



Doctoral Thesis

The modulation of human brain function to study decision making

Author(s):

Eisenegger, Christoph

Publication Date:

2009

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005901949> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 18266

The modulation of human brain function to study decision making

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ZURICH

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by
CHRISTOPH EISENEGGER
Dipl. natw. ETH
born 25.03.1978
citizen of Zurich - Switzerland

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Kevan Martin, examiner
Prof. Dr. Markus Rudin, co-examiner
Prof. Dr. Ernst Fehr, co-examiner

2009

Part I

Summary

”In part because individual judgment is not accurate enough or consistent enough, cognitive diversity is essential to good decision making.”

James Surowiecki

Our daily lives consist of a constant stream of decisions. These decisions may affect only oneself, but often they affect other people as well. Substantial progress has recently been made in the understanding of the neuroscientific aspects of complex human decision making processes on both the individual and the social level. While these advancements are substantially driven by the recent merging of the two disciplines neurosciences and economics, neuroeconomic research has mostly provided correlative data. To overcome the limitations of mere correlation studies, the present thesis offers three experiments that employ neuromodulatory approaches for investigating the causal relationship between neurobiological systems and aspects of human decision making.

The theoretical part of this thesis outlines the framework in which human decision making will be investigated (*Chapter 1*) and presents the neuromodulatory approaches that will be employed (*Chapter 2*). Separate sections describe the advantages and also the limitations of the different methods. Based on these theoretical considerations, the experiments described in the empirical part use neurostimulation, neuropharmacological and neuroendocrinological approaches to modulate individual and social decision making, respectively (*Chapters 3–5*). Each chapter closes with critical comments on the main findings. Considerations regarding the contents and methodology and its putative impact on future studies are provided. With respect to neurostimulation, a methodological study (*Chapter 3*) will be presented that investigates the neurophysiological after-effects of low frequency ”off-line” repetitive transcranial magnetic stimulation applied to the right dorsolateral prefrontal cortex, a brain region which is critically involved in decision making processes. The ”off-line” stimulation protocol has recently received much interest as research tool due to its ability to transiently disrupt normal brain function of the stimulated area. The disruptive effects outlast the stimulation train, however, the duration and effects on remote connected brain regions are unknown. Using sequential H_2^{15}O positron emission tomography scans, we found that regional cerebral blood flow was increased immediately after stimulation, mainly in the dorsolateral and ventrolateral prefrontal cortex. These changes were restricted to the ipsilateral side and returned to baseline within nine minutes.

On the neuropharmacological level, the study presented in *Chapter 4* describes the causal manipulation of individual decision making behavior using the dopamine precursor L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA). Previous evidence suggests that a subgroup of patients suffering from Parkinson's disease develop pathological gambling after initiation of L-DOPA therapy. Using a pharmacogenetic approach, we showed that L-DOPA or placebo administration to healthy young males increases gambling behavior conditional on the dopamine D4 receptor gene. Specifically, we found that subjects who carry at least one copy of the 7 repeats allele of the dopamine receptor D4 variable number tandem repeat polymorphism show an increased propensity to gamble after dopamine modulation.

On the neuroendocrinological level, the study presented in *Chapter 5* offers data on the causal influence of testosterone (TE) administration on social decision making in healthy women. We showed that TE administration is associated with a substantial increase in fair bargaining behavior in the *Ultimatum Game* in humans, thereby greatly reducing bargaining conflicts and increasing the efficiency of social interactions. Moreover, we showed that beliefs about TE treatment also had a major impact on bargaining behavior: subjects who merely believed that they received TE regardless of whether they actually received it or not behaved much more selfishly during bargaining compared to those who believed they were treated with placebo. In summary, the present thesis shows experimental evidence that the neuroeconomic approach is valuable to investigate causal relationships between neurobiological systems and individual as well as social human decision making. Furthermore, the data presented in this thesis suggest that neurostimulation is useful to investigate the causal role of prefrontal brain regions in decision making. The findings presented in this thesis may have potential applications for a variety of psychiatric and neurological diseases such as addiction, depression and Parkinson's disease. Moreover, the data may stimulate future research in neuroeconomics, neuroendocrinology and neuropsychopharmacology.

Part II

Zusammenfassung

Wir faellen taeglich eine grosse Zahl an Entscheidungen. Diese Entscheidungen betreffen manchmal nur einen selbst, aber haeufig betreffen sie auch andere Personen. Vor kurzem sind entscheidende Fortschritte im Verstehen der neurowissenschaftlichen Aspekte von komplizierten menschlichen Entscheidungsprozessen sowohl auf der individuellen als auch auf der sozialen Ebene gemacht worden. Waehrend diese Fortschritte vor allem durch die Kombination der beiden Disziplinen Neurowissenschaften und Oekonomie vorangetrieben wurden, wurden in der daraus resultierenden interdisziplinaeren Forschungsrichtung, der Neurooekonomie, bisher vor allem korrelative Studien durchgefuehrt. Die vorliegende Dissertation praesentiert drei Experimente, die neuromodulatorische Ansaetze verwenden, um die kausale Beziehung zwischen neurobiologischen Systemen und Aspekten der menschlichen Entscheidungsfindung zu untersuchen. Der theoretische Teil dieser Dissertation beschreibt den Rahmen, in welchem menschliches Entscheidungsverhalten (*Kapitel 1*) untersucht werden soll und die neuromodulatorischen Methoden, die zur Anwendung kommen (*Kapitel 2*). Mehrere Abschnitte beschreiben die Vorteile und auch die Nachteile der verschiedenen Methoden. Basierend auf diesen theoretischen Ueberlegungen werden im empirischen Teil Experimente beschrieben, die Neurostimulation, neuropharmakologische sowohl als auch neuroendokrinologische Ansaetze verwenden, um individuelle und soziale Entscheidungsfindung zu untersuchen (*Kapitel 3 – 5*). Jedes Kapitel schliesst mit kritischen Kommentaren zu den Hauptergebnissen, sowohl auf der inhaltlichen als auch auf der methodischen Ebene. Ausserdem werden moegliche zukuenftige Studien diskutiert.

Im Bezug auf die Neurostimulation wird eine methodologische Studie (*Kapitel 3*) vorgestellt, die die neurophysiologischen Auswirkungen von "off-line" repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) des rechten dorsolateralen praefrontalen Kortex untersucht. Dieses Hirnareal spielt eine wichtige Rolle bei Entscheidungsprozessen. Beim "off-line" Stimulationsprotokoll wird fuer eine gewisse Zeit rTMS bei niedriger Frequenz ueber einem Hirnareal appliziert, was zur Folge hat, dass die normale Gehirnfunktion in diesem Areal voruebergehend gestoert wird. Obwohl die Effekte von niedrig-Frequenz rTMS normalerweise ueber die Dauer der Stimulation hinausgehen, ist nach wie vor unklar, wie lange diese Effekte andauern und welche Areale, die mit dem stimulierten Hirnareal verbunden sind, beeinflusst werden. Mittels funktioneller Bildgebung ($H_2^{15}O$ -Positronen-Emissionstomographie) konnten wir zeigen, dass die regionale Hirndurchblutung unmittelbar nach der Stimulation hauptsaechlich im dorsolateralen und ventrolateralen praefrontalen Kortex ansteigt. Diese Veraenderungen waren auf die ipsilaterale Seite

beschränkt und kehrten innerhalb von neun Minuten auf die Ausgangswerte zurück. Auf der neuropharmakologischen Ebene wird im *Kapitel 4* eine Studie beschrieben, die die kausale Manipulation von individuellem Entscheidungsverhalten mittels der Verabreichung einer der biochemischen Vorstufen von Dopamin, L-Dihydroxy-phenylalanin (L-DOPA), zeigt. Bisherige Evidenz weist darauf hin, dass eine Untergruppe von Patienten die an der Parkinson'schen Krankheit leiden, nach Beginn der L-DOPA Therapie eine Spielsucht entwickelt. Mittels eines pharmakogenetischen Ansatzes konnten wir zeigen, dass die Verhaltenseffekte nach Verabreichung von L-DOPA oder einem Placebo bei gesunden jungen Männern davon abhängen, welche Variante sie vom Dopamin D4 Rezeptor-Gen haben. Es hat sich herausgestellt, dass Versuchspersonen die mindestens eine Kopie des 7R Allels des Dopamin Rezeptor D4 variable number tandem repeat Polymorphismus tragen, eine erhöhte Neigung zum Spielverhalten zeigten.

Auf der neuroendokrinen Ebene zeigt die Studie die im *Kapitel 5* vorgestellt wird Daten über den kausalen Einfluss von Testosteron (TE) Verabreichung auf soziales Entscheidungsverhalten bei gesunden jungen Frauen. In dieser Studie konnten wir zeigen, dass die Verabreichung von TE mit einer Zunahme an fairen Angeboten bei Proposern im *Ultimatum-Spiel* führt. Dies resultierte in einer Reduktion von Verhandlungskonflikten und ging somit mit einer erhöhten Effizienz des Verhandlungsprozesses einher. Ausserdem konnten wir zeigen, dass ein grosser Teil des Verhandlungsverhaltens dadurch bestimmt war, was die Versuchspersonen bezüglich TE glaubten: Diejenigen, welche glaubten, dass sie TE erhielten, unabhängig davon, ob sie auch tatsächlich TE gekriegt haben, haben sich viel egoistischer verhalten im Vergleich zu denjenigen, die glaubten, dass sie Placebo erhalten haben.

Zusammenfassend zeigt die gegenwärtige Dissertation experimentelle Evidenz, dass im Rahmen des neuroökonomischen Ansatzes auch kausale Beziehungen zwischen neurobiologischen Systemen und dem individuellen sowie dem sozialen Entscheidungsverhalten möglich sind. Ausserdem weist die in dieser Dissertation präsentierte Evidenz darauf hin, dass Neurostimulation eine nützliche Methode ist, um die kausale Rolle von präfrontalen Hirnarealen im Entscheidungsverhalten zu untersuchen. Möglicherweise haben die in dieser Dissertation präsentierten Ergebnisse potenzielle Anwendungen für eine Vielfalt von psychiatrischen und neurologischen Krankheiten wie Sucht, Depression und für die Therapie der Parkinson'schen Krankheit. Ausserdem werden die Resultate womöglich auch zukünftige Forschung im Bereich der Neuroökonomie, Neuroendokrinologie und Neuropsychopharmakologie inspirieren.