EKG.
- Datenverarbeitung: Durchsicht der EKGs auf Artefakte, Prozessierung der Daten und Erstellung der Datensätze zu Herzratenvariabilität (HRV) und Interbeat-Intervals (IBI)
- Statistische Analyse: Analyse geschlechts- und gewichtsabhängiger Veränderungen von HRV und IBIs und ihr Zusammenhang zu Verhaltensdaten und individuellen Lernleistungen.

Unterzeichnung der Mit-Autoren

 (Jana Kube)

 (PD-Dr. Jane Neumann)

 (Prof. Dr. Arno Villringer)

Danksagung

Mein Dank gebührt all den Menschen die mich bei meiner Arbeit an dieser Dissertation unterstützt haben. Dazu gehören natürlich die Mitglieder der IFB Adipositas Nachwuchsgruppe des Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig die mit regen Diskussionsbeiträgen, kritischen Fragen und vielen unterschiedlichen Perspektiven meine Arbeit stets bereichert haben. Danke an Isabel García-García, Claudia Grellmann, Anja Dietrich, Sharzhad Kharabian, Anne Schrimpf, Jakob Simmank, Martin Federbusch, David Mathar, Nora Mehl und Dr. rer. nat. Annette Horstmann. Desweiteren möchte ich Stefanie Heba für die ersten Ansätze in der Analyse der autonomen Herzreaktionen danken, Ramona Menger für eine immer sichere und schnelle Organisation und Bettina Johst für Hilfe bei Problemen mit der Programmierung von Skripten.

Mein besonderer Dank geht an Jana Kube für die gute und trotz langer Dauer stets verlässliche Zusammenarbeit und Prof. Dr. habil. Jane Neumann für das hervorragende Mentoring. Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Prof. Dr. Arno Villringer als Betreuer dieser Dissertation.

Abschließend möchte ich meinen engen Freunden, meiner Freundin Caroline und meinen Eltern Hartwig und Monika für die immerwährende Unterstützung in allen Lebenslagen danken.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Lucas Felix Kastner
Geburtsdatum/-ort 09.03.1988 in Berlin
Adresse Merlostraße 25, 50668 Köln
Email kastner.lucas@googlemail.com

Bildung

Seit 09/2012 Doktorand im MD-Pro1 Stipendienprogramm des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Adipositas Leipzig am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig (MPI CBS), Nachwuchsgruppe Adipositas;
Dissertation: „Adipositas- und geschlechtsspezifische Einflüsse auf phasische kardiale Reaktionen während verstärkenden Lernens“
Publikation: Kastner et al. Cardiac concomitants of feedback and prediction error processing in reinforcement learning. *Frontiers in Neuroscience*, 2017, 11. Jg., S. 598.
12/2016 Ärztliche Prüfung, Universität Leipzig
04/2015 2. Staatsexamen Medizin, Universität Leipzig
03/2011 1. Staatsexamen Medizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
06/2007 Abitur, Heinrich-von-Kleist Gymnasium Berlin

Arbeitserfahrung

Seit 10/2017 Assistenzarzt, Chirurgische Klinik des St. Elisabeth Krankenhauses Köln-Hohenlind (Prof. Dr. Krieglstein)
04/2017 bis 09/2017 Assistenzarzt, Chirurgische Klinik des Malteser Krankenhauses St.Hildegardis in Köln (PD Dr. Overhaus)
04/2012 bis 08/2012 Wissenschaftliche Hilfskraft am MPI CBS, Nachwuchsgruppe Adipositas
02/2012 bis 03/2012 Forschungspraktikum im MS-Pro Programm des IFB Adipositas Leipzig am MPI CBS, Nachwuchsgruppe Adipositas im Projekt: „Computationale Modellierung von belohnungsbasierten Lern- und Entscheidungsprozessen in Adipositaspatienten“

.....

.....

Datum

Unterschrift