

**Hinweise auf eine aberrante Salience bei Schizophrenie:
Einfluss auf Reaktionsverhalten bei der Antizipation
sozialer und monetärer Belohnung**

Modulierung durch das Geschlecht

**Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

vorgelegt von

Franziska Brodersen, geb. Scheinpflug
aus Saalfeld/Saale

Gießen, den 28.7. 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität
Gießen

UKGM-Zentrum für Psychiatrie und Psychotherapie

Gutachter:

Prof. Dr. Bernd Gallhofer

Gutachterin:

PD. Dr. Christina Schut

Tag der Disputation:

Gießen, 07.05.2026

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	3
1. EINLEITUNG	4
1.1 SUPPOSITUM DES ARBEITSKONZEPTE UND FRAGESTELLUNG.....	5
2. THEORETISCHER HINTERGRUND	7
2.1 DIE NEUROANATOMISCHE KOMPONENTE, DIE „HARDWARE“ DES MESOCORTICOLIMBISCHEN BELOHNUNGSSYSTEMS.....	7
2.2 DIE NEUROPHYSIOLOGISCHEN NETZWERKE UND DIE KONNEKTIVITÄT, DIE „SOFTWARE“ DES MESOCORTICOLIMBISCHEN BELOHNUNGSSYSTEMS.....	9
2.3 ATTRIBUTE UND INFORMATIONSVERAREITUNG DES MESOCORTICOLIMBISCHEN BELOHNUNGSSYSTEMS	12
2.3.1 Antizipation – Fokussieren auf „motivationale Magnete“.....	12
2.3.2 Erlernen von Hinweisreizen, die mit Belohnung assoziiert sind	14
2.3.3 Motivation– Anreiz Konzept „Incentive-Saliency“, „Wanting“ und „Liking“	17
2.4 EINFÜHRUNG DER BEIDEN BELOHNUNGSPARADIGMEN	19
2.5 SCHIZOPHRENIE: CHARAKTERISTIKA DES KRANKHEITSBILDES	21
2.5.1 Die Dopaminhypothese als Pathomechanismus der Schizophrenie im Kontext des Belohnungssystems.....	23
2.6 ABERRANTE „INCENTIVE SALIENCY“ BEI SCHIZOPHRENIE - DYSFUNKTION DES ERLERNENS VON BEDEUTUNG DER BELOHNUNGSVERSPECHENDEN ANREIZE.....	25
2.6.1 Aberrante „Incentive Saliency“ bei Schizophrenie – Positivsymptome	26
2.6.2 Aberrante „Incentive Saliency“ bei Schizophrenie – Negativsymptome.....	28
2.6.3 Dysfunktion im dopaminergen System – Geschlechterunterschiede bei Schizophrenie..	30
2.7 ZEITLICHE MEILENSTEINE DER HYPOTHESE DER ABERRANTEN „INCENTIVE SALIENCY“ UND ENTWICKLUNG DES ARBEITSKONZEPTE	32
2.8 HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNG	35
2.8.1 Aufbau der Fragestellungen und Arbeitshypothesen.....	36
3. METHODEN.....	40
3.1 STUDIENKOLLEKTIV, EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	42
3.1.1 Referenzgruppe der gesunden ProbandInnen.....	42
3.1.2 Kollektiv der PatientInnen mit Schizophrenie.....	43
3.1.3 Gruppierung der eingenommenen antipsychotischen Medikation der Gruppe der PatientInnen und Bestimmung des Chlorpromazinäquivalents (CPZ)	45
3.2 ERFASSUNG DER PSYCHOPATHOLOGIE	46
3.2.1 Positiv- und Negativ-Symptom Skala (PANSS)	46

3.2.2	Clinical Global Impression (CGI) Skala	47
3.2.3	Global Assessment of Functioning (GAF) Skala	47
3.2.4	Abschätzung des Intelligenzniveaus mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest 47	
3.3	ANWENDUNG DER BELOHNUNGSPARADIGMEN/INCENTIVE DELAY TASKS, MONETARY INCENTIVE DELAY (MID) TASKS UND SOCIAL INCENTIVE DELAY (SID) TASKS.....	48
3.4	DATENERFASSUNG UND VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	50
3.5	AUSWERTUNG UND ANALYSE DER ERFASTEN DATEN.....	50
4.	ERGEBNISSE.....	52
4.1	ERGEBNISSE: DARSTELLUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS.....	52
4.1.1	Ergebnisse der Erhebung der Stichprobe	52
4.1.2	Ergebnisse der Erfassung der Psychopathologie bei den PatientInnen mit Schizophrenie 53	
4.1.3	Ergebnisse der Erfassung der Medikation bei den PatientInnen mit Schizophrenie.....	54
4.2	ERGEBNISSE VON FRAGESTELLUNG I:.....	54
4.2.1	Belohnungsantizipation Gruppenvergleich Zwischensubjektfaktoren.....	54
A)	PRÜFUNG VON NULL- UND ALTERNATIVHYPOTHESE H_0-1A / H_1-1A ZWISCHENSUBJEKTFAKTOREN REAKTIONSZEITEN:	55
b)	Prüfung Null- und Alternativhypothese H_0-1b / H_1-1b Zwischensubjektfaktoren Trefferquoten.....	55
A)	PRÜFUNG VON NULL- UND ALTERNATIVHYPOTHESE H_0-2A / H_1-2A INNERSUBJEKTFAKTOREN REAKTIONSZEITEN	56
B)	PRÜFUNG VON NULL- UND ALTERNATIVHYPOTHESE H_0-2B / H_1-2B INNERSUBJEKTFAKTOREN TREFFERQUOTEN.....	57
4.2.2.	Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der PatientInnen mit Schizophrenie.....	58
4.2.3.	Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der gesunden ProbandInnen.....	59
4.3	ERGEBNISSE DER FRAGESTELLUNG II: GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE BEI PATIENTINNEN MIT SCHIZOPHRENIE UND GESUNDEN PROBANDINNEN	60
4.3.1	Geschlechtereffekt der PatientInnen mit Schizophrenie.....	60
4.3.2	Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der Männer mit Schizophrenie.....	63
4.3.3	Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der Frauen mit Schizophrenie.....	64
4.3.4	Geschlechtseffekt bei gesunden ProbandInnen	65
4.3.5	Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der gesunden Männer	67
4.3.6	Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der gesunden Frauen.....	68
5.	DISKUSSION	69

5.1	DISKUSSION DER FRAGESTELLUNG I GRUPPENVERGLEICH ZWISCHEN DEN PATIENTINNEN MIT SCHIZOPHRENIE UND DEN GESUNDEN PROBANDINNEN.....	69
5.1.1	Belohnungsantizipation in der Gruppe der PatientInnen mit Schizophrenie	69
5.1.2	Belohnungsantizipation in der Gruppe der gesunden ProbandInnen.....	77
5.2	FRAGESTELLUNGEN II: DAS GESCHLECHT ALS MODULIERENDER EINFLUSSFAKTOR AUF DEN VERARBEITUNGSPROZESS DER BELOHNUNGSANTIZIPATION BEI PATIENTINNEN MIT SCHIZOPHRENIE IN REFERENZ ZU GESUNDEN PROBANDINNEN.....	83
5.2.1	Untersuchung des Geschlechtseffekts bei PatientInnen mit Schizophrenie.....	84
5.2.2	Geschlechtseffekt in der Referenzgruppe der gesunden ProbandInnen.....	87
5.3	LIMITATIONEN DES BELOHNUNGSPARADIGMAS	90
5.4	REAKTIONSZEITEN UND DEREN VALIDIERUNG FÜR PATIENTINNEN MIT SCHIZOPHRENIE...	90
5.5	MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG DER PATIENTINNEN MIT SCHIZOPHRENIE UND DAS CHLORPROMAZINÄQUIVALENT (CPZ) ALS KOFAKTOR.....	91
6.	ZUSAMMENFASSUNG	93
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	95
8.	ANHANG	109

Abbildungsverzeichnis

Nr.	Titel	Seite
Abbildung 1	Neuroanatomische, hirnorganische Komponenten des mesocorticolimbischen Belohnungssystems	10
Abbildung 2	Dopaminerge Projektionsbahnen	11
Abbildung 3	Funktionelle Bahnen der durch den Neurotransmitter Dopamin vermittelten Filterfunktionen	12
Abbildung 4	Neurotransmitter Dopamin vermitteltes Erlernen von Hinweisreizen	17
Abbildung 5	Diagnostische Kriterien für eine Schizophrenie	22
Abbildung 6	Psychosoziale Auswirkungen der Symptome der Schizophrenie	24
Abbildung 7	Aberrante "Incentive Salience" durch dopaminerge Dysfunktion bei Schizophrenie	26
Abbildung 8	Aberrante "Incentive Salience", Zeitstrahl	35
Abbildung 9	Schematische Darstellung des Aufbaus der Fragestellungen	40
Abbildung 10	Schematischer Ablauf des MID/SID Paradigmas	50
Abbildung 11	Reaktionszeiten PatientInnen mit Schizophrenie/gesunde ProbandInnen	56
Abbildung 12	Trefferquoten PatientInnen mit Schizophrenie (PS)/gesunde ProbandInnen (GP)	57
Abbildung 13	Reaktionszeiten männliche/weibliche PatientInnen mit Schizophrenie	62
Abbildung 14	Trefferquoten männliche/weibliche PatientInnen mit Schizophrenie	62
Abbildung 15	Reaktionszeiten männliche/weibliche gesunde ProbandInnen	66
Abbildung 16	Trefferquoten männliche/weibliche gesunde ProbandInnen	697
Abbildung 17	Gerichtete und ungerichtete Aufmerksamkeit	81

Tabellenverzeichnis

Nr.	Titel	Seite
Tabelle 1	Ein- und Ausschlusskriterien in der Gruppe der gesunden ProbandInnen	44
Tabelle 2	Ein- und Ausschlusskriterien in der Gruppe der PatientInnen mit Schizophrenie	45
Tabelle 3	Ergebnisse der Erhebung demographischer Merkmale und Gruppenvergleich für die Gruppe der gesunden ProbandInnen und die PatientInnen mit Schizophrenie	53
Tabelle 4	Deskriptive Kennwerte psychopathologischer Skalen	54
Tabelle 5	Übersicht der antipsychotischen Medikation	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Amygdala
AP	Antizipatorische Phase
Abb.	Abbildung
BOLD-Aktivierung	Blood Oxygenation Level Dependent
CGI	Clinical Global Impression (Skala)
CPZ	Chlorpromazinäquivalent
D (Rezeptoren)	Dopamin (Rezeptoren)
DS	Dorsales Striatum
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FGA	First Generation Antipsychotics
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., Text Revision
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GAF	Global Assessment of Functioning
GP	Gesunde ProbandInnen
HC	Hippocampus
HR	Hinweisreiz
5-HT _{2A}	5-Hydroxytryptamin 2A
IQ	Intelligenzquotient
KP	Konsumatorische Phase
MID	Monetary Incentive Delay Task
MESCEIT	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test
MWT-B	Mehrfach-Wortschatz-Test B
min	Minute
msec	Millisecond; Millisekunde
NA	Nucleus accumbens
NC	Nucleus caudatus
Ncl.	Nucleus
PU	Putamen
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PS	PatientInnen mit Schizophrenie

PFC	Präfrontaler Cortex
RT	Reaktionszeit (Reaction Time)
S	Striatum
SGA	Second Generation Antipsychotics
SID	Social Incentive Delay Task
SN	Substantia nigra
sec	Second; Sekunde
TH	Thalamus
TQ	Trefferquote
Tab.	Tabelle
VS	Ventrales Striatum
VT	Ventrales Tegmentum

Symbolverzeichnis

Symbol	Bedeutung
H_0	Nullhypothese
H_1	Alternativhypothese
M	Mittelwert
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
p	Signifikanzniveau / Wahrscheinlichkeitswert
η^2	Eta-Quadrat (Effektstärke bei ANOVA)
d	Cohen's d (Effektstärke bei Mittelwertvergleichen)
F	F-Wert der Varianzanalyse (ANOVA)
t	t-Wert beim t-Test
n	Stichprobengröße
df	Freiheitsgrade (degrees of freedom)
α	Signifikanzschwelle (häufig $\alpha = 0.05$)
β	Fehler 2. Art (Wahrscheinlichkeit, H_0 fälschlich beizubehalten)
RT	Reaktionszeit
TQ	Trefferquote
Δ	Unterschied / Veränderung zwischen Gruppen oder Bedingungen

1. Einleitung

Der Erkrankung an Schizophrenie wird eine Dysfunktion des mesocorticolimbischen, dopaminergen Systems zugrunde gelegt. Eine gestörte Dopamintransmission gilt als ein zentraler Pathomechanismus bei der Entstehung von Schizophrenie (Carlsson, 1978). Die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie basiert auf der Beobachtung von Carlsson, gemäß der es zu einer Abnahme psychotischer Symptome nach der Verabreichung von Dopamin-Rezeptor-Antagonisten kommt (Carlsson, 1978). Mit der Annahme einer erhöhten präsynaptischen Präsenz des Neurotransmitters Dopamin stellt die Dopamin-Hypothese einen wichtigen Punkt möglicher Ursachen der Erkrankung an einer Schizophrenie dar (Carlsson, 1978). Die multifaktoriell bedingte Schizophrenie unterliegt verschiedenen genetischen, familiären und umweltbedingten Einflüssen, die die Vulnerabilität für die Erkrankung erhöhen. Ein Einflussfaktor auf den Erkrankungsverlauf und die Ausprägung der Symptomatik der Schizophrenie ist das Geschlecht. Hier gibt es Unterschiede im Alter der Erstmanifestation, der Schwere der Symptome sowie der Remissionsrate. Die Erkrankung an Schizophrenie besteht aus krankheitsspezifischen Positiv- (Wahn, Halluzinationen) und Negativsymptomen (Antriebsstörung, Affektverflachung, Anhedonie). Daraus resultiert für die PatientInnen eine individuelle Leidensgeschichte und soziale Folgeerscheinungen, wie ein selteneres Eingehen dauerhafter Beziehungen, Beeinträchtigungen der sozialen Kompetenzen und eine Abnahme der sozialen Partizipation (Kovess-Masfety et al., 2006; Carlson et al., 2009; Jacob & Kuruvilla 2018). Das mesocorticolimbische, dopaminerge Belohnungssystem stellt das Bindungsglied zu der Erkrankung an Schizophrenie dar, da der Neurotransmitter Dopamin sowohl für die Belohnungsverarbeitung als auch für die Krankheitssymptomatik eine Schlüsselrolle einnimmt (Descerno, 2016). Auch im gesunden Zustand stellt die Fähigkeit Belohnung zu antizipieren ein grundlegendes Ziel des alltäglichen menschlichen Strebens dar und bildet die Basis für die Entstehung von Motivation (Berridge, 1996a). Die Verknüpfung zwischen einer Belohnung und dem eigenen Verhalten ist eine wichtige Voraussetzung für ein zielgerichtetes Verhalten (Berridge, 1996b). Der Neurotransmitter Dopamin nimmt auf neuronaler Ebene eine entscheidende Rolle beim Ablauf des Belohnungsvorgangs ein (Wise & Rompre, 1989). Verschiedene Forschungsergebnisse der letzten Jahre sprechen für eine dysfunktionale Belohnungsantizipation bei PatientInnen, die unter Schizophrenie leiden. Dabei werden defizitäres belohnungsassoziiertes Lernen und aberrante Salienz angenommen, welche sich in Positiv- und Negativsymptomen widerspiegeln.

Das Netzwerk des mesocorticolimbischen Belohnungssystems ist demnach mit seinen verschiedenen Strukturen involviert. Es sind Areale des Präfrontalen Cortex, des Limbischen Systems und der Basalganglien, zu denen das Striatum mit Ncl. caudatus und Putamen mit Ncl. accumbens gehören, in die neuronale Kommunikation eingebunden. Die detaillierte Darstellung der Netzwerke und Kommunikationswege erfolgt in Abschnitt 1.4. „Attribute und Informationsverarbeitung des mesocorticolimbischen Belohnungssystems“.

Auf der Grundlage der dopaminergen Dysbalance bei PatientInnen mit Schizophrenie etablierten sich *zwei Hypothesen* hinsichtlich der Veränderungen der Belohnungsantizipation unter erlernten Hinweisreizen (Laruelle et al., 1996; Jensen et al., 2008):

- Erstens wird bei PatientInnen mit Schizophrenie ein aberranter Vorhersagefehler angenommen, der zu erhöhter Aufmerksamkeit für ansonsten irrelevante Umweltreize führt und in einem engen Zusammenhang mit der Entstehung von Positivsymptomen, wie zum Beispiel Wahnvorstellungen, gesehen wird (Heinz, 2002; Kapur, 2003).
- Zweitens wird ein defizitäres Abschätzen einer Wertigkeit der potenziellen Belohnung bei erkrankten PatientInnen für das Entstehen von Negativsymptomen (Motivationsstörung) vermutet (Gold et al., 2008a). PatientInnen mit Schizophrenie zeigen eine relativ intakte, konsumatorische Belohnungsphase, während die antizipatorische Phase, welche für Motivation verantwortlich ist, Einschränkungen aufweist (Simon et al., 2010).

Ziel dieser Arbeit ist es antizipatorische Reaktionsmuster unter verschiedenen Anreizen bei PatientInnen mit Schizophrenie mit Hilfe von etablierten Belohnungsparadigmen zu untersuchen und einen möglichen Einflussfaktor, das Geschlecht, zu berücksichtigen. Es werden jeweils gesunde ProbandInnen unter den gleichen Bedingungen als Referenzgruppe untersucht.

1.1 Suppositum des Arbeitskonzeptes und Fragestellung

Das Arbeitskonzept dieser Studie besteht darin, dass die Verhaltensdaten (Reaktionszeit/Trefferquote) der Belohnungsantizipation bei PatientInnen, die an Schizophrenie leiden, im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht werden. Darüber hinaus erfolgt eine getrenntgeschlechtliche Betrachtung der Belohnungsverarbeitung innerhalb der zwei untersuchten Gruppen (PatientInnen mit Schizophrenie, PS/gesunde ProbandInnen, GP). Es soll anhand zweier etablierter Incentive Delay Tasks (Monetary Incentive Delay, MID und Social Incentive Delay, SID) überprüft werden, ob die Erkrankung an Schizophrenie in den

Verhaltensdaten abbildbar ist, und ob bei einem weiteren Einflussfaktor auf das Krankheitsbild, dem Geschlecht, Auswirkungen auf die Belohnungsantizipation bei sozialen oder monetären Anreizen zu erkennen sind.

2. Theoretischer Hintergrund

Das mesocorticolimbische Belohnungssystem ist ein phylogenetisch altes System. Die evolutionäre Besonderheit des Belohnungssystems besteht darin, Aufmerksamkeit auf belohnungsversprechende Anreize zu richten und eine potenzielle Belohnung vorherzusagen. Um Belohnungen generell antizipieren zu können, werden Vorerfahrungen genutzt bei denen zuvor Hinweisreize mit bestimmten Konsequenzen verknüpft gewesen und erlernt worden sind (Berridge & Robinson, 1998). Der Prozess kann durch primäre Verstärker (Nahrung, Trinken, Sexualität) und durch sekundäre Verstärker (Geld, Attraktivität, Status) angeregt werden (Delgado, Nystrom, Fissell, Noll & Fiez, 2000; Knutson et al. 2001; O'Doherty, Deichmann, Critchley & Dolan, 2002). Die Verstärkerfunktion sekundärer Verstärker ist erlernbar. Im Rahmen dieses Lernprozesses wird dem Hinweisreiz motivationale Salienz zugeschrieben. Das bedeutet, dass dem Hinweisreiz von einer Person eine besondere Aufmerksamkeit zugeschrieben wird und dieser zu einer bestimmten Verhaltensweise motiviert (Berridge, 1996a). Berridge (1996) gliedert in seinen frühen Studien zur Motivations-Anreiz Theorie den Belohnungsprozess in verschiedene Komponenten, um dessen neuronalen Substrate zu veranschaulichen. Die gezielte Aufmerksamkeitslenkung in Richtung einer Belohnung wird als „Wanting“ bezeichnet. Das Empfinden von Lust oder Freude, die während eine Belohnung erlangt werden, entspricht dem „Liking“ (Berridge, 1996b; Berridge & Robinson, 1998). Beide Komponenten bilden zusammen mit dem „Learning“ die „Incentive Motivation“, die das Individuum bei der Antizipation dazu zu animiert, die Belohnung zu erhalten. Der individuell empfundene Belohnungswert kann durch bestimmte Anreize erhöht werden, „Incentive Salience“ ist ein Motivationszustand, um die Aufmerksamkeit auf einen solchen Anreiz zu richten (Berridge, 2012).

2.1 Die neuroanatomische Komponente, die „Hardware“ des mesocorticolimbischen Belohnungssystems

Das dopaminerge Belohnungssystem bildet das neurobiologische Korrelat für den Belohnungsprozess (Ljungberg, 1990; Schultz, Apicella & Ljungberg, 1993; Schultz, 1986; Wise und Rompre, 1989).

Das endogene Belohnungssystem schließt Strukturen des *Telencephalons*, wie den präfrontalen **Cortex (PFC)**, einen Teil des limbischen Systems und der Basalganglien ein.

Den *Basalganglien* zugeordnete Teile des Belohnungssystems sind der **Ncl. accumbens (NA)** sowie das **Striatum (S)**, welches sich in einen **dorsalen (DS)** und einen ventralen **Anteil (VS)** gliedert. Das Striatum (S) besteht aus dem **Ncl. caudatus (NC)** und dem **Putamen (PU)**.

Unter funktionellen Aspekten wird die **Substantia nigra (SN)** ebenfalls den Basalganglien und somit dem endogenen Belohnungssystem zugeordnet (Yelnik 2002). Hierbei gibt es einen telencephalen Anteil mit der Zona compacta, sowie einen mes- und diencephalen Anteil mit der Pars reticulata.

Zum *limbischen System* zugeordnete Teile des Belohnungssystems sind die **Amygdala (A)** und der **Hippocampus (HC)**.

Dem *Encephalon* zugeordnete Teile des endogenen Belohnungssystems sind das **ventrale Tegmentum (VT)**, ein Teil der **Substantia nigra (SN)** und der **Thalamus (TH)**. (Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Kopf und Neuroanatomie, Schünke, Schilte und Schuhmacher, 1. Auflage 2005).

Die zentrale Rolle bei der Verarbeitung von Belohnung spielen der präfrontale Cortex, die Amygdala, das ventrale Tegmentum und das Striatum inklusive des Ncl. accumbens.

Während der dorsale Teil des Striatums überwiegend motorischen Aufgaben zugeordnet ist, nimmt der ventrale Teil eine wichtige Funktion bei der Antizipation von Belohnung, Bedeutungszuschreibung eines Umweltreizes und somit bei der Motivationsbildung ein (Knutson, Westdorp, Kaiser & Hommer, 2000a). Ein Zusammenspiel zur komplexen Koordination von Motivation und Bewegung kann so geleistet werden.

In Abbildung 1 werden die neuroanatomischen Strukturen des endogenen Belohnungssystems im menschlichen Gehirn vereinfacht dargestellt.

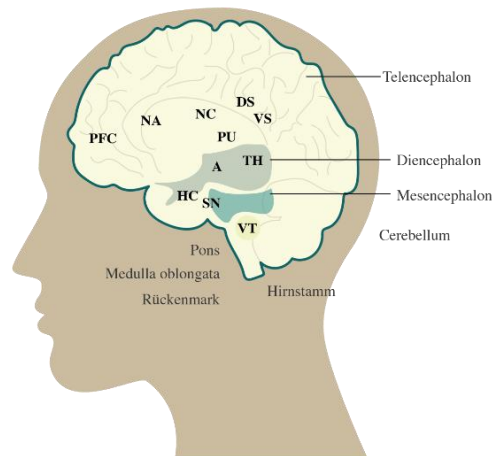


Abbildung 1: Neuroanatomische Komponenten des mesocorticolimbischen Belohnungssystems (eigene Darstellung). Abkürzungen: DS/VS = dorsales/ventrales Striatum, NC/PU = Ncl. caudatus/Putamen, PFC = präfrontaler Cortex, NA = Ncl. accumbens, VT = ventrales Tegmentum, SN = Substantia nigra, A = Amygdala, HC = Hippocampus.

2.2 Die neurophysiologischen Netzwerke und die Konnektivität, die „Software“ des mesocorticolimbischen Belohnungssystems

Die Zellkörper der dopaminergen Neurone sind in den Strukturen des Mesencephalons lokalisiert. Diese Strukturen bilden die Substantia nigra (SN) und des ventralen Tegmentums (VT). Die Axone dieser Zellen projizieren in das ventrale Striatum (VS) mit Ncl. Caudatus und Putamen, den Ncl. accumbens (NA) sowie in den dorsalen und ventralen präfrontalen Cortex (PFC). In der gegenwärtigen Forschungsliteratur werden vier unterschiedliche dopaminerge Systeme als etabliert angesehen, die in Abbildung 2 schematisch dargestellt sind:

- das nigrostriatale (1),
 - das mesolimbische (2),
 - das mesocorticale (3)
 - und das tuberoinfundibuläre Bahnsystem (4)
- (Sánchez-González, García-Cabezas, Rico, Cavada, 2005).

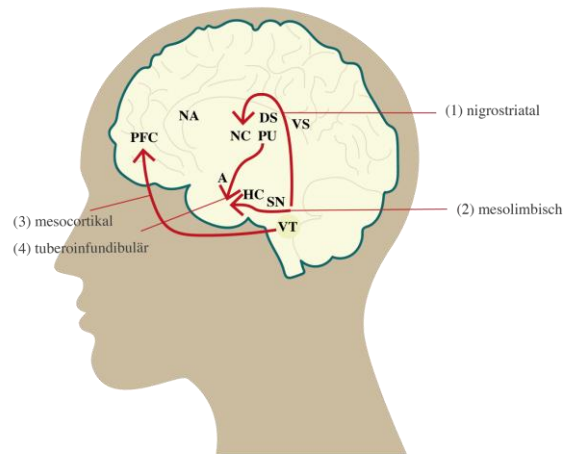


Abbildung 2: Dopaminerge Projektionsbahnen (eigene Darstellung). Schematische Darstellung des nigrostriatalen, mesolimbischen, mesocorticalen und tuberoinfundibulären dopaminergen Bahnsystems mit Lokalisation dopaminvermittelter Effekte.

Die Projektionsbahnen des mesocorticolimbischen Systems (2, 3) ziehen

- vom VT zum NA und zu den olfaktorischen Tuberkeln des PFC.
- Außerdem ziehen die Bahnen des nigrostriatalen Systems (1) von der SN aus zum NC und dem PU des Striatums (Bush et al. 2002).
- Die Projektionsbahnen des tuberoinfundibulären Systems (4) ziehen vom Infundibulum des Hypothalamus zur Ementia mediana (Moore, Annunziato & Gudelsky, 1978).

Daraus ergibt sich ein Zusammenspiel der verschiedenen Strukturen mit einer Kommunikation über den Neurotransmitter Dopamin und dessen verschiedenen Rezeptoren, sowie einer modulatorischen Einflussnahme der Neurotransmitter GABA und Glutamat (siehe Abb. 3). Die eingehende Information wird zunächst nach (belohnungs-) relevanten und irrelevanten Umweltstimuli gefiltert. Dem Hinweisreiz wird somit unter Vermittlung durch Dopamin eine bestimmte Bedeutung oder Wichtigkeit zugeschrieben.

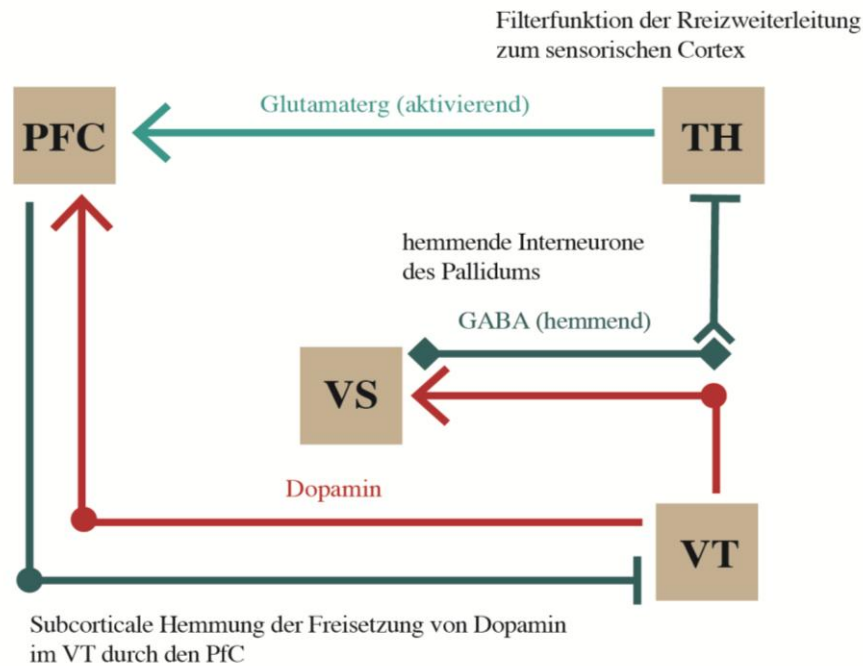


Abbildung 3: Dopaminerge Bahnsysteme als Filterfunktionen im Belohnungssystem (eigene Darstellung, modifiziert nach Carlsson et al., 2004). Interaktion zwischen präfrontalem Cortex (PFC), ventralem Tegmentum (VT), ventralem Striatum (VS), Nucleus accumbens und Thalamus (TH). Abkürzungen: PFC, VT, VS, TH – siehe Abbildung 1.

Die efferenten Projektionen

- von den Basalganglien, genauer vom Striatum zum Pallium, weiter zum TH sind GABAerg und somit hemmender Natur. Daraus ergibt sich für die Filterfunktion die essenzielle Folge,
- dass bei einer Aktivierung der striatalen Efferenzen durch relevante Stimuli über die Hemmung des Pallidums der TH quasi „enthemmt“ wird,
- während irrelevante Stimuli weiterhin unterdrückt bleiben (French & Totterdell, 2002; Levy, 2004).

Dieser Filter wird auch als „*Gating-Funktion*“ bezeichnet (Abb. 3). Im Fall einer Entthemmung des Thalamus durch einen relevanten Stimulus kommt es zu einer glutamaterg vermittelten Aktivierung im PFC (French & Totterdell, 2002).

Die dopaminergen Bahnsysteme des mesocorticolimbischen Systems gehen vom ventralen Tegmentum aus und führen jeweils zu einer Aktivierung. Von hier aus werden weitere aktivierende dopaminerge Afferenzen zum PFC und zum VS gesendet (Cakmakli, Oruckaptan, Saka & Elibol, 2009; Yelnik, 2002).

Das VS nimmt über den Weg der aktivierenden dopaminergen Afferenzen aus dem VT eine wichtige Rolle bei der Enthemmung des TH und damit für die Filterung von relevanten und irrelevanten Stimuli ein.

Im Cortex werden über die dopaminerge Aktivierung aus dem VT höhere Prozesse initiiert. Bei einer Aktivierung des PFC kommt es dann zu einer rückkoppelnden subcorticalen Hemmung der Dopaminfreisetzung im VT über GABAerge Bahnen.

Die Funktionsschleife der durch Dopamin vermittelten Filterung relevanter aus irrelevanten Umweltstimuli bei der Belohnungsantizipation ist für das mesocorticolimbische System (2,3) in Abbildung 3 in vereinfachter Form veranschaulicht.

2.3 Attribute und Informationsverarbeitung des mesocorticolimbischen Belohnungssystems

Belohnung ist definiert als ein Ereignis, das die Wahrscheinlichkeit für ein bestimmtes Verhalten erhöht, um unter der Aufwendung von Energie, Zeit oder Anstrengung ein Objekt oder ein Ziel zu erreichen. Bei der vorliegenden Studie spielt die Erlernung von belohnungsversprechenden Hinweisreizen eine zentrale Rolle, die im Zusammenhang mit lerntheoretischen Grundlagen wie operante Konditionierung, positive Verstärker, Reizdiskrimination, Verhaltensdifferenzierung und dem Aufbau von Verhaltensketten stehen. Der hinweisreizassoziierte Belohnungsprozess besteht nach Erlernen des Hinweisreizes aus einer Erwartungsphase und dem Eintreffen der Belohnung, einer sogenannten antizipatorischen und konsumatorischen Phase (Schultz, 1986).

In diesem Kapitel werden die grundlegenden Funktionen des Belohnungssystems beim gesunden Menschen dargestellt, um eine Dysfunktion des Belohnungssystems bei PatientInnen mit Schizophrenie verständlich machen zu können.

2.3.1 Antizipation – Fokussieren auf „motivationale Magnete“

Die Antizipation von Belohnung ist die gedankliche Vorwegnahme einer Belohnung nach Erlernen eines belohnungsankündigenden Hinweisreizes. Die Antizipation ist begleitet von inneren Vorstellungen und hat eine motivierende Funktion. Die Antizipationsphase wird

definiert als Zeitraum zwischen der Präsentation und dem Erhalt einer Belohnung (Schultz, Apicella, & Ljungberg., 1993).

Auf neurobiologischer Ebene werden bei der Belohnungsantizipation eingehende Informationen zunächst von den Basalganglien (Striatum und Pallidum mit jeweils einem ventralen/dorsalen Teil) selektiert und nach ihrer Relevanz gefiltert (Lau & Glimcher, 2007). Das Striatum stellt den Teil der Basalganglien dar, die eingehenden Informationen vorverarbeitet. Die vorverarbeiteten Informationen werden an nachgeschaltete Strukturen innerhalb der Basalganglien weiterleitet (Delgado, Miller, Inati, & Phelps, 2005). Vereinfacht gesagt werden Informationen aus diversen Bereichen des Cortex und des Thalamus gebündelt. Bei einer Aktivierung durch einen relevanten Stimulus, der durch den erlernten Hinweisreiz dargestellt wird, folgt die Enthemmung des TH und eine Aktivierung des PFC. Der PFC initiiert weitere übergeordnete Prozesse. Im Anschluss folgt die Informationsverarbeitung im NA und eine Initiierung des neuronalen Korrelats der positiven Aufmerksamkeitszuwendung bei der Komponente „Wanting“ (Knutson & Greer, 2008). Hier spielt der NA eine Rolle bei der Bildung von Motivation (Bush et al. 2002). Im VT findet die Verarbeitung einer generellen Detektion der Salienz für positive und für negative Ereignisse statt (Bunzeck & Düzal, 2006). Die Komponenten des Belohnungsprozesses „Wanting“ (etwas erlangen wollen), „Liking“ (etwas genießen) und „Incentive Saliency“ (Anreizwirkung) werden im Folgenden noch erklärt. Der PFC verarbeitet den mutmaßlichen Wert einer Belohnung. Der Belohnungswert wird durch das Maß der beigemessenen Bedeutung oder Attraktivität bestimmt, d. h., dass eine potenzielle Belohnung mit höherer Wertigkeit einen größeren Anreiz bietet als eine potenzielle Belohnung mit niedrigerer Wertigkeit. So wird für eine potenziell höhere Belohnung auch ein höheres Maß an Energie, Zeit oder Anstrengung aufgewendet, um sie zu erreichen (Berridge & Robinson, 1998). Die antizipatorische Phase ist mithilfe von fMRT Studien während der Durchführung von Incentive Delay Tasks als Aktivierungsmuster in den belohnungsrelevanten Hirnareale dargestellt worden (Kirsch et al., 2003; Knutson, Adams, Fong, & Hommer., 2001). Bei der Erwartung einer Belohnung während der Durchführung eines Monetary Incentive Delay Task (MID, Monetäre Anreiz-Verzögerungsaufgabe) sind das VS, die SN und im Besonderen der NA funktionell aktiviert gewesen (O'Doherty et al., 2002).

Das neurobiochemische Korrelat der Antizipation wird durch eine Erhöhung der Dopaminausschüttung striataler Neurone zwischen der Präsentation und dem Erhalt einer Belohnung gebildet. Das Modell von Schultz erlaubt Einblick in die durch Dopamin vermittelte Belohnungsantizipation anhand von Stimuli mit Anreizwirkung (Schultz, 2002).

2.3.2 Erlernen von Hinweisreizen, die mit Belohnung assoziiert sind

Die Belohnungsantizipation ist nach dem Lernvorgang mit einem belohnungsassoziierten Hinweisreiz verknüpft. Die Neurone, die beim anreizorientierten Lernen eine Schlüsselposition einnehmen, entspringen insbesondere im VS und projizieren von dort aus zum NC, NA sowie zur SN (Schultz, 2002). Der Mechanismus des Hinweisreiz-Reaktions-Lernens beinhaltet die lerntheoretische Begrifflichkeit der operanten Konditionierung. Bei der operanten Konditionierung wird das Verhalten wiederholt, das durch eine positive Verstärkung ausgelöst wird. Bei der positiven Verstärkung erfolgt bei der richtigen Verhaltensweise eine Belohnung. Die Belohnung und somit die positive Verstärkung können an einen diskriminativen Hinweisreiz gekoppelt sein. Man spricht in diesem Fall von einem diskriminativen Belohnungstraining. So fördert der positive Verstärker ein Verhalten, wenn zuvor der diskriminative Hinweisreiz vorgelegen hat und nach dem die Belohnung erwartet wird (Schultz et al., 1997). Im Konditionierungsmodell von Rescorla und Wagner (1972) ist für das Erlernen der Anreizbedeutung ein Vorhersagefehler notwendig. Beim Erwerben der Stimulus-Belohnungs-Assoziation muss eine Diskrepanz zwischen der erwarteten und der tatsächlichen Konsequenz bestehen, um den belohnungsassoziierten Hinweisreiz zu memorieren. Bei einem positiven Vorhersagefehler übertrifft die dem Verhalten folgende Konsequenz die Erwartung, bei einem negativen Vorhersagefehler fällt sie schlechter als erwartet aus. Dem Hinweisreiz wird eine bestimmte Bedeutung zugeordnet. Bei einem positiven Vorhersagefehler kommt es zur Erlernung des Verhaltens, wohingegen bei einem negativen Vorhersagefehler eine Extinktion des Verhaltens stattfindet (Wagner & Rescorla 1972; Berridge, 2012).

Zur Erforschung der beschriebenen neurobiologischen Zusammenhänge sind elektrophysiologische Studien zur Untersuchung dopaminerger Effekte während belohnungsversprechenden Lernens in tierexperimentellen Studien erfolgt (Schultz, 1986, Schultz et al., 1993, Schultz, 2002). Nach der Installation von Elektroden im VT von Rhesusaffen ist ein basales, kontinuierliches Dopaminsignal von fünf Ausschlägen pro Minute beobachtet worden. Bei Aktivierung im Belohnungssystem ist es zu einer Erhöhung der Dopaminausschüttung, dem phasischen Dopaminsignal von mehr als zehn Ausschlägen pro Minute gekommen (Schultz, 1986). Eben dieser Vorgang stellt nach Schultz das neurobiochemische Korrelat der Antizipation einer Belohnung dar. Schultz hat die Belohnungsantizipation als die erhöhte Aktivität striataler dopaminerger Neurone zwischen dem Zeitraum der Präsentation und dem Erhalt einer Belohnung definiert (Schultz, 2002). In Abbildung 4 wird die phasische Reaktion auf eine unerwartete Belohnung der dopaminergen

Neurone der SN und des VT, wie sie von Schultz und KollegInnen beobachtet worden ist, dargestellt (Schultz et al., 1993). Die Aktivierung der striatalen Neurone ist im ersten Schritt über den Zeitraum der Präsentation und den Erhalt der unerwarteten Belohnung gemessen worden, wobei sich ein positiver Vorhersagefehler eingestellt hat. Es ist die Präsentation eines Hinweisreizes vor dem Eintreffen der Belohnung in Form des Aufleuchtens einer gelben Lampe erfolgt. Nach dem Erlernen der Bedeutung des Hinweisreizes hat sich das phasische Signal nicht mehr zum Zeitpunkt des Erhalts der Belohnung gezeigt, sondern zum Zeitpunkt des Hinweisreizes (Abb. 4). Daraufhin ist ein negativer Vorhersagefehler durch das Auslassen der erwarteten Belohnung nach dem Aufleuchten der gelben Lampe simuliert worden. Beim Ausbleiben der erwarteten Belohnung hingegen ist es zu einer phasischen Reduzierung der Dopaminausschüttung gekommen (Abb.4.). Das Individuum hat somit mit zunehmender Erfahrung keine Belohnung mehr antizipiert (Schultz et al., 1997). Das hat bedeutet, dass es zunächst zu einer nach vorn verlagerten phasischen Aktivitätszunahme dopaminerger Neurone zum Zeitpunkt des Hinweisreizes (0 sec) kommt, jedoch nach dem Ausbleiben der erwarteten Belohnung (1 sec) eine phasische Aktivitätsabnahme beobachtet worden ist, welche der verminderten Aktivität der dopaminerger Neurone entsprochen hat. Der Belohnungsprozess hat eine antizipatorische (AP), jedoch keine konsumatorische Phase (KP) aufgewiesen, das hat einem negativen Vorhersagefehler entsprochen (Schultz, Dyan, & Montague, 1997).

Anschließend Studien haben die verstärkte Dopaminfreisetzung im ventralen Striatum durch eine erhöhte Aktivität dopaminerger Neurone im Mittelhirn bei Belohnung sowie nach einem erlernten Hinweisreiz bestätigt (Roitman, 2004).

In Abbildung 4 sind die drei oben beschriebenen Situationen – eine unerwartete Belohnung, eine erwartete Belohnung und ein unerwartetes Ausbleiben einer Belohnung – modifiziert nach dem Modell von Schultz dargestellt. Ebenfalls soll die Abbildung der bildhaften Darstellung der antizipatorischen (AP) und konsumatorischen Phase (KP) des hinweisreizassoziierten Belohnungsprozesses dienen.

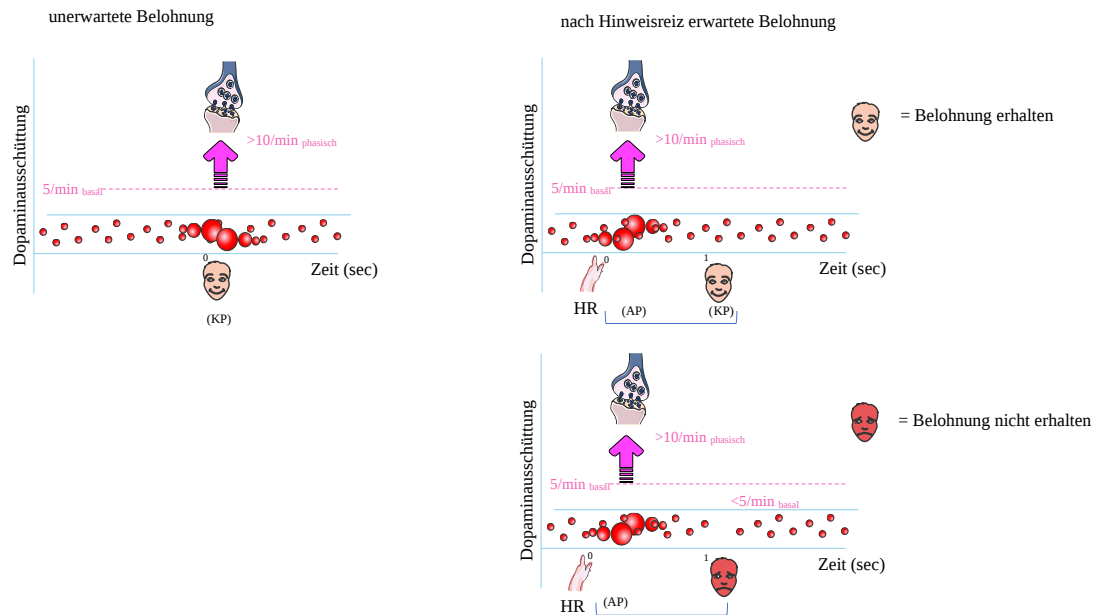


Abbildung 4: Aktivitätsrate dopaminerger Neuronen beim dopaminvermittelten Erlernen von Hinweisreizen während des Belohnungsprozesses (eigene Darstellung, modifiziert nach Schultz und Dayan; Schultz et al., 1997). Abkürzungen: AP = antizipatorische Phase, KP = konsumatorische Phase, HR = Hinweisreiz, sec = Sekunden. 1. Unerwartete Belohnung ohne belohnungsankündigenden Hinweisreiz: Die Belohnung wird erhalten. Neben der basalen Feuerrate zeigt sich zum Zeitpunkt des Belohnungserhalts (0 sec.) eine phasisch erhöhte Feuerrate. Da die Belohnung unerwartet erfolgt, geht der konsumatorischen Phase (KP) keine antizipatorische Phase (AP) voraus. Dies entspricht einem positiven Vorhersagefehler. 2. Hinweisreiz mit anschließender Belohnung: Ein belohnungsankündigender Hinweisreiz (HR) erfolgt zu einem definierten Zeitpunkt (0 sec.), die Belohnung wird wie erwartet erhalten. Es kommt zu einer nach vorn verlagerten phasischen Aktivitätszunahme dopaminerger Neuronen zum Zeitpunkt des Hinweisreizes (0 sec.). Dies stellt das neurobiochemische Korrelat der antizipatorischen Phase (AP) dar. Beim Erhalt der Belohnung (1 sec.) erfolgt keine weitere phasische Aktivitätszunahme. Die antizipatorische Phase (AP) geht direkt in die konsumatorische Phase (KP) über. 3. Hinweisreiz ohne anschließende Belohnung: Ein belohnungsankündigender Hinweisreiz (HR) erfolgt zu einem definierten Zeitpunkt (0 sec.), die erwartete Belohnung bleibt jedoch aus. Es kommt dennoch zu einer phasischen Aktivitätszunahme dopaminerger Neuronen zum Zeitpunkt des Hinweisreizes (0 sec.). Beim Ausbleiben der Belohnung (1 sec.) tritt eine phasische Aktivitätsabnahme auf – eine verminderte Feuerrate dopaminerger Neuronen. Es findet eine antizipatorische Phase (AP), jedoch keine konsumatorische Phase (KP) statt. Dies entspricht einem negativen Vorhersagefehler (Schultz et al., 1997).

Berridge und Robinson (1998) haben zunächst die Hypothese der „Incentive Salience“ begründet, die später auf die Erkrankung an Schizophrenie übertragen worden ist. Nach dieser Hypothese wird die antizipatorische Phase von der dopaminergen Komponente „Wanting“ bestimmt, die Komponente „Liking“ hingegen wird ausschließlich der konsumatorischen Phase zugeordnet (Berridge & Robinson, 1998). Bei PatientInnen mit Schizophrenie ist später eine aberrante „Incentive Salience“ angenommen worden, wobei die beiden Komponenten „Wanting“ und „Liking“ nicht gleichermaßen eingeschränkt zu sein schienen, sondern zunächst hauptsächlich das „Wanting“ betrafen (Heinz & Schlagenhauf, 2010a).

2.3.3 Motivation– Anreiz Konzept „Incentive-Salience“, „Wanting“ und „Liking“

Die Begrifflichkeiten „Incentive Salience“, „Wanting“ und „Liking“ beschäftigen sich mit der Wahrnehmung von Motivation. Motivation gilt als ein kognitiver Prozess, der Einfluss auf das Verhalten eines Individuums gegenüber bestimmten Objekten hat und es zu einer bestimmten Handlung animiert (Puglisi-Allegra & Ventura, 2012). Dabei bestimmt das Ausmaß der Motivation die Intensität des Verhaltens. Motivation beinhaltet zwei Elemente, die durch attraktive oder aversive Effekte das Verhältnis eines Individuums gegenüber einem bestimmten Reiz beeinflussen. Die attraktiven Effekte werden durch die „Incentive Salience“ definiert. „Incentive Salience“ füge sich, laut Berridge (2018) aus psychologischen Gesichtspunkten in die Regeln nach Bindra und Toates und die Motivations-Anreiz-Theorie ein. Bindra habe postuliert, dass die „Incentive Salience“ Signale (konditionierte Stimuli) die angenehme Belohnung (unbedingter Stimulus) vorhersagen und die gleichen Motivationsmerkmale wie die Belohnung selbst annehmen können (Berridge, 2018). Es kann motivierendes „Wanting“ aufgrund der Interaktion zwischen dem Hinweisreiz und inneren Zuständen ausgelöst werden (Berridge, 2018). Das bedeutet, Nahrung, aber auch Hinweise auf Nahrung erzeugen im hungrigen Zustand eine intensivere Motivation zur Nahrungsbeschaffung als im gesättigten Zustand. Die „Incentive Salience“ wird als eine spezielle Form der Motivation für eine Belohnung gesehen, welche durch das mesocorticolimbische System vermittelt wird (Robinson & Berridge, 1998). „Incentive Salience“ könne sich sowohl bewusst als auch unbewusst zeigen (Winkielman, Berridge & Wilbarger, 2005; Berridge, Robinson, & Aldridge, 2009). Die zweite Komponente „Liking“ beschreibe das Gefühl der Freude im Moment des Konsums der Belohnung. die Komponente „Wanting“ sei jedoch mit den psychologischen Konzepten von Attraktivität und Begehren verbunden, und bildet die Motivation aus eine Belohnung erlangen zu können (Berridge & Robinson, 1998). In der Theorie der „Incentive Salience“ beschreibt die Komponente „Wanting“ in ihrer einfachsten Form einen basalen Mechanismus, der ohne die bewusste Wahrnehmung einer Person entstehen kann (Berridge et al.,2009). Die beiden Komponenten „Wanting“ und „Liking“ können für dieselbe Belohnung zwar miteinander einhergehen, dies ist aber nicht zwangsläufig notwendig. So sind beide Komponenten unabhängig voneinander zu sehen. Im Tierversuch ist gezeigt worden, dass „Wanting“ und „Liking“ durch verschiedene Hirnstrukturen und Neurotransmittersysteme kontrolliert werden. Dabei soll die Komponente „Liking“ zum Großteil über das GABAerge Transmittersystem des ventralen Pallidum und lateralen Hypothalamus vermittelt werden. Neurochemische „Liking“ Reaktionen haben sich u.a. auf Opioid- oder Endocannabiodsignale gezeigt, jedoch nicht nach

einem Dopaminsignal (Castro & Berridge, 2017). Die Komponente „Wanting“ hingegen wird ausschließlich dem mesolimbischen dopaminergen System zugeordnet (Berridge et al., 2009; Robinson & Berridge, 2013). Im Vergleich zum basalen Mechanismus des Belohnungsprozesses existieren Unterschiede im Hinblick auf die Belohnungsantizipation während komplexerer Situationen und höherer Zielsetzung. Hier spielen gedankliche Konzepte, wie zum Beispiel soziale Motivation, eine größere Rolle. Während basaler Belohnungsprozesse sind die Komponenten „Wanting“ und „Liking“ als synonym anzusehen. Während höherer Belohnungsprozesse (Motivation für soziale Belohnung) können sie jedoch nicht mehr synonym gesehen werden, sondern müssen unabhängig voneinander betrachtet werden. Speziell diese Unabhängigkeit von „Wanting“ und „Liking“ involviert den Neurotransmitter Dopamin (Krishnamurti & Loewenstein, 2012). So ist „Wanting“ unter dem Einfluss des Neurotransmitters Dopamin durch einen klassischen konditionierten pawlowschen Hinweisreiz auf eine Belohnung, aber auch durch die gedankliche Annahme einer Belohnung triggerbar (Berridge et al., 2009; Rademacher et al., 2010; Meissner, Grigutsch., Koranyi, Müller, & Rothermund, 2019). Ein mit der Belohnung verknüpfter Hinweisreiz allein kann so auf direktem Weg das mesolimbische System aktivieren. Smith und Mitarbeiter haben beobachtet, dass unter Hinweisreizen auftretendes „Wanting“ durch die Gabe von Amphetaminen deutlich intensiviert werden kann. Auf diesem Weg sind erhöhte Dopaminlevel im NA induziert worden. Die Komponente „Liking“ wurde anfangs irrtümlich in einen direkten Zusammenhang mit einer erhöhten Verfügbarkeit von Dopamin gesetzt. Es ist jedoch nach einer direkten Mikroinjektion von Amphetaminen in die Region des NA von Ratten kein Erfolg bei der Steigerung der sensorischen Genussreaktion von Rohrzucker erzielt worden. Die Erhöhung des Dopaminlevels hat somit keinen unmittelbaren Einfluss auf die Genussempfindung genommen (Robinson, Zitzman, Smith & Spear, 2011). Ebenso sind verschiedene Studien mit Menschen als TeilnehmerInnen erfolgt, um „Wanting“ und „Liking“ mittels verschiedener Stimulantien zu untersuchen. Eine dopaminbasierte Unabhängigkeit hat sich dabei bestätigt (Kelly, Delzer, Martin, Harrington, Hays, & Bardo, 2009; Wardle & de Wit, 2012). Es ist die Hypothese generiert worden, dass dopaminvermitteltes „Wanting“ bei der Erlernung einer Belohnung und der Zuordnung der Bedeutung eine Rolle spielt (Robinson et al., 2011).

Die Komponente „Wanting“ soll sich zudem von rein kognitiven Lernprozessen unterscheiden, da eine dynamische Fluktuation mit weiteren Faktoren (u.a. innere Zustände) bestehe, wohingegen das Wiederabrufen von Informationen einen konstanten Prozess darstellt. Verschiedene Studien haben darauf abgezielt, die Eigenschaften von motivationalen Anreizen („motivational magnet“) zu untersuchen (Berridge, 2009; Tindell, Smith, Berridge & Aldridge,

2009). So ist bestätigt worden, dass die Anziehungskraft der Stimuli nicht ausschließlich mit Lernprozessen assoziiert ist, sondern mit neurobiologischen Faktoren verknüpft ist (Difoliceantonio & Berridge, 2016).

Eine Vielzahl von weiteren Studien beschäftigt sich mit der Frage der Sensitivität des menschlichen Gehirns gegenüber belohnungsassoziierten Hinweisreizen (Knutson, Fong, & Adams 2017; Sha & Jiang, 2016). Um diesen Belohnungsprozess zu untersuchen, steht die Möglichkeit der Verwendung von Incentive Delay Tasks zur Verfügung.

2.4 Einführung der beiden Belohnungsparadigmen

Das antizipatorische Reaktionsverhalten wird aus Reaktionszeiten und Trefferquoten während eines Incentive Delay Tasks ermittelt. Seit seiner Einführung im Jahr 2000 findet der Monetary Incentive Delay Task (MID) intensive Anwendung, um unterschiedliche neuronale Aktivitäten bei gesunden und bei klinisch erkrankten Populationen als Reaktion auf Belohnung zu untersuchen (Knutson et al., 2000a).

Monetary Incentive Delay Task (MID, Monetäre Anreiz-Verzögerungsaufgabe):

Der MID stellt eine etablierte und einfache Möglichkeit zur Untersuchung des menschlichen Belohnungssystems durch Präsentation von Bildern, die auf die Teilnehmer positiv im Sinne einer Belohnung durch eine Geldsumme wirken, dar. Während der Präsentation dieser positiv bewerteten Bilder in Form von unterschiedlich hohen Geldsummen, können die Reaktionszeiten und die Hirnaktivierung mit den Reaktionszeiten und der Hirnaktivierung während der Darbietung neutraler Stimuli verglichen werden (Knutson et al., 2000a).

Ein ähnliches Paradigma zur Untersuchung der Belohnungsverarbeitung ist neben dem MID der

Social Incentive Delay Task (SID, Soziale Anreiz-Verzögerungsaufgabe):

Hier erfolgt die Belohnung nicht wie im MID durch eine Geldsumme, sondern durch lachende Gesichter, die abgestufte Intensitäten des Lachens zeigen. Das SID-Paradigma wurde als modifizierte Form des MID-Paradigmas im Jahr 2009 etabliert und hat bisher hauptsächlich Anwendung bei gesunden Populationen gefunden (Spreckelmeyer et al., 2009a). Es wurden jedoch auch einige Untersuchungen bei klinisch erkrankten Populationen durchgeführt (Rademacher, Schulte-Rüther, Hanewald & Lammertz, 2016).

Beide Belohnungsparadigmen eignen sich, um zeitliche Phasen und unterschiedliche Bedingungen der Belohnungsverarbeitung zu untersuchen. Ursprünglich hat das MID-Paradigma dazu gedient, Unterschiede in der neuronalen Aktivität während der antizipatorischen und konsumatorischen Phase der Belohnung zu erforschen (Knutson et al., 2000a). Hierbei hat sich eine Aktivität des VS während der Antizipation gezeigt, wohingegen der Erhalt der Belohnung mit einer Aktivität des ventromedialen, frontalen Cortex verbunden gewesen ist (Rademacher et al., 2010). Ebenfalls eignet sich das MID-Paradigma zur Untersuchung der Verarbeitung von Belohnung im Zusammenhang mit einem Vorhersagefehler ohne Unterscheidung einer antizipatorischen und konsumatorischen Phase. Delgado (2000) hat in einer fMRT Studie beobachtet, dass das Striatum mit ventralem und dorsalem Anteil eine stärkere Aktivierung zeigte, wenn ein positiver Vorhersagefehler vorgelegen hat (Delgado., Nystrom, Fissell, Noll, & Fiez, 2000). Als dritter Punkt hat sich der MID als geeignetes Instrument erwiesen, um Aspekte der Wertigkeit einer Belohnung zu untersuchen. Wichtig ist hierbei die zeitliche Verfügbarkeit einer Belohnung. Auch in diesen Prozess sind Strukturen wie der PFC, das VS und der cinguläre Cortex involviert (Peters et al., 2011). Die MID-Aufgabe ist demnach ein etabliertes, flexibles Paradigma zur Untersuchung verschiedener Aspekte der Belohnungsverarbeitung. Das für soziale Anreize modifizierte SID-Paradigma funktioniert in ähnlicher Weise. Das SID-Paradigma kommt erstmalig bei PatientInnen mit Schizophrenie zum Einsatz. Beide Paradigmen eignen sich, um die Antizipationsphase der Belohnungsverarbeitung zu untersuchen (Spreckelmeyer et al., 2009a). Spreckelmeyer et al. etablierten zur Darbietung sozialer Anreize das Social-Incentive-Delay Paradigma (SID-), um eine modifizierte Form des von Knutson entwickelten Monetary-Incentive-Delay Paradigmas (MID) speziell für sozial positiv wirkende Anreize zu ergänzen (Knutson et al., 2000a). Beide Paradigmen stellen die methodische Grundlage dieser Studie dar. Bei der Erkrankung an Schizophrenie bestehen Ansätze, die krankheitsspezifischen Charakteristika durch die Hypothese der „Incentive Salience“ zu erklären.

Hierbei soll eine verminderte „Incentive Salience“ den zentralen Motivationsbildungsprozess beeinträchtigen und zur Negativsymptomatik beitragen. Eine übermäßige „Incentive Salience“ wird demgegenüber mit Positivsymptomen in Verbindung gebracht (Kapur, 2003; Berridge, 2012). Die Beeinflussung dieses Verarbeitungsprozesses durch die Erkrankung wird in dieser Studie unter methodischer Zugrundelegung der Verhaltensdaten der beiden genannten Incentive Delay Tasks untersucht.

2.5 Schizophrenie: Charakteristika des Krankheitsbildes

Die Schizophrenie ist eine heterogene psychiatrische Erkrankung, die sich erstmals zum Ende der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter manifestiert. Das durchschnittliche Erkrankungsalter ist geschlechtsabhängig unterschiedlich. Bei Männern ist das Risiko erstmalig an einer Schizophrenie zu erkranken im Alter von 18 und 25 Jahren am höchsten, bei Frauen hingegen zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr. Beide Geschlechter erkranken etwa gleich häufig, allerdings weisen einige Studien auf stärker ausgeprägte, prämorbid Persönlichkeitsauffälligkeiten, ungünstigere Verläufe und mehr hirnstrukturelle Veränderungen beim männlichen Geschlecht hin (Häfner, 2015). Männer sollen in höherem Maß zu Negativsymptomen neigen als Frauen, erkranken im Durchschnitt früher und scheinen in ihrem sozialen Funktionsniveau deutlicher eingeschränkt. Frauen hingegen sollen eher affektive Symptome zeigen (Bergen et al., 2014).

In der ICD-10 werden psychotische Störungen in Kapitel F2 zusammengefasst und in die Schizophrenie, die schizotype und die wahnhaften Störungen unterteilt. Im DSM-IV-TR gehört die Schizophrenie zu den psychotischen Störungen. In dieser Studie wurde die Klassifizierung nach dem zum Studienzeitpunkt gültigen DSM-IV-TR als Basis verwendet.

A	1. Wahn, 2. Halluzinationen, 3. Zerfahrenheit., 4. Desorganisation, 5. Negativsymptome
B	Soziale und berufliche Einbußen
C	Dauer von mindesten sechs Monaten
D	keine affektive Störung
E	kein Substanzmissbrauch oder körperliche Erkrankung
F	keine autistische Störung ohne Wahn und Halluzinationen > sechs Monate

Abbildung 5: Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach DSM-IV-TR (eigene Darstellung, modifiziert nach American Psychiatric Association, 2000). Kriterium A: mindestens zwei Symptome erforderlich; bei Vorliegen von Wahn oder akustischen Halluzinationen genügt eines. Kriterium B: soziale und berufliche Beeinträchtigung; Kriterium C: Zeitkriterium. Kriterien D–F: Ausschluss anderer psychotischer Störungen (Differenzialdiagnosen). **Abkürzungen:** DSM = *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

Die Symptome werden im DSM-IV-TR, aber auch in der ICD-10 nach Positiv- und Negativsymptomatik klassiert. Die entsprechenden Ausprägungen gehen mit unterschiedlichen Prognosen einher.

Als *Positivsymptome* werden produktiv-psychotische Symptome wie Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Ich-Störungen definiert, während sich *Negativsymptome* in

Affektverflachung, Antriebshemmung und Anhedonie äußern (Carpenter, Heinrichs, & Wagman, 1988).

Negativsymptome können auf eine Chronifizierung der Schizophrenie hinweisen, als Prodromi einer psychotischen Episode sowie gleich- oder zwischenzeitlich mit produktiv-psychotischen Symptomen auftreten. Andreasen (1997) fasste Negativsymptome in der Gruppe der „Sechs A“ zusammen: 1. Affektverflachung mit emotionaler Verarmung, 2. Anhedonie, 3. Apathie, 4. Aufmerksamkeitsstörung, 5. Alogie (Verarmung der Sprache), 6. Asozialität (sozialer Rückzug und verminderte soziale Kompetenzen) (Andreasen, Flaum, Schultz, Duzyurek, & Miller 1997).

Beide Symptomklassen können im Rahmen einer Schizophrenie gleichzeitig auftreten und schließen sich gegenseitig nicht aus. In Hinblick auf die Negativsymptomatik können primäre und sekundäre Negativsymptome unterschieden werden. Die primären Defizite sind im Zusammenhang mit der Erkrankung selbst zu sehen und zeigen sich als eingeschränkte affektive Ausdrucks- und Modulationsfähigkeit, Interessenverlust, Anhedonie, Denk- und Sprachverarmung, sowie als verminderte soziale Kompetenz. Sekundäre Negativsymptomatik wird als Folge des Krankheitsprozesses selbst angesehen werden. Es handelt sich dabei um Negativsymptome, die als Folge zusätzlicher Faktoren entstehen. Einige Beispiele für sekundäre Negativsymptome sind Akinese als Folge der Behandlung mit Antipsychotika, sowie soziale Isolation als Folge psychotischer Desorganisation, oder auch aufgrund depressiver Symptome (Carpenter, Heinrichs, & Wagman, 1988).

Männer sollen im Vergleich zu Frauen unter schwerer ausgeprägter Negativsymptomatik leiden, in ihren Alltagsfähigkeiten eingeschränkter erscheinen und schlechter auf eine antipsychotische Behandlung ansprechen als Frauen (Bergen et al. 2014; Häfner, 2015). Frauen hingegen sollen ein höheres Risiko für schwerere Positivsymptome, sowie auch schizoaffektive Erkrankungen haben, jedoch eine bessere Langzeitprognose als Männer aufweisen (Zhang et al., 2012). Auch Unterschiede in der kognitiven Funktion werden diskutiert. So sollen erkrankte Männer eine stärker ausgeprägte Verminderung der Emotionswahrnehmung, und eine stärker eingeschränkte, verbale Gedächtnisfunktion im Vergleich zu an Schizophrenie erkrankten Frauen aufweisen (Ochoa, Usall, Cobo, Labad, & Kulkarni, 2012a).

Die Erkrankung an Schizophrenie ist aufgrund der vielfältigen Symptome mit Positiv- und Negativsymptomatik, kognitiver Einschränkungen sowie Auswirkungen auf den affektiven Bereich der Betroffenen mit deutlichen Einschränkungen in allen Lebensbereichen verbunden (Kovess-Masféty et al., 2006). Die klinische Symptomatik der Schizophrenie, der Verlauf und die Prognose können bei den PatientInnen sehr unterschiedlich verlaufen. Auch nach

Behandlung und Remission der akuten Symptomatik bleibt häufig eine Beeinträchtigung bei den PatientInnen zurück. Zurückbleibende Defizite sind vor allem soziale Beeinträchtigungen, Anhedonie und ein vermindertes Interesse an der Freizeitgestaltung. Weiterhin bestehen Zusammenhänge zwischen der häufig auftretenden kognitiven Beeinträchtigung und Defiziten im Sozialverhalten.

Eine Übersicht über die Symptome der Schizophrenie, sowie deren Konsequenzen für erkrankte Menschen ist in folgender Abbildung veranschaulicht.

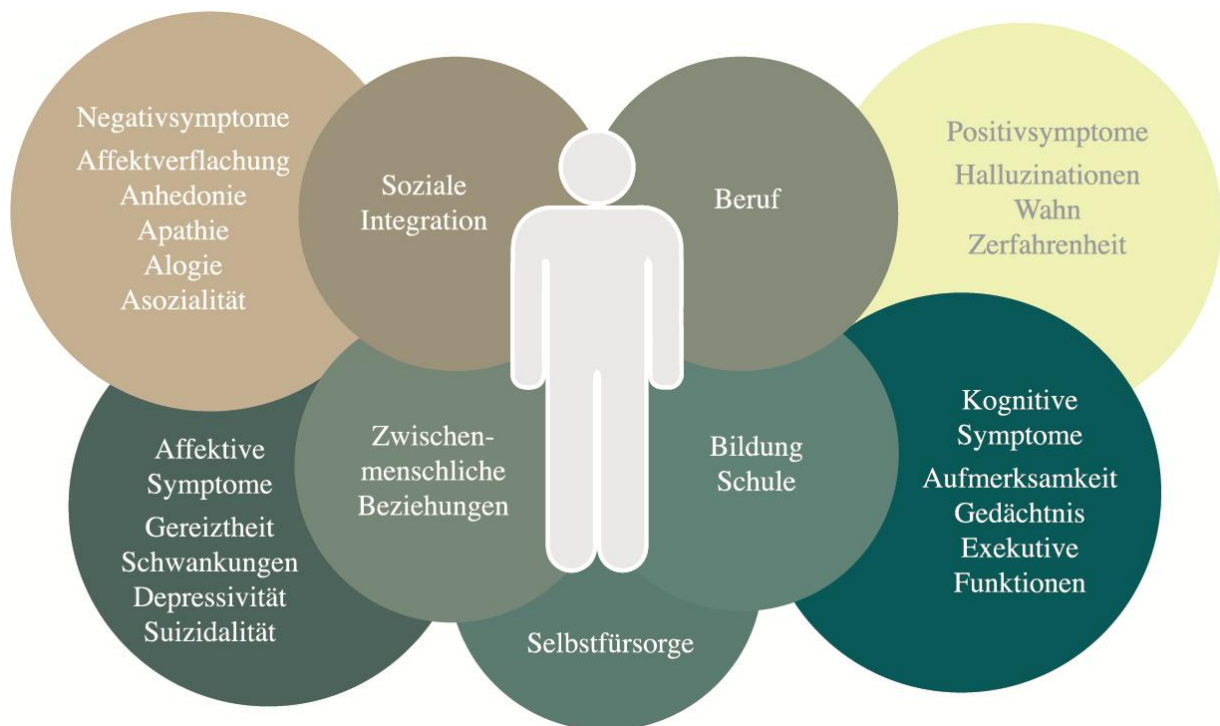


Abbildung 6: Psychosoziale Auswirkungen schizophrener Symptome (eigene Darstellung, modifiziert nach Kovess-Masféty und KollegInnen; Kovess-Masféty et al., 2006).

2.5.1 Die Dopaminhypothese als Pathomechanismus der Schizophrenie im Kontext des Belohnungssystems

Der Neurotransmitter Dopamin nimmt sowohl bei der Erkrankung der Schizophrenie, als auch beim belohnungsassoziierten Lernen eine Schlüsselposition ein. Als Ursache der Schizophrenie wird ein multifaktorielles Modell der Krankheitsentstehung angenommen. Neben genetischen Faktoren und der neurobiologischen Entwicklungshypothese postulierten Carlsson und Lindqvist bereits im Jahr 1963 die Dopaminhypothese. Es wurde dabei zunächst von einem Dopaminüberschuss im Gehirn schizophrener PatientInnen ausgegangen (Carlsson &

Lindqvist, 1963). Dabei ist die Dopamin-Hypothese von der Beobachtung gestützt worden, dass Dopamin-Rezeptorantagonisten, wie das typische Antipsychotikum Haloperidol, eine Reduktion der psychotischen Symptomatik bewirkten (Carlsson, 1978). Nachdem sich seit der Mitte der 80er Jahre einzelne Schritte der dopaminergen Transmission mithilfe von Radioliganden darstellen ließen, ist die Dopaminhypothese stetig erweitert worden (Kilbourn & Zalutsky, 1985). Die erweiterte Dopaminhypothese geht nicht von einem reinen Überschuss, sondern von einer Dysbalance in der dopaminergen Neurotransmission zwischen dem mesocorticalen und dem mesolimbischen, striatalen dopaminergen System aus. Positivsymptome, wie Wahn und Halluzinationen, werden demnach eine dopaminerge Hyperaktivität im mesolimbischen System zugrunde gelegt (Tost, Alam, & Meyer-Lindenberg, 2010). Hingegen werden sowohl Negativsymptome als auch kognitive Defizite auf eine Hypoaktivität im mesocorticalen, dopaminergen System zurückgeführt (Weinstein et al., 2017). Der Neurotransmitter Dopamin kann in Abhängigkeit von der Rezeptorbindung unterschiedliche Effekte vermitteln. Dopamin kann je nach Rezeptortyp sowohl eine aktivierende, als auch eine hemmende Wirkung auf das nachgeschaltete Neuron initiieren. Dopamin gehört somit zu den Neuromodulatoren und kann folgende Rezeptorsubtypen stimulieren: D1-artige Rezeptoren (D1, D5) und D2-artige Rezeptoren (D2, D3, D4) (Missable, Nash, Robinson, Jaber, & Caron, 1998). Generell führt die Stimulation eines D1-artigen Rezeptors zu einer höheren Erregbarkeit des nachgeschalteten Neurons, wohingegen die Stimulation eines D2-artigen Rezeptors eine verminderte Erregbarkeit zur Folge hat. Die verschiedenen Rezeptortypen treten in unterschiedlichen Hirnregionen in gehäufte Dichte auf: D1-artige Rezeptoren sind in hoher Dichte im Bereich des präfrontalen Cortex exprimiert, während D2-artige Rezeptoren vor allem im Striatum auftreten (Willuhn, Burgeno, Groblewski, & Phillips, 2014).

Eine dopaminerge Interaktion zwischen wichtigen Strukturen des endogenen Belohnungssystems, dem PFC, dem TH, dem VT und dem VS wird für die Entstehung von Positiv- und Negativsymptomen verantwortlich gemacht (Carlsson & Carlsson, 2006). Der erhöhte präsynaptische Dopaminspiegel und eine erhöhte Dopaminsynthesekapazität gelten als ein Schlüsselmechanismus bei der Pathophysiologie psychotischer Symptome (Abi-Dargham, 2012; Meyer-Lindenberg, 2011).

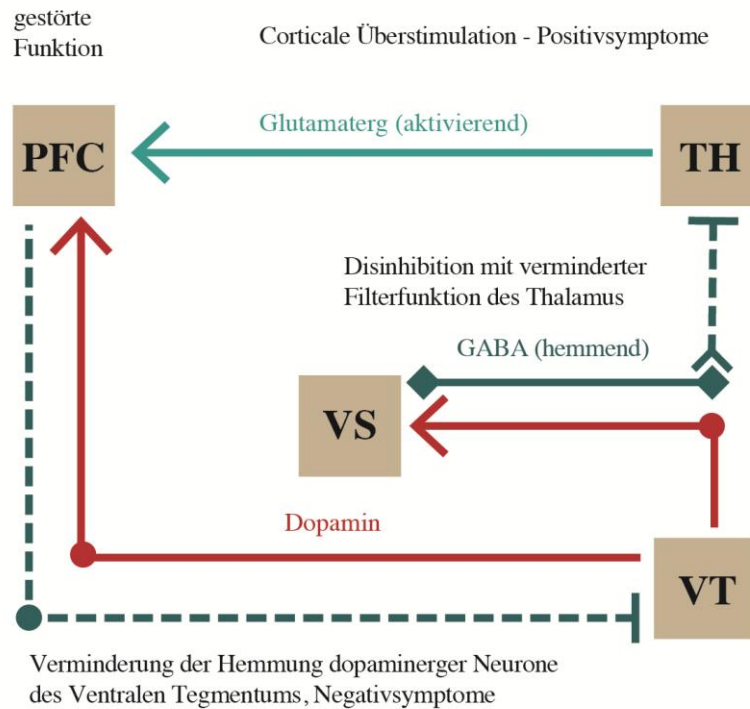


Abbildung 7: Aberrante "Incentive Salience" durch dopaminerge Dysfunktion bei Schizophrenie (eigene Darstellung, modifiziert nach Carlsson & Carlsson, 2006). Gestörte Interaktion zwischen präfrontalem Cortex (PFC), ventralem Tegmentum (VT), ventralem Striatum (VS) und Thalamus (TH) bei PatientInnen mit Schizophrenie. Abkürzungen: PFC = präfrontaler Cortex, VT = ventrales Tegmentum, VS = ventrales Striatum, TH = Thalamus.

In Abbildung 7 wird ein vereinfachtes Modell der gestörten Interaktion des dopaminergen Systems dargestellt. Aufgrund der fehlenden Filterfunktion des TH, die wiederum aufgrund von Dysregulationen im VS entsteht, kommt es zu einer corticalen „Reizüberflutung“. Die Folge der mangelnden Reizfilterung sind Positivsymptome. Die fehlende negative Rückkopplung des durch den PFC am VT führt wiederum zu einer dopaminergen Überstimulation des VS mit Negativsymptomen als Folgeerscheinung (Carlsson & Carlsson, 2006).

2.6 Aberrante „Incentive Salience“ bei Schizophrenie - Dysfunktion des Erlernens von Bedeutung der belohnungsversprechenden Anreize

Beeinträchtigungen im Erlernen belohnungsassoziierter Hinweisreize können in der Erforschung veränderter Verhaltensweisen infolge einer gestörten Dopamintransmission

wertvolle Hinweise auf das zugrundeliegende Geschehen liefern. Sowohl die Dopaminfreisetzung, wie auch die Blockade von D2-Rezeptoren, weisen nicht wie ursprünglich angenommen, einen direkten Belohnungseffekt auf. Sie hängen von dem bereits beschriebenen positiven bzw. negativen Vorhersagefehler („prediction error“) ab (Wise & Rompre, 1989). Bei an Schizophrenie erkrankten PatientInnen wurde von verschiedenen Autoren eine Dysfunktion im endogenen Belohnungssystem mit einer Fehlinterpretation von Sinneswahrnehmungen zugrunde gelegt (Andreasen et al., 1997; Howes & Kapur, 2009). Daher ist geschlussfolgert worden, dass die fehlerhafte Wahrnehmung von belohnungsassoziierten Anreizen bei der Entstehung psychopathologischer Symptome einen wesentlichen Anteil hat (Kapur, 2003). Die Konzepte der „Incentive Saliency“ stehen in engem Zusammenhang mit der Abschätzung einer Wertigkeit/Priorität von verschiedenen Umweltreizen. Daraus resultiert ein positiver oder negativer Vorhersagefehler, der wiederum Rückschlüsse auf den Lernprozess erlauben kann. Es gibt Anhaltspunkte, dass Veränderungen in der Wahrnehmung und Rückkopplung von Umweltreizen bei PatientInnen mit Schizophrenie den Vorhersagefehler beeinflussen (Berridge & Robinson, 2009). Auf dieser Grundlage sind in der psychiatrischen Forschung zu Symptomkomplexen und spezifischen Krankheitsmerkmalen der Schizophrenie zwei Hypothesen in den Fokus des Interesses gerückt:

1. Hypothese: Es besteht die Annahme einer aberranten Salienz, die zur Entstehung von produktiv-psychotischen Symptomen beitragen soll.

2. Hypothese: Ein weiterer Punkt ist die Annahme einer fehlerhaften Verarbeitung von Vorhersagefehlern bei der Abschätzung von Werten. Hier wird eine unzureichende Rückkopplung zwischen der Anreizwirkung und der Motivationsbildung zugrunde gelegt. Dadurch entwickelt sich ein Defizit bei der Generierung von zielgerichtetem Verhalten, was in engem Zusammenhang mit der Entstehung von Negativsymptomen gesehen wird (Barch & Dowd, 2010; Gold, Waltz, Prentice, Morris, & Heerey, 2008a).

2.6.1 Aberrante „Incentive Saliency“ bei Schizophrenie – Positivsymptome

Bei der Hypothese der „Incentive Saliency“ steht das dopaminerge Signal während des Belohnungsprozesses im Zusammenhang mit der Generierung des Vorhersagefehlers. Der Vorhersagefehler stellt beim Lernvorgang konditionierter Reize die Differenz zwischen dem hervorstechenden Hinweisreiz und der erhaltenen Belohnung dar (Schultz et al., 1997). Durch

einen positiven Vorhersagefehler kommt es zu einer adaptiven Aufmerksamkeitslenkung auf den Hinweisreiz, und es erfolgt eine individuelle Bedeutungszuschreibung. So wird das Individuum dazu motiviert, nach einer bestimmten Belohnung Ausschau zu halten (Schultz et al., 1997).

Die Hypothese der aberranten „Incentive Saliency“ ist ein Modell, durch das die Symptome der Schizophrenie erklärt werden sollen. Angewandt auf die Positivsymptomatik der Schizophrenie (Wahnerleben, Halluzinationen) besteht nach Kapur (2003) die Hypothese, dass die aberrante „Incentive Saliency“, aus einem „chaotischen dopaminergen Rauschen“ und einem erhöhten basalen Dopamintonus resultiert. Für gesunde Individuen bedeutungsfreie Umweltreize sollen demnach bei Erkrankten einen Vorhersagefehler hervorrufen. Dieser wird als Hinweisreiz für eine Belohnung erlernt. Ereignissen, die von gesunden Individuen ignoriert werden, wird unter dysfunktionalem Dopamineinfluss eine Bedeutung für den Lernvorgang zugeschrieben (Kapur, 2003). In bildgebenden Studien ist gezeigt worden, dass die vermehrten dopaminergen Afferenzen zum VS einen erhöhten Ruhe-Dopamin-Tonus erzeugen, der zu einer Beeinträchtigung des Erlernens belohnungsversprechender Hinweisreize führt. Diese stehen im Zusammenhang mit einer gestörten Aktivierung des VS steht (Jensen et al., 2008; Schlagenhauf et al., 2014). So kommt es zu einer erschwerten Differenzierung zwischen relevanten und irrelevanten Umweltreizen, der aberranten „Incentive Saliency“. Die Dopaminerhöhung im ventralen Striatum konnte bereits im Prodromalstadium der Erkrankung und bei der Wahnentwicklung beobachtet werden (Kapur, 2003). Eine dopaminerge Dysfunktion und ein erhöhter Dopamintonus im VS können bei Menschen mittels Amphetamingabe simuliert werden, dabei konnte auch eine Beeinträchtigung der Belohnungsantizipation nachgewiesen werden (Slifstein et al., 2015). Andere Untersuchungen zur Belohnungsverarbeitung bei PatientInnen mit Schizophrenie haben die Reaktion von Belohnung und Strafe verglichen. Dabei ist beobachtet worden, dass nicht medikamentös behandelte PatientInnen mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden ProbandInnen nach negativen Ereignissen keine Vermeidung weiterer dieser Erlebnisse zeigen. Zudem wurde eine erhöhte funktionale Aktivität im medialen PFC beobachtet. Diese Beobachtung ist so interpretiert worden, dass die PatientInnen sich auf das aversive Ergebnis konzentrieren und dazu neigen sich auch weiterhin auf die negativen Ereignissen fokussieren, ohne dass sie Lernen diese zu vermeiden (Smith, Li, Becker & Kapur, 2006, Kienast et al. 2008; Schlagenhauf et al., 2009). Cicero (2013) hat eine Interaktion zwischen der aberranten „Incentive Saliency“, der Selbstwahrnehmung und sozialen Fähigkeiten geprüft und eine reziproke Korrelation mit der Positivsymptomatik gefunden (Cicero, 2013). Insbesondere sollen Einschränkungen in der Fähigkeit, soziale

Belohnungswerte zu erfassen, bestehen (Robberregt, Hansen, & Fett, 2017). Hinsichtlich der Qualität von Positivsymptomen, insbesondere von akustischen Halluzinationen gibt es Hinweise darauf, dass es zwischen den Geschlechtern Unterschiede in der Phänomenologie der Stimmen und der Selbsteinschätzung gibt. So fanden Suessenbacher-Kessler und KollegInnen bei erkrankten Frauen ein größeres Ausmaß an Beunruhigung durch die Stimmen und einen längeren Zeitraum der Beeinträchtigung durch die Symptomatik, kommentierende Halluzinationen, die dazu ermutigten, anderen zu schaden, waren überwiegend bei männlichen Patienten zu beobachten (Suessenbacher-Kessler et al., 2021). Weitere unterschiedliche Phänomene zwischen den Geschlechtern werden in Abschnitt 2.6.3 dargestellt.

2.6.2 Aberrante „Incentive Saliency“ bei Schizophrenie – Negativsymptome

Deutlich subtiler, aber von hohem Krankheitswert begleitet, imponieren die Negativsymptome der Schizophrenie (Störung im affektiven Erleben, reduzierte Aufmerksamkeit, Anhedonie, verminderte soziale Kompetenz). Bei der Anwendung der Hypothese einer aberranten „Incentive Saliency“ auf die Entstehung von Negativsymptomen wird eine fehlerhafte Verknüpfung zwischen dem Vorhersagefehler und der Wertigkeit einer Belohnung angenommen (Gold et al., 2008a). Einen weiteren Erklärungsansatz bietet eine gestörte Diskriminierung von Umweltreizen, der eine unangemessen hohe basale Aktivierung des VS bei neutralen Reizen mit einer verminderten Aktivierbarkeit des VS während der Erwartung einer Belohnung zugrunde liegen soll (Juckel, Schlagenhauf, Koslowski, Wüstenberg et al., 2006). Verschiedene fMRT-Studien haben die Veränderungen in Arealen des Belohnungssystems bestätigt, die in Verbindung mit der Entstehung der Negativsymptomatik stehen (Diaconescu et al., 2011; Schlagenhauf et al., 2014).

Zunächst besteht die Annahme, dass die motivationalen Defizite bei an Schizophrenie leidenden PatientInnen im Zusammenhang mit Defiziten bei der Abschätzung des Aufwand-Nutzen-Verhältnisses und den Belohnungswerten stehen. Bei der fehlerhaften Abschätzung des Aufwands im Verhältnis zum Nutzen wird eine D2-Rezeptor-Überexpression angenommen, die zu einer reduzierten striatalen Dopaminfreisetzung und zu einer cinguläre Dysfunktion führt (Kapur 2003; Gold et al., 2008a; Diaconescu et al., 2011; Strauss, Waltz, & Gold 2014). Schlagenhauf und KollegInnen (2014) haben während der Belohnungsantizipation eine verminderte BOLD-Aktivierung im fMRT (Blood-Oxygen-Level-Dependent) im VS, einschließlich des NA, dargestellt und letzteres als Folge eines Vorhersagefehlers gewertet (Schlagenhauf et al., 2014).

Jensen (2008) hat im fMRT bei den PatientInnen eine reduzierte Aktivierung beobachtet, wobei die verminderte Aktivierbarkeit mit der Schwere der Negativsymptomatik korreliert gewesen ist (Jensen et al., 2008). Diaconescu (2010) hat in einer fMRT Studie mit 18 PatientInnen mit Schizophrenie eine stärkere Reaktion bei der Gruppe der PatientInnen in dem Belohnungssystem zugeschriebenen Hirnregionen bei Stimuli gefunden, die keine Belohnung angekündigten (Diaconescu et al., 2010). Auch spätere Studien haben bei PatientInnen mit Schizophrenie auf eine unangemessen hohe basale Aktivierung des VS im Vergleich zu gesunden ProbandInnen hingewiesen. So hat sich während der Belohnungsantizipation eine Hypoaktivität im VS dargestellt (Schlagenhauf et al., 2014). Die verminderte Aktivierbarkeit des VS während der Belohnungsantizipation ist zudem mit ausgeprägteren Negativsymptomen einhergegangen (Strauss et al., 2014). Ein weiterer Punkt, der in Zusammenhang mit der Negativsymptomatik erforscht wird, ist eine mangelnde Diskriminierung zwischen neutralen und relevanten Stimuli bei schizophrenen PatientInnen im Vergleich zu gesunden ProbandInnen. Verschiedene Studien zur Antizipation einer monetären Belohnung mittels MID bei PatientInnen mit Schizophrenie näherten sich dieser Thematik. Mit Hilfe von fMRT-Untersuchungen konnte eine signifikant reduzierte Aktivierung im VS nicht medikamentös behandelter PatientInnen mit Schizophrenie während der Antizipation einer monetären Belohnung bildgebend dargestellt werden (Juckel, Schlagenhauf, Koslowski, Wüstenberg et al., 2006; Esslinger et al., 2012;). Bei nicht medikamentös behandelten Erkrankten korrelierte die Hypoaktivität im ventralen Striatum mit der Schwere der Negativsymptome (Schlagenhauf et al., 2009). Anschließende Studien, in denen medikamentös behandelte PatientInnen miteinander verglichen wurden, haben eine geringer ausgeprägte-Unterfunktion im VS gezeigt, wenn die PatientInnen mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden. Bei PatientInnen, die mit konventionellen Antipsychotika behandelt worden sind, hat sich letzteres hingegen nicht gezeigt, was mit einer stärkeren D2-Rezeptorblockade durch typische Antipsychotika erklärt worden ist (Juckel, Schlagenhauf, Koslowski, Filonov et al., 2006; Schlagenhauf, Juckel, Wrase, Gallinat, & Heinz, 2007). Außerdem übte die Medikation während der Antizipationsphase bei mit typischen Antipsychotika behandelten PatientInnen keinen direkten Einfluss auf die Komponente „Liking“ aus. Es ist jedoch eine eingeschränkte Motivation, die Belohnung zu erhalten, erkennbar gewesen. Daraus ist gefolgert worden, dass konventionelle Antipsychotika krankheitsbedingte Motivationsdefizite und Negativsymptome ungünstig beeinflussen könnten (Kirsch, Ronshausen, Mier, & Gallhofer, 2007).

Negativsymptome, wie Anhedonie, Affektverflachung mit emotionaler Verarmung und die verminderte soziale Kompetenz, wurden in den vergangenen Jahren ebenfalls untersucht.

Menschen, die an Schizophrenie leiden, zeigen häufig eine Beeinträchtigung ihrer sozialen Funktionen und reduziertes Engagement bei sozialen Interaktionen, sodass es plausibel erscheint, eine gestörte Sensibilität und Differenzierung von Belohnungswerten für soziale Belohnungen anzunehmen. (Grace, 2016). Während der Durchführung einer sozialkognitiven Aufgabe in einem Vertrauensspiel wurde bei PatientInnen mit Schizophrenie eine verringerte Aktivität im VS beobachtet, die als verminderte Empfindlichkeit für mögliche Belohnungen bei sozialen Interaktionen interpretiert wurde. Allgemein könnte es zu einer Abnahme der Motivation, nach sozialer Belohnung zu streben, kommen (Catalano et al., 2015). Neben den krankheitsspezifischen emotionalen Auffälligkeiten, wie Affektverflachung, werden speziell auch soziale Anhedonie und Veränderungen in der Emotionserkennung und deren Interpretation diskutiert (Strauss et al., 2012; Cohen, Meesters, & Zhao, 2015).

Wenn es um geschlechtsspezifische Fragen geht, spielt die Schizophrenie eine ganz andere Rolle. Die Erkrankung tritt bei Männern und Frauen nicht nur in unterschiedlichem Alter auf, sondern sie nimmt auch einen anderen Verlauf und zeigt eine geschlechtsspezifische Ausprägung der Symptome, sowie der Empfindlichkeit gegenüber einer Behandlung (Brand et al., 2021). So zeigen Untersuchungen zur unterschiedlichen Ausprägung von Temperament und affektiven Symptomen bei PatientInnen mit Schizophrenie, dass Frauen höhere Werte für depressive, zykllothymische und ängstliche Temperamente als Männer erzielten (Dip et al., 2021). Die vorgefundenen Geschlechtsunterschiede werden im Kapitel 2.6.3 präsentiert.

2.6.3 Dysfunktion im dopaminergen System – Geschlechterunterschiede bei Schizophrenie

Geschlechtsunterschiede bei der Erkrankung an Schizophrenie sind in den letzten Jahrzehnten verstärkt untersucht worden.

Häfner und Mitarbeitende beobachteten im Rahmen einer Längsschnittstudie mit einer repräsentativen Stichprobe eine höhere Inzidenz bei Männern. Das bedeutet, dass innerhalb des untersuchten Jahreszeitraums bei mehr Männern als Frauen eine erstmalige Manifestation einer Schizophrenie diagnostiziert wurde. Daraus wurde geschlossen, dass junge Männer im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen früher an einer Schizophrenie erkranken. Diese Beobachtung konnte auch in den folgenden fünf Jahren bestätigt werden. So wurde bei Männern ein höheres Risiko sowie eine frühere Erstmanifestation akut auftretender Episoden festgestellt (Häfner et al., 1991). In einer Studie in Indien hat Venkatesh (2008) für Frauen seinerseits einen frühen und einen postmenopausalen Manifestationsgipfel nachgewiesen (Venkatesh et al.

2008). Novick und Mitarbeitende (2016) untersuchten Geschlechtsunterschiede bei der Erkrankung an Schizophrenie in 37 Ländern und analysierten die Daten von insgesamt 17.384 PatientInnen. Dabei bestätigte sich bei Männern ein früheres Manifestationsalter, eine ausgeprägtere Negativsymptomatik sowie ein höheres Risiko für komorbide Alkoholabhängigkeit. Frauen hingegen zeigten häufiger paranoide Symptome, waren häufiger verheiratet und wiesen eine geringfügig höhere Rate klinischer Remission auf. Diese Befunde wurden sowohl in Nord- als auch in Südeuropa konsistent beobachtet. In Mittel- und Osteuropa zeigten Frauen unter 36 Jahren höhere Remissionsraten, wobei sich hinsichtlich der funktionellen Remission keine Unterschiede ergaben. Abweichende Ergebnisse in Nordafrika und Ostasien legen einen Einfluss psychosozialer und kultureller Faktoren nahe (Novick et al., 2016).

Hinsichtlich der Geschlechtsunterschiede der Symptome der Schizophrenie legt die Studienlage überwiegend nahe, dass Männer in Erstepisoden stärkere Negativsymptome als Frauen aufweisen (Häfner et al., 1991). Eine Studie von Cornblatt und Mitarbeitenden deutet darauf hin, dass diese Unterschiede bereits während des subklinischen Krankheitsbildes bestehen, und damit vor der Manifestation der Erkrankung messbar sind (Cornblatt et al., 2007).

Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für einen Substanzmissbrauch bei Männern (Caton et al., 2014). Frauen hingegen neigen im akuten Krankheitsstadium dazu eher affektive Symptome auszubilden. Die prämorbidem sowie die während der akuten Erkrankung vorhandenen sozialen Kompetenzen werden bei Frauen höher als bei Männern eingeschätzt, was auch dem späteren Erkrankungsalter geschuldet ist. Außerdem sollen Frauen nach dem Auftreten einer akuten Krankheitsepisode besser remittieren und eine niedrigere Rückfallrate aufweisen.

Bergen und Mitarbeitende haben in einer repräsentativen Stichprobe (n = 2762) bei Männern unabhängig von der Familienanamnese einen früheren Krankheitsbeginn und schwerere Symptome festgestellt (Bergen et al., 2014).

Bei der Untersuchung des akuten und des chronischen Krankheitsbilds einer Schizophrenie ist Zhang zu dem Ergebnis gekommen, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede beim Erkrankungssubtyp, dem Alter der Erstmanifestation, beim Nikotinkonsum, der Symptomschwere im chronischen Stadium sowie bei den kognitiven Funktionen zugunsten des weiblichen Geschlechts gibt (Zhang et al., 2012). Frauen leiden im Vergleich zu Männern im chronischen Krankheitsstadium eher an paranoiden Symptomen, sowie insgesamt deutlicheren Positivsymptomen. Männer hingegen entwickeln im chronischen Krankheitsstadium wahrscheinlicher Negativsymptome (Zhang et al. 2012). Hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten nahmen Aufmerksamkeit und die Gedächtnisleitungen bei beiden Geschlechtern

mit zunehmender Chronifizierung der Erkrankung ab, jedoch blieben bei Männern die Funktionen Aufmerksamkeit sowie Kurz- und Langzeitgedächtnis im Vergleich zu Frauen stärker beeinträchtigt (Zhang et al., 2012).

In der Behandlung mit Antipsychotika gibt es Hinweise, dass Frauen mehr Nebenwirkungen entwickelten, jedoch besser auf Antipsychotika ansprechen und eine höhere Therapietreue besitzen (Li et al. 2016). Auch hirnstrukturelle Geschlechtsunterschiede werden in der Forschung untersucht. In einer fMRT-Studie von Lang und Mitarbeitenden (2018) sind Defizite der weißen Substanz adressiert und mit der Ausprägung von Positiv- und Negativsymptomatik korreliert worden. Es hat sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Morphologie der weißen Substanz und ihrer Assoziation mit psychopathologischen Symptomen in einem frühen Stadium der Schizophrenie gezeigt. So korrelierte die Ausprägung der Defizite der weißen Substanz bei den Männern mit der Schwere der Gesamtsymptomatik, also Positiv- und Negativsymptomen gleichermaßen (Lang et al., 2018).

2.7 Zeitliche Meilensteine der Hypothese der aberranten „Incentive Salience“ und Entwicklung des Arbeitskonzeptes

Im Hinblick auf die Hypothese der aberranten „Incentive Salience“ bei PatientInnen mit Schizophrenie bestehen zwei maßgebliche Annahmen zum Symptomkomplex von Positiv- und Negativsymptomatik (Kapur, 2003).

Hinsichtlich der *Positivsymptomatik* existiert die Hypothese, dass PatientInnen, die an Schizophrenie leiden, Schwierigkeiten bei der Diskriminierung von Belohnungsreizen und dem damit verknüpften zielgerichteten Verhalten haben. Ursächlich wird hier ein erhöhtes „dopaminerges Rauschen“ zugrunde gelegt. Dabei wird eine Überlastung des menschlichen Belohnungssystems mit dem Neurotransmitter Dopamin postuliert (Howes & Kapur, 2009; Heinz & Schlagenhauf, 2010b). Das Überangebot an Dopamin entspricht der Annahme einer fehlgeleiteten Aufmerksamkeitslenkung auf einen eigentlich irrelevanten Reiz. Darin wird ein Zusammenhang mit der Entwicklung von Wahnvorstellungen begründet (Kapur, 2003; Jensen et al., 2008). Ferner wird angenommen, dass die Lenkung der Aufmerksamkeit auf negative Ereignisse einen weiteren Beitrag zur Entstehung von Wahnvorstellungen und Halluzinationen leistet (Schlagenhauf et al., 2009). Cicero und Mitarbeitende (2013) haben einen Zusammenhang zwischen der Selbstwahrnehmungsfähigkeit bei einer aberranten „Incentive Salience“ und der Positivsymptomatik diskutiert. Letzteres kann sich insbesondere auf die

sozialen Interaktionen der Betroffenen auswirken (Cicero et al., 2013). Schlagenhauf und Mitarbeitende (2014) postulierten anhand der Ergebnisse ihrer Studien, dass die Positivsymptomatik aufgrund des erhöhten Dopamintonus im VS entsteht. Als Folge dessen ergibt sich unangemessenen Bedeutungszuschreibung ansonsten unwichtiger Sinneseindrücke, was das Auftreten von wahnhaftem Erleben und Halluzinationen begünstigt (Schlagenhauf et al., 2014).

Als zweite maßgebliche Hypothese zur Entstehung von *Negativsymptomatik*, besteht darin, dass es zu einer defizitären Zuordnung von Lernergebnissen kommt. Vorhersagefehler können nicht adäquat zum Lernen aus Belohnung verwendet werden. Eine Störung der Komponente „Wanting“ ist das Resultat. Mit der hedonischen Erfahrung „Liking“ wird allerdings kein direkter Zusammenhang gesehen (Gold et al. 2008 a/b). Bei der Entstehung der Negativsymptomatik haben sowohl Kapur (2003), als auch Juckel (2006) ursächlich einen verringerten Kontrast zwischen relevanten und irrelevanten Stimuli angenommen, welcher Motivationsstörungen und Apathie nach sich zieht (Kapur, 2003, Juckel, Schlagenhauf, Koslowski, Wüstenberg, et al. 2006;). Die Ausprägung der für die Motivationsstörung verantwortlichen Negativsymptomatik konnte reziprok korreliert mit einer verminderten Aktivität im VS im fMRT während der Belohnungsantizipation dargestellt werden (Juckel, Schlagenhauf, Koslowski, Wüstenberg, et al. 2006; Esslinger et al., 2012). Die Untersuchungen von Dowd und Barch (2012) haben ebenfalls eine Korrelation von Anhedonie, verminderter Aktivität im VS und Einschränkungen in der Fähigkeit zur Belohnungsantizipation ergeben (Dowd & Barch, 2012). Bei einer Umstellungsstudie von konventionellen auf atypische Antipsychotika hat sich auch das Aktivierungsmuster im VS geändert. Hier zeigte sich eine reduzierte Reaktivität des VS unter der Behandlung mit typischen Antipsychotika (Juckel, Schlagenhauf, Koslowski, Filonov, et al. 2006; Schlagenhauf et al., 2008; Kirsch, Rohnhausen, Mier & Gallhofer, 2007). Diese Hypoaktivität ist als neurobiologisches Korrelat einer reduzierten Motivation im Zusammenhang mit sekundärer Negativsymptomatik interpretiert worden (Kirsch et al., 2007).

In Abbildung 8 werden die für diese Studie relevantesten Forschungsarbeiten in einen zeitlichen Kontext eingebettet.

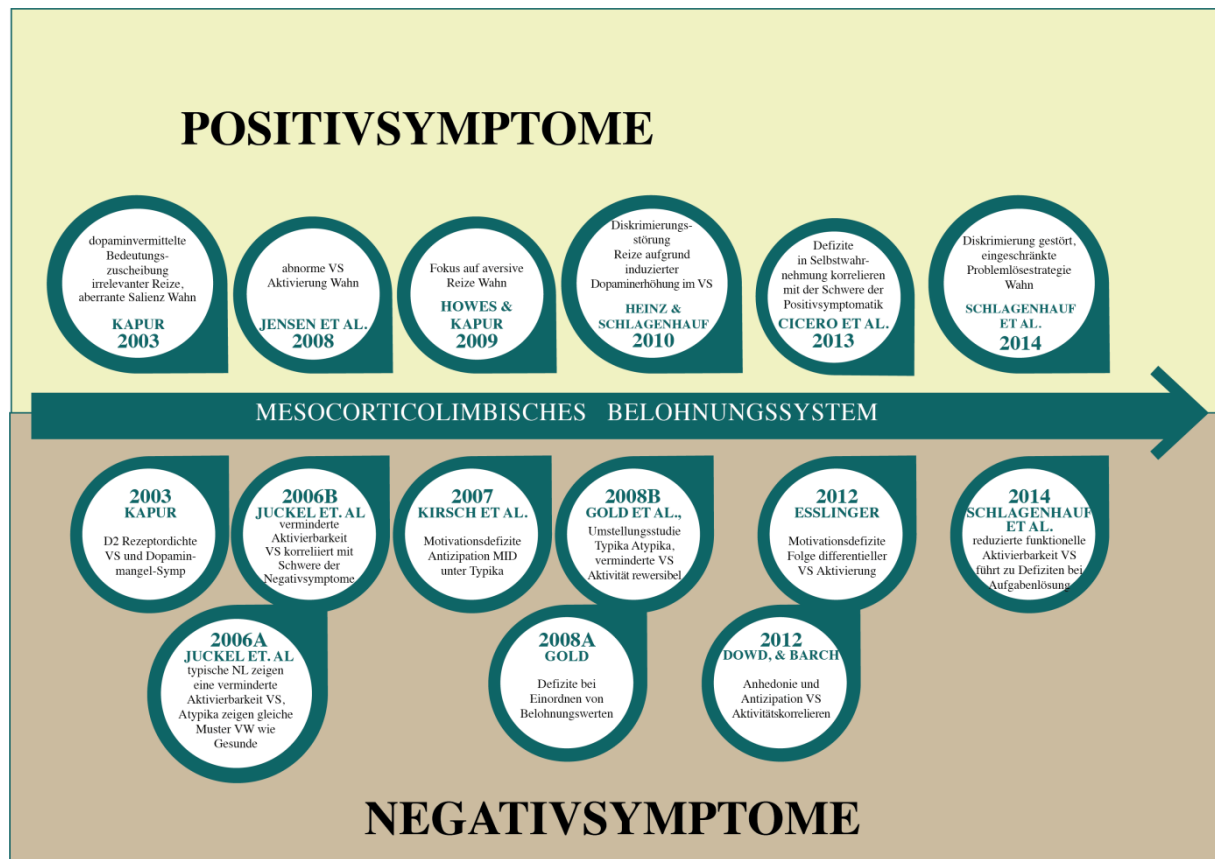


Abbildung 8: Zeitstrahl zur Hypothese der aberranten "Incentive Saliency" bei Schizophrenie (eigene Darstellung). Überblick über die für diese Studie relevanten Veröffentlichungen zur Anwendung der Hypothese auf die Erkrankung Schizophrenie.

Seit Anfang der 1990er-Jahre liegen Studien vor, die auf geschlechtsspezifische Unterschiede im Erkrankungsalter, der Symptomausprägung und der Dauer der Aufrechterhaltung des Funktionsniveaus bei PatientInnen mit Schizophrenie hinweisen. Dabei wurden unterschiedliche Muster der Erstmanifestation bei gleicher Prävalenz beobachtet (Häfner, 1991; Venkatesh, 2008).

Zhang und Mitarbeitende (2012) fanden bei männlichen Patienten mit Schizophrenie stärkere kognitive Beeinträchtigungen als bei Frauen, insbesondere in Bereichen wie logischem Denken, Problemlösen, sozialer Kognition, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis, verbalem und visuellem Lernen. Negativsymptome, die sich schwer behandeln lassen, sind bei Männern häufig stärker ausgeprägt (Zhang et al., 2012).

Eine strukturelle fMRT-Studie von Lang und Mitarbeitenden (2018) identifizierte geschlechtsspezifische Unterschiede in der Hirnmorphologie (Lang et al. 2018).

Repräsentative Stichproben zeigen, dass Männer stärker in sozialen Funktionen eingeschränkt sind als Frauen (Häfner, 1991).

Daraus entstehen die nachfolgenden Fragen:

- a) Lässt sich bei PatientInnen mit Schizophrenie anhand des antizipatorischen Reaktionsverhaltens eine allgemeine Dysfunktion des Belohnungssystems im Vergleich zu gesunden ProbandInnen abbilden?
- b) Wird das Verhalten anhand von Belohnungswerten ausgerichtet?
- c) Bestehen sozialkognitive Einschränkungen bei der Antizipation einer sozialen Belohnung, die auf Defizite in der Erkennung oder Bewertung sozialbezogener Anreize schließen lassen?
- d) Lässt sich ein Einfluss des Faktors Geschlecht auf antizipatorische Reaktionsmuster bei PatientInnen mit Schizophrenie darstellen?

2.8 Hypothesen und Fragestellung

Die vorliegende Studie hat sich zur Aufgabe gemacht, das Verhalten der Belohnungsverarbeitung schizophrener PatientInnen unter Berücksichtigung monetärer sowie sozialer Aspekte zu untersuchen. Darüber hinaus werden die Daten der PatientInnen geschlechtlich getrennt im Vergleich zu gesunden ProbandInnen betrachtet. Ziel ist es, unterschiedliche Reaktionsmuster aufgrund veränderter Belohnungsverarbeitungsmodi zu untersuchen und zu prüfen, ob diese Reaktionsmuster durch verschiedene Anreize modifiziert werden können. Es wird davon ausgegangen, dass bei der multifaktoriell bedingten Erkrankung an Schizophrenie letztere eine wesentliche Rolle spielen. Das vorliegende Studienparadigma erfolgt modifiziert auf der Basis einer Studie von Spreckelmeyer (Spreckelmeyer et al., 2009). Als Zielvariablen der Belohnungsantizipation dienen die Bestimmung der „Reaktionszeiten“ und „Trefferquoten“ im Monetary Incentive Delay (MID) und im Social Incentive Delay (SID) Task. Die beiden Belohnungsparadigmen arbeiten mit Hinweisreizen, die Anreize für eine monetäre oder eine soziale Belohnung bieten. Eine genaue Beschreibung ist den Abschnitten 2.4 und 3.3 zu entnehmen.

2.8.1 Aufbau der Fragestellungen und Arbeitshypothesen

Die Studie besteht aus zwei Fragestellungen (I, II).

Bei **Fragestellung I** sollen die Verhaltensdaten Reaktionszeiten (reaction time, RT) und Trefferquoten (TQ) von PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen untersucht werden. Bei **Fragestellung II** sollen die Verhaltensdaten (reaction time, RT) und Trefferquoten (TQ) von Männern und Frauen gegenübergestellt werden.

Fragestellung I: Gruppenvergleich – PatientInnen mit Schizophrenie vs. gesunde ProbandInnen

Unterscheiden sich PatientInnen mit Schizophrenie und gesunde ProbandInnen in ihrer Reaktion auf monetäre und soziale Belohnungsreize im MID- und SID-Paradigma, gemessen über Reaktionszeit (RT) und Trefferquote (TQ)?

Nullhypothese 1a (H_0): Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionszeiten (RT) auf belohnungsassoziierte Hinweisreize zwischen PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen in den Paradigmen MID und SID.

Alternativhypothese 1a (H_1): Es bestehen signifikante Unterschiede in den Reaktionszeiten (RT) zwischen PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen in den Paradigmen MID und SID.

Nullhypothese 1b (H_0): Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in den Trefferquoten (TQ) zwischen PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen.

Alternativhypothese 1b (H_1): Es bestehen signifikante Unterschiede in den Trefferquoten (TQ) zwischen PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen.

Nullhypothese 2a (H_0): Die Anpassung der Reaktionszeit (RT) an verschiedene Stufen des antizipierten Belohnungswertes unterscheidet sich nicht signifikant zwischen PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen.

Alternativhypothese 2a (H_1): Die Anpassung der Reaktionszeit (RT) an verschiedene Stufen des antizipierten Belohnungswertes unterscheidet sich signifikant zwischen den Gruppen.

Nullhypothese 2b (H_0): Die Anpassung der Trefferquote (TQ) an verschiedene Stufen des antizipierten Belohnungswertes unterscheidet sich nicht signifikant zwischen PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen.

Alternativhypothese 2b (H_1): Die Anpassung der Trefferquote (TQ) an verschiedene Stufen des antizipierten Belohnungswertes unterscheidet sich signifikant zwischen den Gruppen.

Fragestellung II: Geschlechtsunterschiede bei PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen

Unterscheiden sich Männer und Frauen innerhalb der Gruppen der PatientInnen mit Schizophrenie bzw. gesunder ProbandInnen in ihrer Reaktion auf monetäre und soziale Belohnungsreize im MID- und SID-Paradigma, gemessen über Reaktionszeit (RT) und Trefferquote (TQ)?

Es folgt die Aufstellung der Hypothesen für die PatientInnen mit Schizophrenie:

Nullhypothese 3a (H_0): Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) zwischen männlichen und weiblichen PatientInnen mit Schizophrenie in den Paradigmen MID und SID.

Alternativhypothese 3a (H_1): Männliche und weibliche PatientInnen mit Schizophrenie unterscheiden sich signifikant hinsichtlich Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) in den Paradigmen MID und SID. Dabei wird eine bessere Leistung bei weiblichen PatientInnen erwartet.

Nullhypothese 3b (H_0): Die Anpassung der Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) an verschiedene Belohnungswert-Stufen unterscheidet sich nicht signifikant zwischen männlichen und weiblichen PatientInnen mit Schizophrenie.

Alternativhypothese 3b (H_1): Männliche PatientInnen mit Schizophrenie zeigen im Vergleich zu weiblichen PatientInnen eine geringere Anpassung der Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) an verschiedene Belohnungswert-Stufen.

Es folgt die Hypothesenaufstellung für die gesunden ProbandInnen:

Nullhypothese 4a (H_0): Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) zwischen männlichen und weiblichen gesunden ProbandInnen in den Paradigmen MID und SID.

Alternativhypothese 4a (H_1): Gesunde männliche und weibliche ProbandInnen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ). Es wird eine höhere Sensitivität auf Belohnungsreize bei Männern erwartet.

Nullhypothese 4b (H_0): Die Anpassung von Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) an verschiedene Belohnungswert-Stufen unterscheidet sich nicht signifikant zwischen gesunden Männern und Frauen.

Alternativhypothese 4b (H_1): Gesunde Frauen zeigen im Vergleich zu gesunden Männern eine geringere Anpassung der Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) an die Belohnungswert-Stufen.

Die Gliederung der Fragestellungen I und II ist im nachstehenden Schaubild dargestellt.

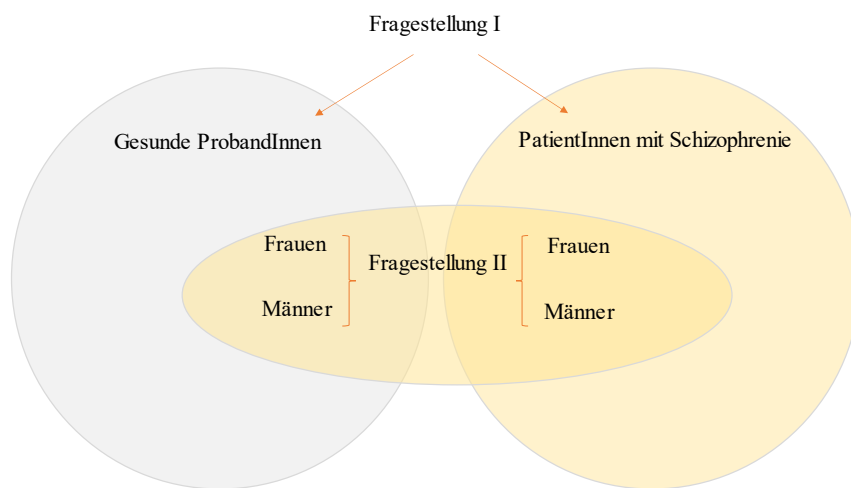


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Fragestellungen (eigene Darstellung). Fragestellung I: Vergleich zwischen PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen. Fragestellung II: Vergleich der Geschlechter innerhalb beider Gruppen (PatientInnen und gesunde ProbandInnen). Abkürzungen: SZ = Schizophrenie, m = männlich, w = weiblich.

3. Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wird eine Querschnittsstudie durchgeführt, die sich mit Unterschieden in den Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) bei PatientInnen mit Schizophrenie und bei gesunden ProbandInnen auf die Darbietung spezifischer belohnungsanzeigender Reize befasst. Es erfolgt die Präsentation eines monetären und eines sozialen Anreizes durch zwei Incentive Delay Tasks. Der Monetary Incentive Delay Task (MID, Monetäre Anreiz-Verzögerungsaufgabe) dient der Untersuchung des Belohnungssystems durch Präsentation von Bildern, die den TeilnehmerInnen einen positiven Anreiz im Sinne einer Belohnung durch eine Geldsumme, darbieten. Während der Präsentation dieser positiv bewerteten Bilder verschieden hoher Geldsummen, werden die Reaktionszeiten und die Trefferquoten gemessen und mit der Darbietung neutraler Stimuli verglichen (Knutson et al., 2000a). Der Social Incentive Delay Task (SID, Soziale Anreiz-Verzögerungsaufgabe) beinhaltet statt der Geldsumme, lachende Gesichter. Äquivalent zum MID werden während der Darbietung positiv bewerteten Bilder in Form von verschieden intensiv lachenden Gesichtern die Reaktionszeiten und die Trefferquoten gemessen und mit der Reaktion auf neutraler Stimuli verglichen (Spreckelmeyer et al., 2009a).

Bei beiden Paradigmen bestand die Aufgabe darin, nach einem Hinweisreiz innerhalb eines eng begrenzten Zeitfensters auf einen Zielreiz zu reagieren. Die Belohnung (monetär oder sozial) erfolgte nur bei erfolgreicher und schneller Reaktion. Die abhängigen Variablen waren die Reaktionszeit (RT) und die Trefferquote (TQ). Die RT wurde in Millisekunden gemessen und erfasst die Zeitspanne zwischen dem Auftreten des Zielreizes und dem Tastendruck. Eine kürzere RT wurde als Hinweis auf erhöhte Motivation und Anreizverarbeitung interpretiert. Bei der TQ wurde die Anzahl korrekt beantworteter Zielreize (d. h. erfolgreiche Reaktion innerhalb des Belohnungszeitfensters) erfasst, und dargestellt als prozentualer Anteil an allen Zielreizdurchgängen pro Bedingung. Eine höhere TQ galt als zusätzlicher Indikator für motiviertes Verhalten. Die unabhängigen Variablen (UV) umfassten den Paradigmentyp (MID vs. SID) und die Belohnungsstufe (vier Stufen: keine, niedrig, mittel, hoch). Quasi-unabhängige Variablen (Quasi-UV) waren die Gruppe (PatientInnen mit Schizophrenie vs. gesunde ProbandInnen) und das Geschlecht (männlich vs. weiblich). Als Kontrollvariablen wurden insbesondere bei der PatientInnengruppe relevante Faktoren berücksichtigt, so das Chlorpromazinäquivalente (CPZ) zur standardisierten Quantifizierung antipsychotischer Medikation, das Alter und der Intelligenzquotient, erfasst mit dem MWT-B. Die Psychopathologie wurde mit der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) erfasst,

einem in der Schizophrenieforschung weit verbreiteten Instrument zur Symptomerhebung, das in der vorliegenden Arbeit ausschließlich der Charakterisierung der Stichprobe diente und nicht als Kontrollvariable in die Analysen einging. Das Feedback (Belohnungsergebnis) hing davon ab, wie gut die Teilnehmer innerhalb eines individuell angepassten Zeitfensters einen Knopf drückten, wenn das Zielsymbol (weißes Quadrat) auf dem Bildschirm erschien. Das Zeitfenster für die Reaktion (Zieldauer) wurde an die individuelle Reaktionsgeschwindigkeit angepasst, die vor dem Experiment anhand einer einzelnen Reaktionszeitaufgabe ermittelt worden war. Die mittleren Reaktionszeiten wurden als Durchschnitt der Mediane der Antworten jedes einzelnen Probanden berechnet. Die mittleren Trefferquoten ergaben sich aus der Anzahl der richtigen Versuche (Reaktionen innerhalb der Zeitvorgabe) jedes Probanden. Die in der vorliegenden Arbeit analysierten Daten stammen aus dem Forschungsprojekt „Cognitive Remediation bei an Schizophrenie erkrankten Personen: kurz- und längerfristige Effekte eines computergestützten Trainingsprogramms auf kognitive Performance, ihre zerebralen Korrelate und den klinischen Verlauf“, das im Folgenden mit CoReMe abgekürzt wird. Das Projekt wurde von Dr. B. Hanewald, Dr. J. R. Iffland, Prof. Dr. G. Sammer und Prof. Dr. B. Gallhofer durchgeführt und durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt. Aufbauend auf der Erhebung der gewonnenen Verhaltensdaten (RT, TQ) wurde im Rahmen der weiterführenden Studie die Durchführung funktioneller MRT-Untersuchungen (fMRT) bei einer Teilstichprobe durchgeführt. Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich jener Daten aus dem CoReMe-Projekt berücksichtigt, die für die spezifischen Fragestellungen von Relevanz sind. Der Erhebungszeitraum erstreckte sich von Mai 2010 bis März 2015. Als Aufwandsentschädigung erhielten die PatientInnen 25 € pro Messzeitpunkt, gesunde ProbandInnen 50 €. Die im Rahmen des Forschungsprojekts CoReMe erhobenen Daten wurden in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten verarbeitet und öffentlich präsentiert. Die Verfasserin der vorliegenden Arbeit ist Mitautorin eines peer-reviewten Fachartikels, war an der Erstellung von zwei wissenschaftlichen Postern beteiligt und hielt zudem einen Vortrag auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). Die Studie wurde gemäß der aktuellen Deklaration von Helsinki (Shephard, 1976) durchgeführt und zuvor der unabhängigen Ethikkommission der Universität Gießen zur Beratung vorgelegt und unter dem Aktenzeichen 194/09 genehmigt. Jede Person nahm freiwillig an der Studie teil und hatte nach im Vorfeld erfolgter mündlicher und schriftlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie abgegeben.

3.1 Studienkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Untersuchung der Fragestellungen wurden 54 an Schizophrenie erkrankte PatientInnen sowie 54 gesunde ProbandInnen eingeschlossen, die einen MID sowie einen SID durchführten. Vor jeder Untersuchung wurden demographische Daten und psychopathologische Maße erfasst.

3.1.1 Referenzgruppe der gesunden ProbandInnen

Es wurden Daten von 54 gesunden ProbandInnen in die Studie einbezogen. Die TeilnehmerInnen wurden über Mailinglisten, Social Media, Zeitungsanzeigen und Anzeigen in Geschäften rekrutiert. Die freiwilligen, gesunden ProbandInnen wurden vor der Teilnahme an der Studie über die Ziele der Untersuchung aufgeklärt und erteilten eine schriftliche Einwilligung. Eingeschlossen wurden gesunde, freiwillige ProbandInnen im Alter von 18 bis 65 Jahren. Freiwillige, gesunde ProbandInnen wurden nicht in die Studie aufgenommen, wenn sie sich in den letzten sechs Monaten vor der Teilnahme an der Studie einer psychiatrischen oder psychotherapeutischen Behandlung unterzogen hatten oder während ihres bisherigen Lebens bereits wegen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis in Behandlung waren. Weiterhin wurden gesunde TeilnehmerInnen von der Studie ausgeschlossen, wenn eine psychiatrische Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis bei Verwandten 1. Grades diagnostiziert wurde oder wenn schwere internistische Erkrankungen, wie Herz- und Gefäßerkrankungen, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder Leberzirrhose vorlagen. Außerdem wurden TeilnehmerInnen nicht in die Studie aufgenommen, wenn Kontraindikationen für eine fMRT-Untersuchung vorlagen. Die Teilnahmebedingungen sind in Tabelle 1) aufgeführt.

Tabelle 1) Ein- und Ausschlusskriterien in der Gruppe der gesunden ProbandInnen

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Freiwilligkeit der Studienteilnahme	Aktuelle psychiatrische Erkrankungen
Gesunde psychische Konstitution	Psychiatrische oder psychotherapeutische Behandlung bis sechs Monate vor Studienbeginn
Alter zwischen 18 und 65 Jahren	Psychiatrische Erkrankung bei Verwandten ersten Grades
	Ausschlusskriterien für MRT-Untersuchung
	Schwere oder chronische internistische Erkrankungen

3.1.2 Kollektiv der PatientInnen mit Schizophrenie

Es wurden Daten von 54 PatientInnen des Schizophreniespektrums in die Studie einbezogen. Die PatientInnen mit Schizophrenie wurden jeweils während ihrer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen untersucht. Den PatientInnen wurde zugesichert, dass sowohl die Teilnahme an der Studie als auch die Ablehnung der Teilnahme keine negativen Auswirkungen auf die Behandlung hat.

• Einschlusskriterien

Es wurden PatientInnen mit Schizophrenie im Alter zwischen 18 und 65 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose einer Schizophrenie erfolgte nach DSM-IV-TR und umfasste Erkrankungen aus dem Spektrum der Schizophrenie die nach DSM-IV-TR in einen desorganisierten (295.1), paranoiden (295.3) und undifferenzierten (295.9) Typus klassifiziert sind. Es durfte kein aktueller Konsum illegaler Drogen vorliegen. In einem Jahr vor der Aufnahme in die Studie durfte ebenfalls kein Konsum illegaler Drogen bestanden haben. Bei den StudienteilnehmerInnen durfte ebenfalls keine Alkoholabhängigkeit vorliegen. Die Vergabe der Diagnosen basierte auf einem strukturierten, klinischen Interview anhand der DMS-IV-Achse I Störungen (Wittchen, Zaudig & Fydrich, 1997).

- **Ausschlusskriterien**

Die PatientInnen wurden nicht in die Studien aufgenommen, wenn sie eine mentale Retardierung (IQ < 70) aufwiesen. Der IQ wurde über MWT-B geschätzt (Lehrl, Triebig & Fischer, 1995).

PatientInnen mit akuten Symptomen oder bestehender richterlicher Anordnung einer Unterbringung sowie akuter Selbst- oder Fremdgefährdung wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Auch eine nicht hinreichende Möglichkeit der Verständigung in deutscher Sprache führt zum Studienausschluss. Ergaben sich bei den PatientInnen Anhaltspunkte dafür, dass organische, pharmazeutische oder medikamenteninduzierte Ursachen- oder Einflussfaktoren bestanden oder die PatientInnen unter schweren neurologischen Erkrankungen leiden, erfolgte keine Aufnahme in das Studienkollektiv. Die Teilnahmebedingungen sind zusammenfassend in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2) Ein- und Ausschlusskriterien in der Gruppe der PatientInnen mit Schizophrenie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter 18 bis 65 Jahre	Intelligenzminderung IQ<70 erfasst mit dem MWT-B
Diagnose einer Schizophrenie nach DSM-IV-TR	Psychotische Störung aufgrund einer hirnorganischen Dysfunktion
Organisierter Typ (295.1)	medikamenteninduzierte Dysfunktion
Paranoider Typ (295.3)	drogeninduzierte Dysfunktion
Undifferenzierter Typ (295.9)	kein aktueller Konsum illegaler Drogen
Keine Alkoholabhängigkeit	Ausschlusskriterien für MRT-Untersuchung
	Schwere oder chronische, internistische Erkrankung
	Neurologischen Systemerkrankungen
	Bestehende richterliche Unterbringung
	Akute Eigen- oder Fremdgefährdung

3.1.3 Gruppierung der eingenommenen antipsychotischen Medikation der Gruppe der PatientInnen und Bestimmung des Chlorpromazinäquivalents (CPZ)

Zur Vergleichbarkeit der verschiedenen Antipsychotika erfolgte die Einteilung der eingenommenen antipsychotischen Medikation in Antipsychotika der ersten sowie der zweiten Generation und die Berücksichtigung einer Mono- oder Kombinationstherapie. Es wurde der Anteil typischer und atypischer Antipsychotika sowie die maximalen Tagesdosen und die Entlassungsmedikation erfasst. Die Umrechnung der Dosierungen in Chlorpromazinäquivalente erfolgte zusätzlich, da es sich im wissenschaftlichen Kontext um eine etablierte Methode zur Abbildung antipsychotischer Wirksamkeiten handelt. Für Antipsychotika der zweiten Generation besteht jedoch aufgrund heterogener Rezeptorbindungsprofile eine eingeschränkte Aussagekraft. Zur Erläuterung der Verwendung von Chlorpromazinäquivalenten gilt, dass die Grundlage für die Umrechnung eine von Haase entwickelte Tabelle bildet, in der sich die Umrechnung auf Chlorpromazin mit der Potenz 1 bezieht (Haase, 1980). Die neuroleptische Potenz wird definiert als die Wirkstärke eines Antipsychotikums, gemessen an seiner Affinität zum extrapyramidalen System. Die neuroleptische Potenz ist anhand einer Schwellendosis bestimmt worden. Dafür hat Haase einen standardisierten Handschrifttest entwickelt. Die neuroleptische Schwellendosis hat er definiert, als die Dosis, die eine Hypokinese im Handschrifttest auslöst. Ab dem Auftreten dieser feinmotorischen Störung ist eine antipsychotische Wirkung des Neuroleptikums zu erwarten (Haase, 1980). So werden alle Antipsychotika mit der Ursprungssubstanz Chlorpromazin verglichen und als hoch-, mittel- und niederpotent eingestuft. Diese Einstufung gilt in erster Linie für Antipsychotika der ersten Generation. Für Antipsychotika der zweiten Generation bzw. für atypische Antipsychotika ist zu beachten, dass die antipsychotische Wirkung weitgehend unabhängig vom Auftreten von extrapyramidalen Störungen ist. Es erfolgt die Gruppierung der antipsychotischen Medikation in vier Gruppen.

Kategorien der antipsychotischen Medikation in der Gruppe der PatientInnen:

1. FGA (First Generation Antipsychotika):

Behandlung mit einem Antipsychotikum der ersten Generation.

2. SGA (Second Generation Antipsychotika):

Behandlung mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation.

3. FGA + SGA oder FGA + SGA + SGA:

Kombination eines Antipsychotikums der ersten Generation mit einem bzw. zwei Antipsychotika der zweiten Generation.

4. SGA + SGA:

Kombination aus zwei Antipsychotika der zweiten Generation.

3.2 Erfassung der Psychopathologie

Im Folgenden werden die verwendeten Tests, Fragebögen und psychologischen Skalen aufgeführt. Die neuropsychologische Untersuchung dauerte etwa 90 Minuten. Die überwiegende Anzahl der Instrumente wurden in der PatientInnen- und in der Kontrollgruppe gleichermaßen angewendet. Eine alleinige Anwendung bei PatientInnen fanden die *Positiv- und Negativ-Symptom Skala* (PANSS) zur Psychopathologie, *Clinical Global Impression* (CGI) und die *Global Assessment of Functioning* GAF (Kay et. al., 1987; National Institute of Mental Health, 1976; Moos, McCoy, & Moos, 2000).

3.2.1 Positiv- und Negativ-Symptom Skala (PANSS)

Die *Positiv- und Negativ-Symptome* (PANSS) Skala wird zur Fremdbeurteilung der Psychopathologie bei an Schizophrenie erkrankten PatientInnen benutzt (Kay et. al., 1987). Das klinisch strukturierte Interview umfasste 30 Punkte (Items) mit einer jeweiligen Skala von 1 bis 7 (1 = nicht vorhanden, 7 = extrem ausgeprägt). Auf der Skala für Positivsymptome wurden sieben Items zu den Bereichen Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Verfolgungsideen und Feindseligkeit abgefragt. Die Skala der Negativsymptome beinhaltet die sieben Items Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität und Apathie, Störungen des abstrakten Denkens, mangelnder Redefluss sowie stereotypes Denken. Die Skala der allgemeinen Psychopathologie beinhaltet die 16 Items Besorgtheit um die somatische Gesundheit, Depression, motorische Verlangsamung, nicht kooperatives Verhalten, bizarre Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsvermögen, Willensschwäche, Störung der Impulskontrolle, Selbstbezogenheit und aktiver sozialer Rückzug. In der Auswertung ergaben

sich eine Gesamtsumme, sowie eine Summe für Positivsymptome, Negativsymptome und allgemeine Psychopathologie.

3.2.2 Clinical Global Impression (CGI) Skala

Die *Clinical Global Impression (CGI)* Skala ist ein klinisches Instrument zur Beurteilung des Schweregrads einer psychiatrischen Erkrankung, welche den Schweregrad der Erkrankung allgemein, die Zustandsänderung und die therapeutische Wirksamkeit beinhaltet. Ausgewertet wurde das erste Item, das den Schweregrad der Erkrankung darstellt (National Institute of Mental Health, 1976).

3.2.3 Global Assessment of Functioning (GAF) Skala

Die *Global Assessment of Functioning (GAF)* Skala ist ein klinisches Instrument zur Beurteilung des allgemeinen Funktionsniveaus der untersuchten Personen. Es wurden die psychischen, sozialen und beruflichen Funktionen beurteilt. Die GAF-Skala unterlag einer Einteilung in zehn Funktionsniveaus. Bei der Beurteilung wurde ein einzelner Wert festgelegt, der am das aktuelle Funktionsniveau am besten widerspiegelte. Die Abstufungen erfolgten in 10er-Schritten von 1 bis 100 %. In jeder der zehn Niveauabstufungen wurden der Schweregrad der Symptome und die psychosoziale Funktionsfähigkeit kategorisiert. Lagen der Schweregrad der Symptome und die Funktionsfähigkeit in verschiedenen Kategorien, wurde das schlechtere Niveau gewählt (Moos, McCoy, & Moos, 2000).

3.2.4 Abschätzung des Intelligenzniveaus mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

Mittels des *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests* (MWT-B) erfolgte die Abschätzung des verbalen Intelligenzniveaus der untersuchten Personen, das in normierte IQ-Werte umgerechnet werden kann (Lehrl, Triebig & Fischer, 1995). Der MWT-B bestand aus insgesamt 37 Items mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad, bei dem die Testperson in jeder Zeile herausfinden sollte, ob die präsentierten Wörter existierten oder ob es sich um eine fiktive Neukonstruktion handelte. Dieses Wort sollten von der Testperson durchgestrichen werden. Der Test wurde

durchgeführt, um Hinweise für die prämorbid Intelligenz zu erhalten. Für die Testung prämobider Fähigkeiten stellte die Bewertung des Vokabulars ein valides Instrument dar. Der MWT galt als Test, der unempfindlich auf eine Dysfunktion des Gehirns, zum Beispiel im Vergleich zur WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale), reagierte. Vorteile des MWT waren sein einfacher Aufbau und seine kurze Dauer von etwa fünf Minuten. Die Ergebnisse korrelierten gut mit dem globalen IQ bei gesunden Erwachsenen (Median von $r = 0,72$ in 22 Proben) (Lehrl, Triebig & Fischer, 1995).

3.3 Anwendung der Belohnungsparadigmen/Incentive Delay Tasks, Monetary Incentive Delay (MID) Tasks und Social Incentive Delay (SID) Tasks

Das Belohnungsparadigma bestand aus zwei Aufgabentypen: einer klassischen Variante des Monetary Incentive Delay (MID) Task sowie einer Adaption des MID mit sozialen Reizen, dem Social Incentive Delay (SID) Task (Knutson et al. 2000; Spreckelmeyer et al. 2009). Mit dem SID sollte erfasst werden, inwieweit PatientInnen mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden ProbandInnen danach streben, positives soziales Feedback zu erhalten, während mit dem MID untersucht werden sollte, inwieweit das Belohnungssystem durch die Antizipation monetärer Reize stimuliert wurde. MID und SID bestehen aus jeweils 88 Versuchen, was einer Gesamtmenge von 176 Durchgängen pro Aufgabentyp entsprach. In allen Versuchen hängt der potenzielle Gewinn von der Fähigkeit der Teilnehmer ab, in einer bestimmten Zeit einen Knopf zu drücken, sobald ein Hinweisreiz (weißes Quadrat) auf dem Bildschirm erschien. Die individuellen durchschnittlichen Reaktionszeiten wurden vor der Durchführung der Aufgabe mithilfe einer einfachen Reaktionszeitaufgabe ermittelt. Die Schwierigkeit der Aufgaben war für eine Trefferquote von ca. 66 % für alle TeilnehmerInnen durch Einstellen des Zielmittelwerts auf die individuellen Reaktionszeiten standardisiert. Während des Hauptexperiments signalisierten die Hinweisreize entweder potenzielle Belohnung (Anzahl pro Aufgabe $\frac{1}{4}$ von 66; bezeichnet durch Kreise) oder kein Ergebnis (Anzahl pro Aufgabe $\frac{1}{4}$ von 22; mit Dreieck bezeichnet, denn $4 \times 22 = 88$ Versuche je Paradigma). Der Grad der möglichen Belohnung wurde auf drei Ebenen variiert, wie die Anzahl der horizontalen Linien in einem Hinweisreiz andeutet. Die drei Ebenen der monetären Belohnung sind 0,20 Euro (Anzahl $\frac{1}{4}$ von 22, Kreis mit einer horizontalen Linie, denn $4 \times 22 = 88$ Versuche je Paradigma), 1,00 Euro ($n = 22$, Kreis mit zwei horizontalen Linien) und 3,00 Euro ($n = 22$, Kreis mit drei horizontalen Linien). Die Belohnung erfolgte, indem das Bild einer Brieftasche, die entweder die jeweilige

Menge an Geld in Münzen enthält oder im Fall von keinem Gewinn leer ist, erschien (Abb. 10). Die Teilnehmer werden ermutigt so schnell wie möglich auf alle Hinweisreiztypen zu reagieren. Für die drei Ebenen der sozialen Belohnung (gleich gekennzeichnete Hinweisreize durch eine, zwei oder drei horizontale Linien in einem Kreis, siehe oben) wurden drei Arten von glücklichen Gesichtsausdrücken mit zunehmender Intensität (glücklich geschlossener Mund, glücklich offener Mund, glücklich offener Mund überschwänglich) verwendet. Es wurden jeweils verschiedene Gesichter beider Geschlechter gezeigt (siehe Abb.10).

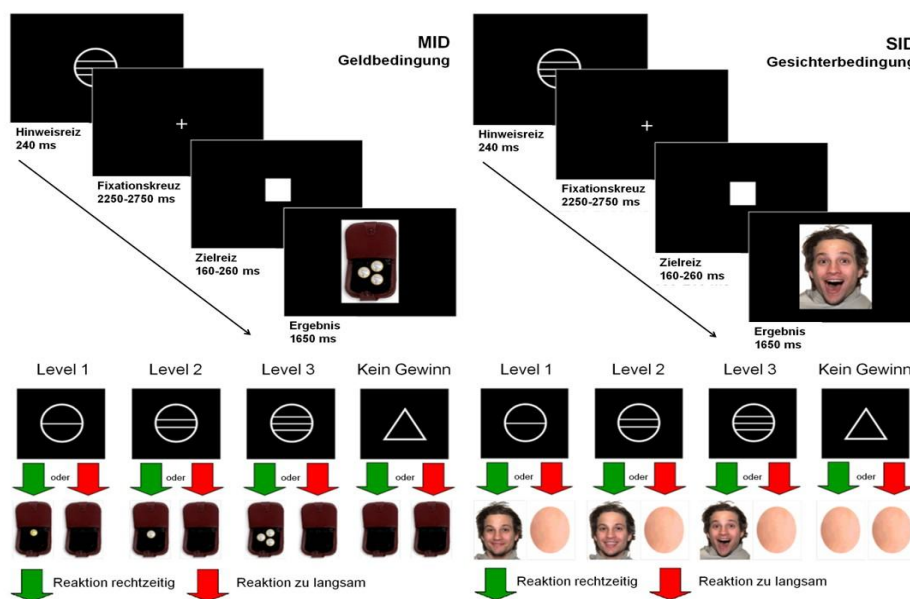


Abbildung 10: Schematischer Ablauf des MID-/SID-Paradigma (Darstellung aus dem Forschungsprojekt CoReMe). Darstellung der Belohnungsparadigmen MID (links) und SID (rechts) mit den jeweiligen Hinweisreizen (z. B. Geldbetrag, lachendes Gesicht). Abkürzungen: MID = Monetary Incentive Delay, SID = Social Incentive Delay.

Für den Pool von Gesichtsreizen wurden 66 Fotografien, welche drei verschiedene Ausdrücke von 22 verschiedenen Personen (11 weiblich, 11 männlich) zeigen, benutzt. Diese wurden aus einer standardisierten Datenbank gefüllt mit farbigen Fotografien von professionellen Schauspielern, die verschiedene Emotionen ausdrücken, entnommen [NimStim Set of Facial Expression, verfügbar unter <http://www.macbrain.org>; (Tottenham et al, 2009)]. Um „Kein Ergebnis“-Stimuli zu generieren, wurden 22 Porträts graphisch angepasst (dismorphed mit Adobe PhotoDeluxe Home Edition 3.0, Adobe Systems Incorporated). Dabei wurden alle Gesichtszüge beseitigt, wobei die Bildgröße und Leuchtdichte stabil blieb.

3.4 Datenerfassung und Versuchsdurchführung

Die Datenerfassung erfolgte an einem Präsentationscomputer über eine mausähnliche Tastatur mit zwei Drucktasten. Die TeilnehmerInnen konnten entweder mit der rechten oder mit der linken Hand eine Taste drücken. Die Reaktionszeit wurde als die Zeit vom Erscheinen des Pfeils bis zum Tastendruck definiert. In beiden Aufgaben begann jeder Prozess mit der Präsentation eines der vier Signale für 240 msec, gefolgt von einem Fadenkreuz für eine variable Zeitlänge (zwischen 2250 und 2750 msec) und dem Ziel (individuell eingestellte Präsentationszeit zwischen 160 und 260 msec). Feedback, das die TeilnehmerInnen über das Ergebnis des letzten Versuchs informierte, wurde für 1650 msec ab 300 msec nach Beginn des Zielreizes präsentiert. Die jeweils 88 Trials wurden pseudozufällig innerhalb von zwei MID- und zwei SID-Sitzungen mit je 44 Trials mit Inter-Trial-Intervallen zwischen 2500 und 5000 msec präsentiert. Die MID- und SID-Sitzungen wurden abwechselnd präsentiert, wobei die Reihenfolge der Aufgaben auf alle TeilnehmerInnen verteilt wird. Zu Beginn jeder Sitzung wurden die TeilnehmerInnen darüber informiert, welche Aufgabe (MID oder SID) als Nächstes bearbeitet wird.

3.5 Auswertung und Analyse der erfassten Daten

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS, Version 22 (IBM Corp. 2013) und R, Version 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing). Demographische Daten wurden mittels Chi-Quadrat (χ^2) oder Varianzanalyse (ANOVA, kontinuierliche Daten) analysiert. Es wurden die durchschnittlichen mittleren Reaktionszeiten um die Mediane der Antworten auf jeden Stimulus berechnet. Die durchschnittliche Trefferquote ergab sich jeweils aus der Anzahl der korrekten Antworten (Antwort in Zeit). Die Reaktionszeiten und Trefferquoten wurden auf der Grundlage einer 2-x-2-x-4-Varianzanalyse (ANOVA) analysiert. Der Zwischensubjektfaktor war die Gruppe (PatientInnen/ProbandInnen) und Innersubjektfaktoren stellen die Faktoren „Belohnungstyp“ und „Belohnungsstufe“ dar. Es wurden F-Wert- und Greenhouse-Geisser-korrigierte Werte verwendet und mit eta-Korrelationskoeffizienten (η^2) quadriert, um Größenverhältnisse darzustellen. Im Fall einer statistischen Signifikanz von Hauptfaktoren wurde eine Post-hoc-Analyse zwischen den Belohnungsebenen jeder Gruppe durchgeführt. Darüber hinaus wurde für jede Gruppe überprüft, ob die Trefferquotenzunahme und die Reaktionszeitenverkürzung mit zunehmender Belohnungsstufe stattfanden, Stufe 0: „keine Belohnung“*(-3) + Stufe 1: niedrige Belohnung*(-1) + Stufe 2: `mittlere Belohnung`*(+1)

+`Stufe 3: hohe Belohnung*(+3“). Es wurden die Gruppenunterschiede der „Matching“-Kriterien (Alter, Geschlecht) sowie die Verhaltensdaten (Gesamtgewinn, Reaktionszeiten MID und SID) mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung ermittelt. Es bestand ein dreifaktorielles Design mit den Gruppenfaktoren „PatientInnen mit Schizophrenie“ und „gesunde ProbandInnen“ sowie „Geschlecht“. Es wurde nach einer Kolmogorov-Smirnov-Testung von einer Normalverteilung ausgegangen und Mittelwerte bestimmt. Der Gruppenvergleich wurde mit einem t-Test für unverbundene Stichproben berechnet. Für alle statistischen Tests wird ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse: Darstellung des Studienkollektivs

4.1.1 Ergebnisse der Erhebung der Stichprobe

Die initiale Stichprobe der gesunden ProbandInnen bestand aus 56 TeilnehmerInnen (m/w = 34/22). Zwei ProbandInnen wurden wegen unvollständiger Datensätze ausgeschlossen, was zu einer Teilnehmerzahl von 54 TeilnehmerInnen führte (n = 54). In die Gruppe der gesunden ProbandInnen wurden 33 gesunde Männer und 21 gesunde Frauen eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter in der Gruppe der gesunden ProbandInnen betrug 34 Jahre. Es handelte sich um eine gematchte Stichprobe. Die initiale Stichprobe der Gruppe der PatientInnen bestand aus 58 TeilnehmerInnen (m/w = 36/22) mit der psychiatrischen Diagnose innerhalb des Schizophreniespektrums. Vier PatientInnen wurden wegen unvollständiger Datensätze ausgeschlossen, was zu einer Zahl von 54 (n = 54) TeilnehmerInnen führte. In die Gruppe der PatientInnen mit Schizophrenie wurden 33 chronisch erkrankte Männer und 21 chronisch erkrankte Frauen im durchschnittlichen Alter von 35 Jahren eingeschlossen. Der Gruppenvergleich zeigte eine homogene Verteilung des Merkmals Geschlecht zwischen beiden Gruppen. Die mittlere Erkrankungsdauer in der Gruppe der PatientInnen mit Schizophrenie betrug 11,61 Jahre.

Tabelle 3: Ergebnisse der Erhebung demographischer Merkmale und Gruppenvergleich für die Gruppe der gesunden ProbandInnen und die PatientInnen mit Schizophrenie: In beiden Gruppen wurden 33 Männer und 21 Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 35,05 Jahren bei den PatientInnen und 34,40 Jahren bei den gesunden ProbandInnen untersucht. Die 54 PatientInnen wiesen eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 11,61 Jahren auf.

	PatientInnen (n = 54)	ProbandInnen (n = 54)	Gruppenvergleich
Geschlecht (m/w)	33 / 21	33 / 21	$\chi^2(1, N = 108) = 0.00$, p = 1.000
Alter (Jahre)	35,05 (SD = 9,8)	34,40 (SD = 11,3)	F(1, 106) = 0.12, p = .728
Krankheitsdauer (Jahre)	11,61 (SD = 8,33)	—	—

4.1.2 Ergebnisse der Erfassung der Psychopathologie bei den PatientInnen mit Schizophrenie

Die Erhebung der Psychopathologie erfolgte durch fünf geschulte ÄrztInnen und PsychologInnen mittels strukturierter Interviews. Die Interrater-Reliabilität wurde auf Grundlage von Interviews und Lehrvideos mit dem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) berechnet ($ICC(3,k) = .92$; 95 %-KI: [.87; .96]). Die Auswertung umfasste die folgenden Skalen:

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale): Gesamtscore, Positiv- und Negativskalen sowie allgemeine Psychopathologie,

GAF (Global Assessment of Functioning),

CGI (Clinical Global Impression – Severity).

Die deskriptiven Kennwerte (Mittelwert/Standardabweichung, Range, Theoretischer Bereich) der erhobenen Skalen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Deskriptive Kennwerte psychopathologischer Skalen. In der Übersicht der Psychopathologie wurden die Ausprägung von Krankheitssymptomen (PANSS), die durchschnittliche, soziale Funktion (GAF) und der Schweregrad der Erkrankung (CGI) zusammengefasst dargestellt.

Skala	M (SD)	Range Minimum/Maximum		Theoretischer Bereich
PANSS – Gesamtwert	62,4 (13,0)	34	95	30–210
PANSS – Positivsymptomatik	12,8 (4,5)	7	24	7–49
PANSS – Negativsymptomatik	18,1 (5,4)	7	33	7–49
PANSS – Allgemeine Psychopathologie	31,5 (6,5)	19	46	16–112
GAF – Funktionseinschätzung	54,6 (–)	29	85	0–100
CGI – Schweregrad (CGI-S)	4,3 (–)	3	6	1–7

4.1.3 Ergebnisse der Erfassung der Medikation bei den PatientInnen mit Schizophrenie

Die Ergebnisse der Erhebung der Verteilung der eingenommenen antipsychotischen Medikation unterteilte in Antipsychotika der ersten (FGA) und der zweiten Generation (SGA) ergab die in Tabelle 5 dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 5: Übersicht der antipsychotischen Medikation zusammengefasst in Gruppen. Das durchschnittliche Chlorpromazinäquivalent der 54 PatientInnen betrug 662,3 mg. Chlorpromazinäquivalent (CPZ); Antipsychotika der ersten Generation (FGA); Antipsychotika der zweiten Generation (SGA); n = Anzahl der PatientInnen;

Das durchschnittliche Chlorpromazinäquivalent in der untersuchten Stichprobe der PatientInnen mit Schizophrenie betrug 662,3 mg (+/- 425,9 mg). Die Standardabweichung von 425,9 mg zeigte die Streubreite um den errechneten Mittelwert. Insgesamt 28 PatientInnen wurden ausschließlich mit Antipsychotika der zweiten Generation in Mono- oder Kombinationstherapie behandelt (SGA). 15 PatientInnen erhielten eine Kombination aus Antipsychotika der ersten (FGA) und der zweiten Generation. Ein Patient erhielt keine antipsychotische Medikation.

4.2 Ergebnisse von Fragestellung I: Gruppenvergleich zwischen den PatientInnen mit Schizophrenie und den gesunden ProbandInnen

Es wurde eine dreifaktorielle ANOVA durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde folgendermaßen definiert: Wert $p < 0,05^*$ signifikant, $p < 0,01^{**}$ sehr signifikant, $p < 0,001^{***}$, hoch signifikant.

Fragestellung I diente der Untersuchung von Unterschieden in den Reaktionszeiten und Trefferquoten bei PatientInnen mit Schizophrenie und bei gesunden ProbandInnen im MID und SID. Dazu erfolgte die Bildung von Zwischensubjektfaktoren zum Gruppenvergleich und Innersubjektfaktoren, um die Variable MID und SID in einer Gruppe zu prüfen.

4.2.1 Belohnungsantizipation Gruppenvergleich Zwischensubjektfaktoren

a) Prüfung von Null- und Alternativhypothese H_0-1a / H_1-1a
Zwischensubjektfaktoren Reaktionszeiten:

Die ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Gruppe.

$$\{F(1, 106, 0) = 19,0; p < 0,001^{***} \eta^2 = 0,15\}$$

Die Auswertung der Zwischensubjektfaktoren ergab einen signifikanten Haupteffekt der Reaktionszeiten.

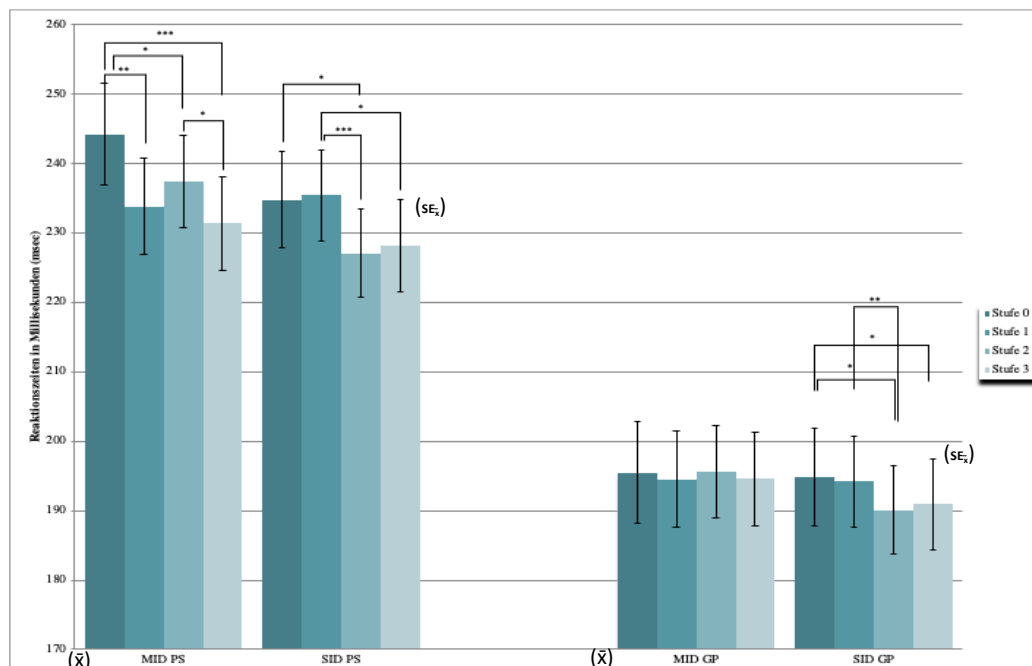


Abbildung 11. Darstellung der Reaktionszeiten: Reaktionszeiten der Patientinnen mit Schizophrenie (PS) im MID (MID PS) und SID (SID PS) im Vergleich zu den Reaktionszeiten gesunder Probandinnen (GP) im MID (MID GP) und SID (SID GP). Links sind die Daten der Patient*innen mit Schizophrenie, rechts die der gesunden Kontrollgruppe dargestellt. Die Reaktionszeiten sind jeweils aufgeschlüsselt nach vier Belohnungsstufen: Stufe 0 = keine Belohnung, Stufe 1 = niedrige Belohnung, Stufe 2 = mittlere Belohnung, Stufe 3 = hohe Belohnung. Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts (SE). Signifikanzniveaus der paarweisen Vergleiche sind durch folgende Symbole gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

b) Prüfung Null- und Alternativhypothese H_0-1b / H_1-1b Zwischensubjektfaktoren
Trefferquoten

Die Auswertung der Zwischensubjektfaktoren ergab keinen signifikanten Haupteffekt der Trefferquoten.

$$\{F(1, 106, 0) = 1,68; p = 0,097 \eta^2 = 0,016\}$$

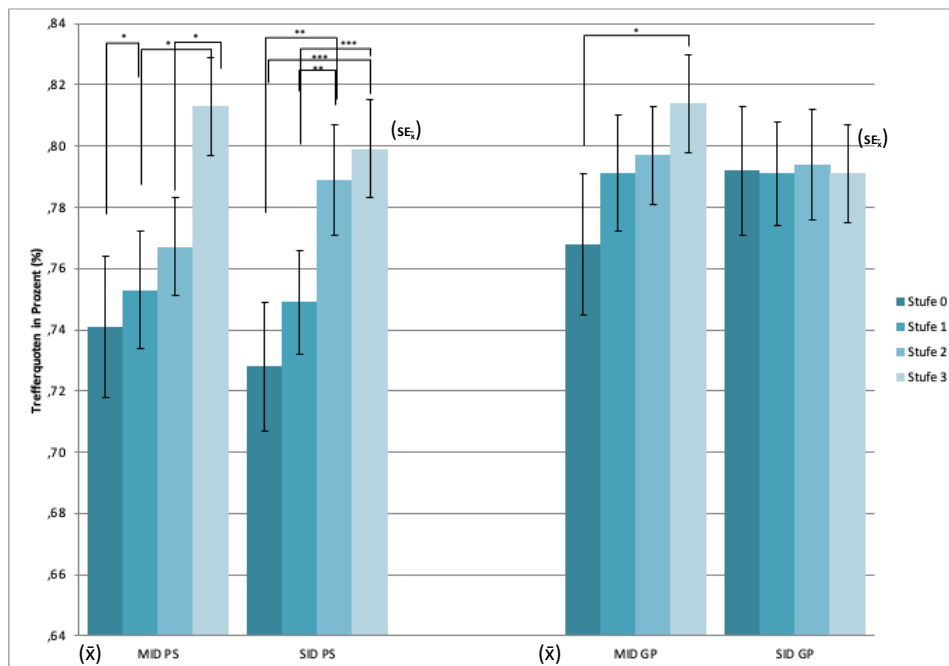


Abbildung 12. Darstellung der Trefferquoten. Trefferquoten der Patientinnen mit Schizophrenie (PS) im MID (MID PS) und SID (SID PS) im Vergleich zu den Trefferquoten gesunder Probandinnen (GP) im MID (MID GP) und SID (SID GP). Links sind die Daten der Patient*innen mit Schizophrenie, rechts die der gesunden Kontrollgruppe dargestellt. Die Trefferquoten sind jeweils aufgeschlüsselt nach vier Belohnungsstufen: Stufe 0 = keine Belohnung, Stufe 1 = niedrige Belohnung, Stufe 2 = mittlere Belohnung, Stufe 3 = hohe Belohnung. Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts (SE). Signifikanzniveaus der paarweisen Vergleiche sind durch folgende Symbole gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

In beiden Paradigmen (MID und SID) zeigten PatientInnen mit Schizophrenie längere Reaktionszeiten als gesunde ProbandInnen. Gesunde ProbandInnen reagierten schneller auf die dargebotenen belohnungsassoziierten Hinweisreize. Hinsichtlich der Trefferquoten ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Anzahl korrekt detektierter Zielreize war bei PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen vergleichbar. (siehe Abb.11/12).

Es folgte die Analyse von Innersubjekteffekten bei Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) für die Innersubjektfaktoren Belohnungstyp (MID/SID) und die Belohnungsstufe.

a) Prüfung von Null- und Alternativhypothese H_0-2a / H_1-2a Innersubjektfaktoren Reaktionszeiten

Für die Reaktionszeiten ergaben sich signifikante Haupteffekte für den Belohnungstyp

{ $F(1,0;106,0) = 15,5$; $p < 0,001$ *** $\eta^2 = 0,13$ }

und die Belohnungsstufe

{F (2,56;271,3) = 7,3; p < 0,001*** η^2 = 0,07}.

Für den Term Belohnungstyp x Belohnungsstufe stellte sich ein signifikanter Interaktionseffekt {F (2,78;294,70) = 4,55; p < 0,005** η^2 = 0,041} dar.

Es wurden keine Interaktionen beobachtet für den Term Belohnungstyp x Gruppe

{F (1,0;106,0) = 1,9; p = 0,171 η^2 = 0,018}

für den Term Belohnungsstufe x Gruppe

{F (2,56;271,34) = 2,47; p = 0,072 η^2 = 0,023},

und für den Term Belohnungstyp x Gruppe x Belohnungsstufe

{F (2,78;294,70) = 2,10; p = 0,105 η^2 = 0,019}.

b) Prüfung von Null- und Alternativhypothese H_0 -2b / H_1 -2b Innersubjektfaktoren Trefferquoten

Es fand sich ein signifikanter Haupteffekt für die Belohnungsstufe bei den Trefferquoten

{F (2,53;267,93) = 9,16; p < 0,001*** η^2 = 0,08}.

Keine Signifikanzen ergaben sich für den Belohnungstyp

{F (1,0;106,0) = 0,031; p < 0,860 η^2 = 0,000}.

Ebenso traten keine signifikanten Interaktionen auf für den Belohnungstyp x Gruppe

{F (1,0;106,0) = 0,026; p < 0,72 η^2 = 0,00},

die Belohnungsstufe x Gruppe

{F (2,53;267,93) = 2,78; p = 0,051 η^2 = 0,026},

den Term Belohnungstyp x Belohnungsstufe

{F (2,93;310,62) = 1,02; p = 0,381 η^2 = 0,010},

und den Term Belohnungstyp x Gruppe*Belohnungsstufe

{F (2,93;310,62) = 1,41; p = 0,332 η^2 = 0,011} auf.

Nach der Prüfung der statistischen Signifikanz von Hauptfaktoren bei Reaktionszeiten und Trefferquoten wurde eine Post-hoc-Analyse zwischen den Belohnungsebenen jeder Gruppe durchgeführt. Zur Analyse zwischen welchen Gruppen sich die Mittelwerte signifikant unterschieden, erfolgte der Mehrfachvergleichstest durch eine Post-Hoc Analyse für die Reaktionszeiten und die Trefferquoten. Im Anschluss daran erfolgte der Vergleich der

Mittelwerte der beiden Variablen in jeder Gruppe durch einen t-Test für verbundene Stichproben.

4.2.2. Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der PatientInnen mit Schizophrenie

Für die Reaktionszeiten im (MID) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.11):

PatientInnen mit Schizophrenie zeigten im MID signifikant kürzere Reaktionszeiten unter hoher Belohnung (Stufe 3) im Vergleich zu keiner Belohnung (Stufe 0),

$$t(df) = 4,4, p < .001 \quad p < 0,001^{***}$$

bei mittlerer Belohnung (Stufe 2) vs. keiner Belohnung (Stufe 0),

$$t(df) = 2,2, p < .05 \quad p < 0,05^*$$

bei niedriger Belohnung (Stufe 1) vs. keiner Belohnung (Stufe 0),

$$t(df) = 2,8, p < .01 \quad p < 0,01^{**}$$

und bei hoher Belohnung (Stufe 3) vs. mittlerer Belohnung (Stufe 2),

$$t(df) = 2,4, p < .05 \quad p < 0,05^*.$$

Für die Trefferquoten (MID) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.12):

Signifikant höhere Trefferquoten zeigten sich bei hoher Belohnung (Stufe 3) im Vergleich zu keiner Belohnung (Stufe 0),

$$t(df) = -3,3, p < .05 \quad p < 0,05^*$$

bei hoher Belohnung (Stufe 3) vs. niedriger Belohnung (Stufe 1),

$$t(df) = -3,0, p < .05 \quad p < 0,05^*$$

und bei hoher Belohnung (Stufe 3) vs. mittlerer Belohnung (Stufe 2),

$$t(df) = -2,7, p < .05 \quad p < 0,05^*.$$

Für die Reaktionszeiten im (SID) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.11):

PatientInnen mit Schizophrenie zeigten im SID signifikant kürzere Reaktionszeiten unter der mittleren Belohnung (Stufe 2) vs. keiner Belohnung (Stufe 0),

$$t(df) = 2,1, p < .05 \quad p < 0,05^*$$

bei mittlerer Belohnung (Stufe 2) vs. niedriger Belohnung (Stufe 1),

$$t(df) = 3,4, p < .001 \quad p < 0,01^{**}$$

und bei hoher Belohnung (Stufe 3) vs. niedriger Belohnung (Stufe 1),

$$t(df) = 2,4, p < .05 \quad p < 0,05^*.$$

Die Trefferquoten im (SID) zeigten folgende Resultate (siehe Abb.12):

Die PatientInnen zeigten signifikant höhere Trefferquoten bei mittlerer Belohnung (Stufe 2) vs. keiner Belohnung (Stufe 0),

$$t(df) = -2,8, p < .01 \quad p < 0,01^{**}$$

bei hoher Belohnung (Stufe 3) vs. keiner Belohnung (Stufe 0),

$$t(df) = -3,6, p = .001 \quad p = 0,001^{***}$$

bei mittlerer Belohnung (Stufe 2) vs. niedriger Belohnung (Stufe 1),

$$t(df) = -3,1, p < .01 \quad p < 0,05^{*}$$

bei hoher Belohnung (Stufe 3) vs. niedriger Belohnung (Stufe 1),

$$t(df) = -3,5, p = .001 \quad p = 0,001^{***}.$$

Die Post-hoc-Analyse ergab in der Gruppe der PatientInnen signifikante Unterschiede in Reaktionszeiten und Trefferquoten in Abhängigkeit von Belohnungstyp (MID, SID) und Belohnungsstufe (0–3). Die Unterschiede traten in beiden Paradigmen auf und betrafen jeweils mehrere Stufenvergleiche. Besonders im MID-Paradigma zeigten sich signifikante Effekte für verschiedene Belohnungsstufen.

4.2.3. Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der gesunden ProbandInnen

Für die Reaktionszeiten im (MID) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.11)

Im MID fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Belohnungsstufen.

Für die Trefferquoten (MID) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.12):

Signifikant höhere Trefferquoten hatten gesunde ProbandInnen bei hoher Belohnung (Stufe 3) im Vergleich zu keiner Belohnung (Stufe 1)

$$t(df) = -2,5, p < 0,05^{*}$$

Für die Reaktionszeiten im (SID) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.11):

Im SID-Paradigma waren bei den gesunden ProbandInnen signifikant kürzere Reaktionszeiten bei mittlerer Belohnung (Stufe 2) im Vergleich zu keiner Belohnung (Stufe 0),

$$t(3,2) = \text{Wert}, p < 0,05^{*}$$

bei hoher Belohnung (Stufe 3) im Vergleich zu keiner Belohnung (Stufe 0),

$t(2,3) = \text{Wert}, p < 0,05^*$

und bei niedriger Belohnung (Stufe 1) im Vergleich zu mittlerer Belohnung (Stufe 2),

$t(2,7) = \text{Wert}, p < 0,01^{**}$ messbar.

Die Trefferquoten im (SID) ergaben folgende Resultate (siehe Abb.12):

Im SID ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Belohnungsstufen.

Die Post-hoc-Analyse ergab in der Gruppe der gesunden ProbandInnen signifikante Unterschiede in Reaktionszeiten im SID und Trefferquoten im MID in Abhängigkeit von Belohnungsstufen (0–3). Signifikante Unterschiede traten ausschließlich in einem der beiden Paradigmen auf.

4.3 Ergebnisse der Fragestellung II: Geschlechtsunterschiede bei PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen

Fragestellung II untersuchte den Einfluss des Geschlechts auf die Reaktionsmuster im MID und SID. Es wurde eine dreifaktorielle ANOVA durchgeführt, um den Einfluss des Geschlechts auf die Reaktionszeiten und die Trefferquoten im MID und SID zu prüfen.

4.3.1 Geschlechtereffekt der PatientInnen mit Schizophrenie

a) Prüfung von Null- und Alternativhypothese H_0 3a / H_1 3a Zwischensubjektfaktor Geschlecht, Reaktionszeiten und Trefferquoten

Die Auswertung der Zwischensubjektfaktoren ergaben keinen signifikanten Haupteffekt bei den Reaktionszeiten

$\{F(1,0;52,0) = 0,38; p < 0,5^* \eta^2 = 0,007\}$

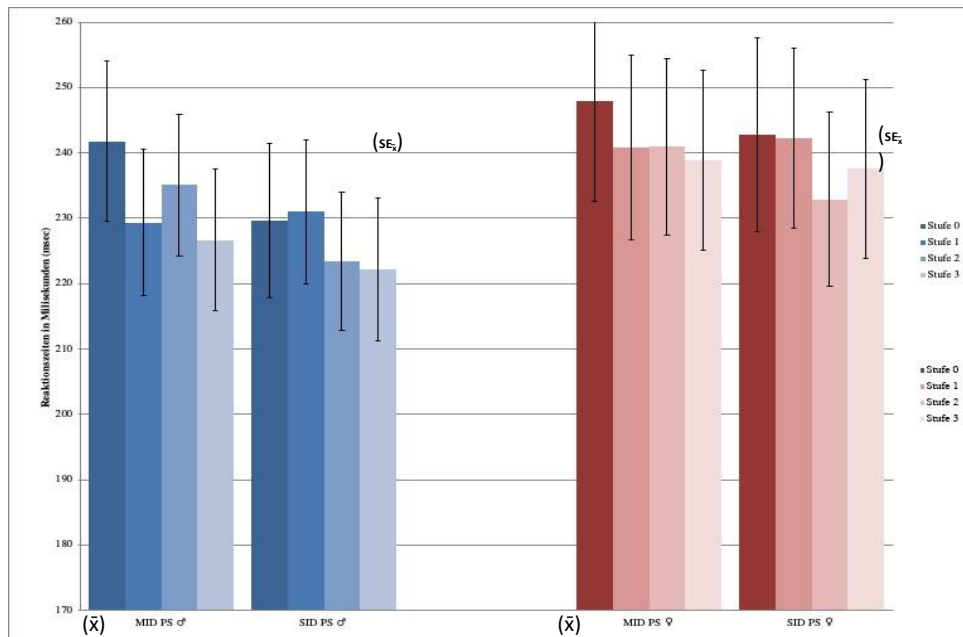


Abbildung 13. Darstellung der Reaktionszeiten männlicher (♂) und weiblicher (♀) Patient*innen mit Schizophrenie im MID (MID PS ♂ / MID PS ♀) und SID (SID PS ♂ / SID PS ♀). Die Reaktionszeiten sind jeweils aufgeschlüsselt nach vier Belohnungsstufen: Stufe 0 = keine Belohnung, Stufe 1 = niedrige Belohnung, Stufe 2 = mittlere Belohnung, Stufe 3 = hohe Belohnung. Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts (SE). Signifikanzniveaus der paarweisen Vergleiche sind durch folgende Symbole gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

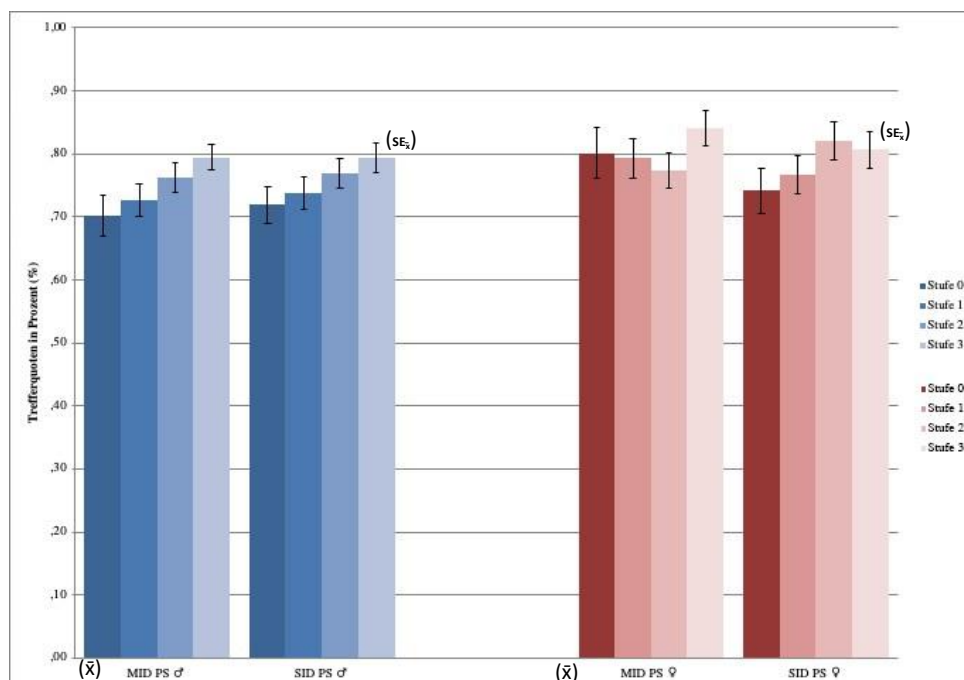


Abbildung 14. Darstellung der Trefferquoten männlicher (♂) und weiblicher (♀) Patient*innen mit Schizophrenie im MID (MID PS ♂ / MID PS ♀) und SID (SID PS ♂ / SID PS ♀). Die Trefferquoten sind jeweils aufgeschlüsselt nach vier Belohnungsstufen: Stufe 0 = keine Belohnung, Stufe 1 = niedrige Belohnung, Stufe 2 = mittlere Belohnung, Stufe 3 = hohe Belohnung. Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts (SE). Signifikanzniveaus der paarweisen Vergleiche sind durch folgende Symbole gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

und der Trefferquoten

{F (1,0,52,0;) = 1,73; p < 0,194 η^2 = 0,032.

Es wurde die Analyse von Innersubjekteffekten bei Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) für die Innersubjektfaktoren Belohnungstyp (MID/SID) und Belohnungsstufe in der Gruppe der Frauen und Männer aus der Gesamtheit der PatientInnen angeschlossen.

b) Prüfung von Null- und Alternativhypothese H_0 3b / H_1 3b Innersubjektfaktoren

Innerhalb der Gruppe zeigte für die Reaktionszeiten sich ein signifikanter Haupteffekt für den Belohnungstyp {F (1,0,52,0;) = 8,62; p < 0,005** η^2 = 0,142} und die Belohnungsstufe {F (2,50;130,25) = 4,86; p < 0,005** η^2 = 0,086}.

Es zeigte sich eine signifikanter Interaktionseffekt bei den Faktoren Belohnungstyp x Belohnungsstufe {F (2,64;137,13) = 2,94; p < 0,042** η^2 = 0,053.

Jedoch bestanden keine Interaktionen zwischen anderen Termen und dem Geschlecht. Weder für den Belohnungstyp x Geschlecht

{F (1,0,52,0;) = 1,00; p = 0,322 η^2 = 0,142},

noch für die Belohnungsstufe x Geschlecht

{F (2,50;130,25) = 0,51; p = 0,644 η^2 = 0,010},

und auch nicht für den Term Belohnungstyp x Geschlecht x Belohnungsstufe

{F (2,64;137,13) = 0,22; p < 0,860 η^2 = 0,004}.

Für die Trefferquoten gab es einen signifikanten Haupteffekt bei den Belohnungsstufen

{F (2,34;121,95) = 8,29; p < 0,001*** η^2 = 0,132} und den Belohnungstyp

{F (1,0;52,0) = 0,30; p = 0,585 η^2 = 0,006}.

Keine Signifikanz von Haupteffekten gab es bei dem Belohnungstyp x Belohnungsstufe

{F (2,90;150,88) = 1,50; p = 0,219 η^2 = 0,028}.

Auch hier gab es keine signifikanten Interaktionen zwischen den Trefferquoten und dem Geschlecht, hinsichtlich der Terme Belohnungstyp x Geschlecht

{F (1,0;52,0) = 2,22; p = 0,142 η^2 = 0,041}, Belohnungsstufe x Geschlecht

{F (2,34;121,95) = 0,52; p = 0,624 η^2 = 0,010}, Belohnungstyp x Belohnungsstufe

{F (2,90;150,88) = 1,50; p = 0,219 η^2 = 0,028}

und Belohnungstyp x Geschlecht x Belohnungsstufe

{F (2,90;150,88) = 1,84; p < 0,144 η^2 = 0,034}.

4.3.2 Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der Männer mit Schizophrenie

Für die Reaktionszeiten im MID ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.13):

Männer mit Schizophrenie zeigten im MID signifikant kürzere Reaktionszeiten unter niedriger Belohnung (Stufe 1) im Vergleich zur Bedingung ohne Belohnung (Stufe 0),

$$t(df) = 2,1, p < .05 *$$

unter hoher Belohnung (Stufe 3) im Vergleich zu keiner Belohnung (Stufe 0),

$$t(df) = 4,3, p < .001 ***$$

sowie unter hoher Belohnung (Stufe 3) im Vergleich zu mittlerer Belohnung (Stufe 2),

$$t(df) = 2,7, p < .05 *.$$

Die Trefferquoten im MID zeigten folgende Resultate (siehe Abb.14):

Signifikant höhere Trefferquoten wurden bei mittlerer Belohnung (Stufe 2) im Vergleich zu keiner Belohnung (Stufe 0) festgestellt

$$t(df) = -2,3, p < .05 *$$

unter hoher Belohnung (Stufe 3) im Vergleich zu keiner Belohnung (Stufe 0),

$$t(df) = -3,1, p < .05 *$$

sowie unter hoher Belohnung (Stufe 3) im Vergleich zu niedriger Belohnung (Stufe 2),

$$t(df) = -2,7, p < .05 *.$$

Für die Reaktionszeiten im SID ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.13):

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen mittlerer Belohnung (Stufe 2) und niedriger Belohnung (Stufe 1),

$$t(df) = 2,9, p < .01 **$$

sowie zwischen hoher Belohnung (Stufe 3) und niedriger Belohnung (Stufe 1),

$$t(df) = 2,2, p < .05 *.$$

Die Trefferquoten im SID zeigten folgende Resultate (siehe Abb.14):

Signifikant höhere Trefferquoten wurden unter hoher Belohnung (Stufe 3) im Vergleich zur Bedingung ohne Belohnung (Stufe 0) beobachtet,

$$t(df) = -2,8, p < .01 **,$$

sowie zwischen hoher Belohnung (Stufe 3) und niedriger Belohnung (Stufe 1),

$$t(df) = -3,0, p < .01 **.$$

4.3.3 Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der Frauen mit Schizophrenie

Für die Reaktionszeiten der Frauen mit Schizophrenie im (MID) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.13):

Signifikant kürzere Reaktionszeiten unter niedriger Belohnung (Stufe 1) im Vergleich zu keiner Belohnung (Stufe 0),

$t(df) = 2,6, p < .05$ $p < 0,05^*$.

Die Trefferquoten der Frauen mit Schizophrenie im (MID) stellten sich folgendermaßen dar (siehe Abb.14):

Signifikant höhere Trefferquoten bei hoher Belohnung (Stufe 3) im Vergleich zu mittlerer Belohnung (Stufe 2),

$t(df) = -3,0, p < .01$ $p < 0,01^{**}$.

Für die Reaktionszeiten der Frauen mit Schizophrenie im (SID) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.13):

Im (SID) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Trefferquoten der Frauen mit Schizophrenie im (SID) stellten sich folgendermaßen dar (siehe Abb.14):

Signifikant höhere Trefferquoten unter mittlerer Belohnung (Stufe 2) vs. keiner Belohnung (Stufe 0),

$t(df) = -2,8, p < .05$ $p < 0,05^*$,

bei hoher Belohnung (Stufe 3) vs. keiner Belohnung (Stufe 0),

$t(df) = -2,2, p < .05$ $p < 0,05^*$,

und bei mittlerer Belohnung (Stufe 2) vs. niedriger Belohnung (Stufe 1),

$t(df) = -2,7, p < .05$ $p < 0,05^*$.

Zusammenfassend zeigten sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Diskriminierung von Belohnungswerten bei PatientInnen mit Schizophrenie. Weder Reaktionszeiten noch Trefferquoten im MID- und SID-Paradigma wurden durch das Geschlecht signifikant beeinflusst.

4.3.4 Geschlechtseffekt bei gesunden ProbandInnen

Es erfolgte die Analyse von Haupteffekten und Interaktionen bei Reaktionszeiten und Trefferquoten für den Zwischensubjektfaktor Gruppe zwischen Frauen und Männern der gesunden Probanden.

a) Prüfung von H_0 4a / H_1 4a: Zwischensubjektfaktoren

Die Auswertung der Zwischensubjektfaktoren ergab keinen signifikanten Haupteffekt für die Reaktionszeiten

{F (1,0;52,0) = 2,37; p = 0,130 η^2 = 0,044},

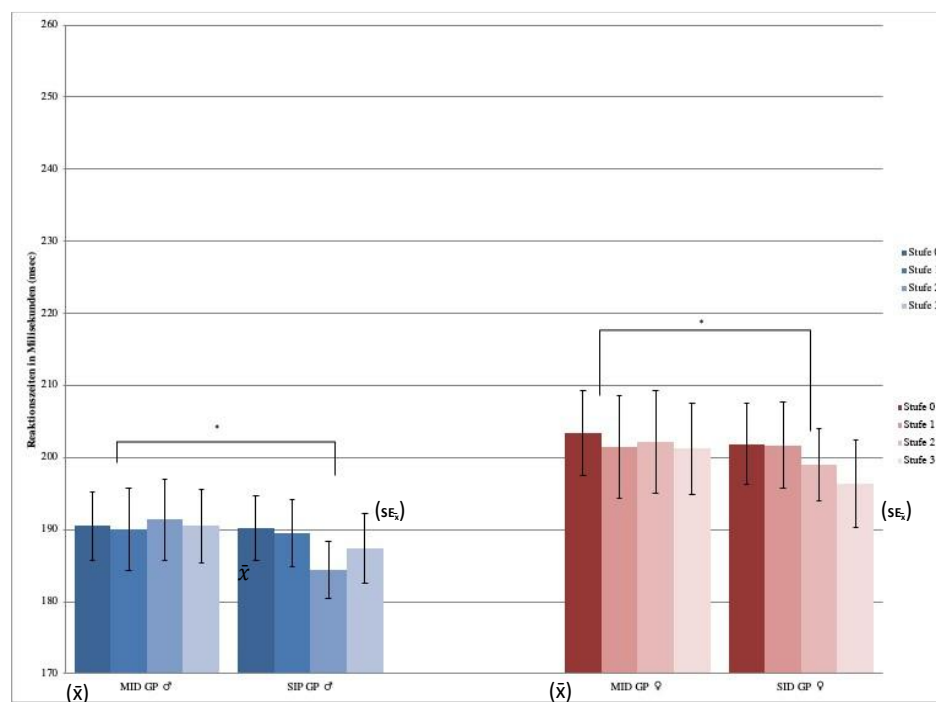


Abbildung 15. Darstellung der Reaktionszeiten männlicher (♂) und weiblicher (♀) gesunder Proband*innen im MID (MID GP ♂ / MID GP ♀) und SID (SID GP ♂ / SID GP ♀). Die Reaktionszeiten sind jeweils aufgeschlüsselt nach vier Belohnungsstufen: Stufe 0 = keine Belohnung, Stufe 1 = niedrige Belohnung, Stufe 2 = mittlere Belohnung, Stufe 3 = hohe Belohnung. Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts (SE). Signifikanzniveaus der paarweisen Vergleiche sind durch folgende Symbole gekennzeichnet: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

und die Trefferquoten

{F (1,0;52,0) = 0,003; p = 0,958 η^2 = 0,000}.

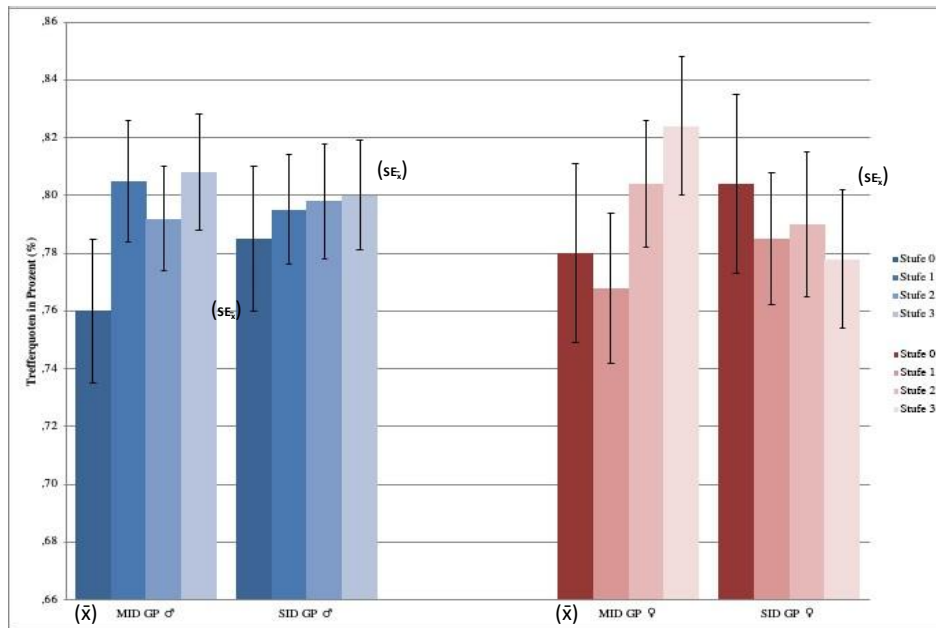


Abbildung 16. Darstellung der Trefferquoten männlicher (♂) und weiblicher (♀) gesunder Proband*innen im MID (MID GP ♂ / MID GP ♀) und SID (SID GP ♂ / SID GP ♀). Die Trefferquoten sind jeweils aufgeschlüsselt nach vier Belohnungsstufen: Stufe 0 = keine Belohnung, Stufe 1 = niedrige Belohnung, Stufe 2 = mittlere Belohnung, Stufe 3 = hohe Belohnung. Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts (SE). Signifikanzniveaus der paarweisen Vergleiche sind durch folgende Symbole gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

b) Prüfung von H_0 4b / H_1 4b Innersubjektfaktoren

Der Belohnungstyp ergab einen signifikanten Haupteffekt für die Reaktionszeiten.

{F (1,0;52,0) = 4,51; $p < 0,038^{**}$ $\eta^2 = 0,08$ }.

Es gab keine signifikanten Haupteffekt für die Belohnungsstufe

{F (2,55;132,88) = 2,30; $p = 0,09$ $\eta^2 = 0,042$ }.

Es ließen sich keine signifikanten Interaktionseffekte für den Belohnungstyp x Gruppe

{F (1,0;52,0) = 0,03; $p = 0,873$ $\eta^2 = 0,000$ }

die Belohnungsstufe x Gruppe,

{F (2,55;132,88) = 2,30; $p = 0,090$ $\eta^2 = 0,042$ }

die Belohnungstyp x Belohnungsstufe,

{F (2,77;144,41) = 2,37; $p = 0,078$ $\eta^2 = 0,044$ }

und den Term Belohnungstyp x Gruppe x Belohnungsstufe

{F (2,77;144,41) = 0,67; $p = 0,560$ $\eta^2 = 0,013$ } messen.

Für die Trefferquoten konnten keine signifikanten Haupteffekte beim Belohnungstyp

{F (1,0;52,0) = 0,02; $p \leq 0,903$ $\eta^2 = 0,000$ },

oder der Belohnungsstufe

{F (2,70;139,50) = 0,93; $p = 0,421$ $\eta^2 = 0,018$ } beobachtet werden.

Ebenfalls fanden sich keine signifikanten Interaktionen zwischen dem Belohnungstyp x Gruppe

{F (1,0;52,0) = 0,25; $p = 0,623$ $\eta^2 = 0,005$ }

der Belohnungsstufe x Gruppe,

{F (2,7;139,50) = 0,97; $p \leq 0,404$ $\eta^2 = 0,018$ }

dem Belohnungstyp x Belohnungsstufe,

{F (2,8;145,59) = 1,44 $p = 0,233$ $\eta^2 = 0,027$ }

und dem Term Belohnungstyp x Gruppe x Belohnungsstufe

{F (2,8;145,59) = 0,63; $p = 0,588$ $\eta^2 = 0,012$ }.

4.3.5 Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der gesunden Männer

Für die Reaktionszeiten im MID ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.15):

Bei den gesunden Männern zeigten sich im MID keine signifikant kürzeren Reaktionszeiten unter den Bedingungen höherer Belohnungsstufen im Vergleich zur Bedingung ohne Belohnung.

Die Trefferquoten im MID zeigten folgende Resultate (siehe Abb.16):

Für das MID-Paradigma ergaben sich bei den gesunden Männern keine signifikant höheren Trefferquoten unter den Bedingungen mit höherer Belohnung im Vergleich zur Bedingung ohne Belohnung.

Für die Reaktionszeiten im SID ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.15):

Auch im SID-Paradigma zeigten sich keine signifikant kürzeren Reaktionszeiten unter den Bedingungen höherer Belohnungsstufen im Vergleich zu niedriger oder keiner Belohnung.

Die Trefferquoten im SID zeigten folgende Resultate (siehe Abb.16):

Auch im SID-Paradigma waren bei den gesunden Männern keine signifikant höheren Trefferquoten unter den Bedingungen höherer Belohnung im Vergleich zu niedriger oder keiner Belohnung feststellbar.

4.3.6 Auswertung der Post-hoc-Vergleiche der gesunden Frauen

Für die Reaktionszeiten im (MID) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.15):

Gesunde Frauen zeigten im MID signifikant kürzere Reaktionszeiten bei mittlerer Belohnung (Stufe 2) im Vergleich zu keiner Belohnung (Stufe 0),

$t(df) = 3,5, p = .001$ $p = 0,001^{***}$.

Signifikant kürzere Reaktionszeiten zeigten sich zudem bei mittlerer Belohnung (Stufe 2) gegenüber niedriger Belohnung (Stufe 1),

$t(df) = 3,1, p < .01$ $p < 0,01^{**}$.

Die Trefferquoten im (MID) zeigten folgende Resultate (siehe Abb.16):

Bei den gesunden Frauen ergaben sich im MID keine signifikant höheren Trefferquoten unter den höheren Belohnungsstufen.

Für die Reaktionszeiten im (SID) ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Abb.15):

Es ergaben sich bei den gesunden Frauen keine signifikant kürzeren Reaktionszeiten unter den höheren Belohnungsstufen im SID.

Die Trefferquoten im (SID) zeigten folgende Resultate (siehe Abb.16):

Bei den gesunden Frauen ergaben sich im SID keine signifikant höheren Trefferquoten unter den höheren Belohnungsstufen.

Die Post-hoc-Analyse ergab, dass der signifikante Haupteffekt aus schnelleren Reaktionszeiten im SID im Vergleich zum MID resultierte. Für die Trefferquote wurden keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen gemessen. Monetäre und soziale Belohnungswerte wurden von den beiden Geschlechtern gleichermaßen unterschieden.

5. Diskussion

Im ersten Teil (I) der Arbeit wurde der Einfluss der Erkrankung an Schizophrenie auf Reaktionsmuster der Belohnungsantizipation während der Absolvierung der etablierten MID- und erstmals auch des SID-Paradigmas untersucht. Im zweiten Teil (II) erfolgte die Überprüfung des Einflusses des Geschlechts auf antizipatorische Reaktionsmuster im MID und im SID bei PatientInnen mit Schizophrenie. Zur Referenzbildung wurden beide Untersuchungen an gesunden ProbandInnen angewandt.

Die überwiegende Anzahl der postulierten Alternativhypothesen der Fragestellung I - (H_1 - 1a/1b), (H_1 - 2a/2b) - und der Fragestellung II - (H_1 - 3a/3b), (H_1 - 4a/b) - wurden aufgrund der Studienergebnisse nicht bestätigt und mussten demzufolge abgelehnt werden. Stattdessen wurden Nullhypothesen von Fragestellung I - (H_0 - 1a/1b), (H_0 - 2a/2b) und Fragestellung II - (H_0 - 3a/3b) (H_0 - 4a/4b). Anhand dieser Studie war demzufolge nicht von einer aberranten Salienz bei Schizophrenie-Patienten auszugehen.

5.1 Diskussion der Fragestellung I Gruppenvergleich zwischen den PatientInnen mit Schizophrenie und den gesunden ProbandInnen

Im Rahmen von Fragestellung I wurde untersucht, wie sich die Erkrankung an Schizophrenie auf Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) während der Belohnungsantizipation im MID- und SID-Paradigma auswirkt.

5.1.1 Belohnungsantizipation in der Gruppe der PatientInnen mit Schizophrenie

Die Überprüfung der Unterschiede SID zwischen erkrankten und gesunden StudienteilnehmerInnen bezogen sich auf die Null- und Alternativhypothesen H_0 - 1a, / H_1 - 1a für die RT und H_0 -1b/ H_1 -1b die für die TQ.

In den beiden Alternativhypothesen H_1 -1a und H_1 -1b wurde postuliert, dass PatientInnen mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden ProbandInnen längere Reaktionszeiten und niedrigere Trefferquoten zeigen. Die Ergebnisse bestätigten signifikant verlängerte Reaktionszeiten bei PatientInnen, nicht jedoch verminderte Trefferquoten. Damit konnte nur die Alternativhypothese H_1 -1a als gültig angenommen werden. Die antizipatorische, motorische

Reaktion war zwar verlangsamt, jedoch nicht ungenauer im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Annahme H₁-2a, dass PatientInnen mit Schizophrenie ihre Reaktionen nicht in Abhängigkeit von der Belohnungshöhe modifizieren können, bestätigte sich nicht. Vielmehr boten die PatientInnen eine signifikante Verhaltensanpassung der Reaktionszeiten über die verschiedenen Belohnungsstufen hinweg – vergleichbar mit dem Verhalten gesunder ProbandInnen. Ebenso imponierte eine entsprechende Anpassung der Trefferquoten an die Belohnungshöhe. Für die Verhaltensanpassung an verschiedene Wertestufen ergab sich daraus, dass die Alternativhypothesen H₁- 2a/ H₁-2b in der untersuchten Gruppe der PatientInnen keine Gültigkeit besaß. Eine Einschränkung der „Incentive Saliency“ in Folge einer dopaminergen Dysfunktion spiegelte sich bei den 54 PatientInnen mit Schizophrenie nicht wider.

Die Belohnungsantizipation („Wanting“) war in der untersuchten Gruppe der PatientInnen deutlich weniger eingeschränkt als zunächst erwartet. Die PatientInnen waren in der Lage ihre Reaktionszeiten und Trefferquoten über die verschiedenen Belohnungsstufen im MID und insbesondere auch im SID adäquat anzupassen. Die durch Dopamin vermittelte Komponente „Wanting“ erschien bis auf die längeren Reaktionszeiten weitgehend unbeeinträchtigt. Die PatientInnen mit Schizophrenie erzielten jedoch keine verminderten Trefferquoten. Das war insofern überraschend, da vermutet wurde, dass die Verkürzung der Reaktionszeiten mit einer Zunahme der Trefferquoten einhergeht. Hinzu kam, dass es in der Gruppe der PatientInnen auch keine Einschränkungen gab.

Längere Reaktionszeiten bei der Durchführung eines Monetary Incentive Delay Task (MID) wurden in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Schlagenhauf et. al (2007) beobachtet (Schlagenhauf et al., 2009; Schlagenhauf et al., 2007). Bei PatientInnen mit Schizophrenie wurden auf weitere Einschränkungen hinsichtlich der Trefferquoten aufgrund von Beobachtungen in früheren Studien mit Defiziten bei Aufmerksamkeit und Konzentration geschlossen (Howes & Kapur, 2009). Es war an dieser Stelle jedoch festzustellen, dass die Reaktionszeitabnahme und Verminderung der Trefferquoten unabhängig voneinander verliefen. Um sich der Interpretation dieser *Unterschiede zu annähern, wurde mehrere Aspekte beleuchtet.*

Einzubeziehen waren zunächst etwaige medikamentösen Nebenwirkungen im nigrostriatalen, dopaminergen System mit der Folge der motorischen Verlangsamung. In dem Zusammenhang stand folglich eine selektive Beeinträchtigung verschiedener Komponenten der Signalverarbeitung bei Erkrankung an Schizophrenie. Krieger, Lis und Gallhofer (2001) erkannten, dass Reaktionszeiten mindestens sechs kognitive Subprozesse einbanden –

- 1.) die Aufnahme des Stimulus,
- 2.) die Merkmalsintegration,
- 3.) die Diskrimination des Stimulus,
- 4.) die Entscheidungsfindung,
- 5.) die Bewegungsvorbereitung und
- 6.) die Bewegungsausführung.

Durch die Verlängerung einzelner Subprozesse können demnach unterschiedliche Defizitmuster entstehen. Studien hierzu kamen zu dem Ergebnis, dass Defizite bei der Informationsverarbeitung bei PatientInnen mit Schizophrenie vor allem die Komponente der Signalverarbeitung betrafen. Genauer gesagt war der 4. Subprozess, der Prozess der „Entscheidungsfindung“ für eine Reaktion selektiv eingeschränkt. Eine Behandlung mit einer antipsychotischen Medikation verbesserte die Verarbeitung der Information in diesem Stadium. Interessant war jedoch, dass diese Verbesserung von einer Verlangsamung der Bewegungsausführung begleitet war (Krieger, Lis, & Gallhofer, 2001). Die Ergebnisse von Krieger, Lis und Gallhofer (2001) ließen die Schlussfolgerung zu, dass bei PatientInnen mit Schizophrenie die sensorische Übertragung, Merkmalsregistrierung und Diskriminierung nicht beeinflusst waren. Demgegenüber bestand jedoch eine längere Latenz bei der Entscheidung zur Ausführung einer Bewegung. Erstaunlicherweise hatte diese Einschränkung aber keinen Einfluss auf die Bewegungsrealisierung selbst. Die Beobachtung wurden so interpretiert, dass die PatientInnen mit Schizophrenie weniger Sicherheit bei der Wahl der Entscheidung zeigten, während die gesunden ProbandInnen die Bewegung schon während der Entscheidung für die Handlung ausführten. Das Verhalten der gesunden ProbandInnen setzte ein höheres Maß an Selbstsicherheit, Risikobereitschaft und Vertrauen in die eigenen Entscheidungen voraus (Krieger, Lis, & Gallhofer, 2001). Die Verlängerung der Reaktionszeiten bei insgesamt weitgehend unbeeinträchtigter Informationsverarbeitung unter der Behandlung mit Antipsychotika bei den in dieser Studie untersuchten PatientInnen können ebenfalls in diesem Sinne interpretiert werden. Besonders hervorzuheben ist das parallele Ausbleiben signifikanter Einschränkungen in den Trefferquoten, das einer genaueren Analyse bedarf. Andere Untersuchungen hinsichtlich der Erkennung von Belohnungswerten legten dar, dass die bei PatientInnen mit Schizophrenie verringerte Sensitivität gegenüber Belohnungswerten darin bestand, dass sie während Risikoaufgaben ihre Entscheidungen nicht flexibel an die angebotenen spezifischen Werte anpassten (Martinelli, Rigoli, Dolan, & Shergill, 2018). In

Bezug auf die vorliegende Studie einen Erklärungsansatz für die Ergebnisse der Trefferquoten. Bei schnellen Reaktionszeiten bestand die Anforderung während der Reaktionsbildung darin, die Aufmerksamkeit möglichst rasch auf einen Fokus zu lenken und zügig zu handeln. Es bestand jedoch auch das hohe Risiko einer Fehlentscheidung. Bei der Verhaltensanpassung der Trefferquoten ging es um eine exakte Handlung. Es bestand die Anforderung an die Reaktionsbildung die Aufmerksamkeit auf einem Fokus zu halten und eine korrekte Handlung zu erzielen. Die untersuchten 54 PatientInnen benötigten zwar länger als gesunde ProbandInnen, um die Reaktion auszuführen, reagierten aber dennoch mit der gleichen Genauigkeit. Hier könnten die Prozesse der Reaktionsbildung, wie Wahrnehmung, Integration, Diskrimination des Stimulus, Entscheidungsfindung und Bewegungsausführung auf verschiedene Weise miteinander interagiert haben. Unterschiedliche Anforderungen an die Orientierungsreaktion und die Bereitstellung von Aufmerksamkeitsressourcen bilden demnach einen Erklärungsansatz für die unverminderten Trefferquoten bei den PatientInnen mit Schizophrenie. Eine Einschränkung schien in der Entscheidungsfindung und dem Vertrauen in die eigene Entscheidung zu bestehen.

Die Entscheidungsfindung zwischen mehreren Wahlmöglichkeiten stellt einen komplexen kognitiven Prozess dar, der unter anderem Bewertung, Abwägung und Auswahl relevanter Handlungsalternativen erfordert. Bei PatientInnen mit Schizophrenie wurden in diesem Bereich wiederholt Defizite beschrieben, insbesondere im Hinblick auf eine verlangsamte Informationsverarbeitung, Unsicherheit bei der Bewertung von Alternativen sowie eine veränderte Gewichtung von Belohnung und Risiko (Heekeren et al., 2008; Hostiuc et al., 2018). Vor dem Hintergrund der Theorie der aberranten ‚Incentive Saliency‘ wird angenommen, dass eine fehlerhafte Vorhersagekodierung bei Schizophrenie kognitive und wertebasierte Entscheidungsprozesse erheblich beeinträchtigen kann (Sterzer, Voss, Schlagenhauf, & Heinz, 2019). Auch die fehlerhafte Vorhersagekodierung könnte erklären, warum eine Verlängerung der Reaktionszeiten bei der Auswahl zwischen mehreren potenziell belohnenden Alternativen auftritt.

Wie bereits weiter oben aufgeführt, scheint die antipsychotischen Medikationen komplexen Einfluss auf die Subprozesse der Informationsverarbeitung und Reaktionsbildung zu nehmen.

Bereits in vorangegangenen Studien wurde beobachtet, dass bei medikamentös unbehandelten PatientInnen eine verzögerte Reaktion auf neutrale und belohnungsanzeigende Stimuli bestand. Reaktionszeitverlängerungen zeigten dabei eine Korrelation mit veränderten Aktivierungsmustern im ventralen Striatum (VS) im fMRT (Schlagenhauf et al., 2009). Die

veränderten Aktivierungsmuster bestanden im Gegensatz zu der Reaktionszeitverzögerung jedoch nur dann, wenn eine Behandlung mit typischen Antipsychotika erfolgte. Bei der Behandlung mit atypischen Antipsychotika zeigte sich kein Unterschied zwischen PatientInnen und Gesunden im fMRT hinsichtlich der Task-assoziierten Aktivierung im VS (Juckel, Schlagenhauf, Koslowski, Filonov et al., 2006). Zu berücksichtigen ist, dass in keiner aufgeführten Studien, eine Aussage zu den Trefferquoten erfolgte, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die antipsychotische Medikation auf die Trefferquoten einen begünstigenden Effekt durch die Verbesserung der Aufmerksamkeit ausübt. Tatsache ist, dass fast alle der 54 PatientInnen dieser Studie atypische Antipsychotika ein nahmen, was den Rückschluss auf das von Schlagenhauf (2009) beobachtete unauffällige Aktivierungsmuster im fMRT zulässt (Schlagenhauf et. al, 2009) (Juckel, Schlagenhauf, Koslowski, Filonov et al., 2006). Die Fähigkeit den Aufmerksamkeitsfokus zu halten, schien in der Gruppe der PatientInnen in geringerem Maße beeinträchtigt zu sein, wobei die medikamentöse Behandlung den krankheitsbedingten Defiziten maskieren könnte. Betrachtet man die für die Alternativhypothesen $H_{1-2a/2b}$ angenommenen Defiziten auf verschiedene Stufen von Belohnungswerten zu reagieren, stellt sich überraschenderweise heraus, dass die PatientInnen ihre Reaktionszeiten und Trefferquoten in MID und SID an die verschiedenen Belohnungsstufen anpassen konnten und keine Einschränkungen ersichtlich waren. Die Nullhypothesen H_{0-1b} und $H_{0-2a/2b}$ mussten für diese Studie beibehalten werden. Für die untersuchte Gruppe der PatientInnen lag nahe, dass es unter einer medikamentösen Behandlung mit atypischen Antipsychotika zu einer Stabilisierung des „Wanting“ mit einer normalisierten „Incentive Saliency“ kam. Bei den Ergebnissen der Werteerkennung schien es sich also um einen weiteren Aspekt normalisierter Verhaltensmuster des „Wanting“ unter der Medikation mit atypischen Neuroleptika zu handeln. Im untersuchten Kollektiv der PatientInnen ergab sich ein durchschnittliches CPZ-Äquivalent (662,3 mg) als Folge einer angemessenen medizinischen und psychiatrischen Behandlung. Die untersuchten PatientInnen mit Schizophrenie erhielten nahezu alle atypischen Antipsychotika der zweiten Generation. Wie bereits aufgeführt, beobachteten Juckel et. al (2006), dass PatientInnen, die mit atypischen Antipsychotika der zweiten Generation behandelt wurden, bei einem monetären Anreiz ähnliche Verhaltensmuster wie gesunde ProbandInnen aufwiesen (Juckel et. al, 2006) (Juckel, Schlagenhauf, Koslowski, Wüstenberg et al., 2006). Es wurde angenommen, dass die medikamentöse Dopaminrezeptorblockade die aberrante „Incentive Saliency“ dämpfte, aber ebenfalls eine veränderte Aufmerksamkeitszuschreibung auftrat (Berridge & Robinson, 1998; Kapur, 2003; Hanewald et al, 2017). Motiviertes „Wanting“ erfordert eine D1-

Rezeptoraktivierung (Puig & Miller, 2012). Eine aberrante „Incentive Saliency“ hingegen benötigte eine gleichzeitige D2-Rezeptoraktivierung. Somit wurde zugrunde gelegt, dass die Einbeziehung weiterer Schaltkreise durch die Blockade nicht zur Verfügung standen (McCutcheon, Abi-Dargham, & Howes, 2019). Richard und Berridge (2011) formulierten die Hypothese, dass durch die variable Rezeptoraktivierung von D1- und D2-Rezeptoren ein direkter und indirekter Ausgang am NA bestünde. So konnte sich die Möglichkeit ergeben, dass verschiedene Mechanismen die „Incentive Saliency“ modulierten. In einer weiterführenden Untersuchung von Richard und Berridge (2011) wurde beobachtet, dass der direkte Ausgang durch D1- Aktivierung vom NA zum VT führte und motiviertes, „Wanting“ generierte. Der indirekte Ausgang durch D1- und D2-Aktivierung, der umgeleitet über zwischengeschaltete Neurone zum VT oder Hypothalamus erfolgte, generierte hingegen ein „Wanting“, das von Angst begleitet war. Der NA wurde von Richard und Berridge als Modulationsort der „Incentive Saliency“ angesehen (Richard & Berridge, 2011). Atypische Antipsychotika dämpfen die aberrante „Incentive Saliency“. Sie besitzen zum Teil sogar eine „pseudolimbische Selektivität“. So bestehen gleichzeitig ein geringer Grad der D2-Rezeptorblockade und ein partieller 5-HT_{2A}-Rezeptoragonismus. Der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonismus führt zu einer relativ niedrigen D2-Rezeptoraffinität und einer schnellen Dissoziation des Rezeptors („Loose Binding“), zusätzlich besteht ein partieller Agonismus. Das kann zu einer funktionellen, agonistischen Aktivität im mesocorticalen Signalweg führen (Kalani et al., 2004; Lataster et al., 2011; Soares-Cunha et al., 2016; Hanewald et al., 2017). Eine dopaminerg-glutamaterge Modulation kann ebenfalls zu einer Verminderung der Negativsymptome führen und die neurokognitiven Fähigkeiten beeinflussen. Hier kann es bei längerfristiger Gabe von atypischen Antipsychotika zu einer Wirkung auf frontale und hippocampale Glutamat-Rezeptoren mit einer Aussparung der striatalen Glutamat-Rezeptoren kommen und eine Dysbalance ausgleichen (Gallegos et al., 2018). Im Hinblick darauf konnte die Beeinträchtigung der Belohnungsverarbeitung in vorliegender Untersuchung geringer als erwartet ausfallen. Auch in anderen bereits erwähnten Studien kam es unter der medikamentösen Behandlung zu einer Normalisierung des „Wanting“ hinsichtlich der Task-assoziierten BOLD-Antworten im MID im VS (Juckel et al (Juckel, Schlagenhauf, Koslowski, Filonov et al., 2006).

Eine moderate bis geringe Symptomausprägung ist ein bisher nicht erwähnter Faktor, der zur Erklärung der Ergebnisse des unbeeinträchtigten „Wanting“ in dieser Studie herangezogen werden kann. Die Ausprägung der Positiv- und Negativsymptome wurde in dieser Studie mittels der Skala des PANSS als Maß der Erkrankungsschwere abgebildet. In der untersuchten Stichprobe der PatientInnen mit Schizophrenie ergab sich ein Wert für PANSS-gesamt von 62,4

Punkten (210 Punkte). Das entsprach einer geringen Ausprägung der Krankheitssymptome. Die Einzelwerte für Positiv- und Negativsymptome sowie für die allgemeine Psychopathologie lagen für PANSS-Positivsymptome bei 12,8 Punkten, für PANSS-Negativsymptome bei 18,1 Punkten und für PANSS-generelle Krankheitssymptome bei 31,5 Punkten. Die untersuchte Gruppe der PatientInnen zeigte nur eine gering ausgeprägte Positiv- oder Negativsymptomatik, sodass die o.g. Auswirkungen nicht beobachtbar gewesen sein könnten. Ein weiterer Einflussfaktor könnte durch das Erkrankungsstadium bestehen. Die PatientInnen dieser Studien wiesen eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 11,61 Jahren auf und waren stabil auf eine antipsychotische Medikation eingestellt. Sie befanden sich in einer nicht akuten, seit längerer Zeit medizinisch behandelten Krankheitsphase ohne ausgeprägte Symptome. In der Literatur fanden sich Untersuchungen, die dafürsprachen, dass das Vorhandensein von dysfunktionalem Lernen mit den Veränderungen der klinischen Symptome schwanken konnten (Roiser, Howes, Chaddock, Joyce & McGuire, 2013). Übereinstimmend damit zeigten die erhobenen Verhaltensdaten von Schlagenhauf (2008) keine signifikante Korrelation zwischen Psychopathologie und Aufgabenleistung bei den PatientInnen, wenn eine Behandlung mit atypischen Antipsychotika bestand (Schlagenhauf et. al, 2008). Die untersuchte Komponente „Wanting“ wies somit nur marginale Beeinträchtigungen auf. Eine differenzierte Erfassung der antipsychotischen Medikation erfolgte in vorliegender Studie zugunsten der Größe des Studienkollektives nicht. Außerdem konnten neben Dopamin auch andere Neurotransmittersysteme involviert gewesen sein.

Als zusätzliche Schwierigkeit besteht die Literatur inkonsistente, heterogene Beobachtungen hierzu, die von „keine messbaren Einschränkungen“ bis „deutliche Einschränkungen“ reicht. Das SID-Paradigma fand in Rahmen dieser Arbeit erstmals Anwendung bei PatientInnen mit Schizophrenie. Es bildete sich in der aufgeführten Forschungsliteratur ab, dass Positivsymptome generell eher soziale Einschränkungen auf der Ebene der sozialen Interaktion bedingen, Negativsymptome hingegen wurden im Zusammenhang mit sozialer Anhedonie gesehen (Heinz & Schlagenhauf, 2010a/b; Cicero et al., 2013).

Die Zuordnung und Vergleichbarkeit mit anderen Studien waren mit einer erwähnenswerten Schwierigkeit verbunden. Eine Grenze zwischen dem „Wanting“ und den, auf einem innerlich repräsentierten Bewertungssystems basierenden, sozialen Wechselwirkungen, die das „Liking“ betrafen, war in der Literatur nur unscharf definiert. Die Ergebnisse dieser Studie im Kontext der Forschungsliteratur legten nahe, dass sozial-kognitive Fähigkeiten kein einheitliches Konstrukt darstellen. Durch die Tatsache, das vorliegende Studie ausschließlich das „Wanting“

untersuchte, heben sich die Ergebnisse klar von anderen Studienergebnissen ab, die unter der Verwendung verschiedener Testvariationen und der Untersuchung des „Liking“ zustande kamen. Trotz der zunächst ähnlich klingenden Untersuchungsschwerpunkte stellte sich beim Vergleich der Studien heraus, dass hier nicht die Komponente „Wanting“ untersucht wurde. Aus genauerer Analyse der Literatur ging hervor, dass dieses Argument für eine Vielzahl von Studien zur sozialen Wahrnehmungsfähigkeit bei Erkrankung an Schizophrenie zutrifft. So ließ sich das Phänomen der sozialen Defizite häufig auf Schwierigkeiten in der Selbstbewertung und der sozialen Interaktion zurückführen und nicht auf ein generell eingeschränktes „Wanting“ (Cicero, 2013; Blanchard, Catalano, & Bennett, 2015; Krikpatrick, Mucci, & Galderisi, 2017, McCarthy et. al, 2018; Herrey & Gilder, 2019). Im Hinblick darauf ist nicht ungewöhnlich, dass die Defizite der Verarbeitung sozialer Belohnungsanreize, wie sie in der Literatur vorbeschrieben waren, in vorliegender Untersuchung nicht beobachtet werden konnten (Cicero, 2013; Strauss, 2014; Catalano et al, 2015; Cohen et al., 2015; Lewandowski et al., 2016). Bei der Betrachtung muss berücksichtigt werden, dass eine aberranten „Incentive Saliency“ sowohl mit Positiv- als auch mit Negativsymptome in komplexer Interaktion mit sozialen Fähigkeiten bei einer Erkrankung an Schizophrenie standen (Mehl et al., 2020). Eine negative Umdeutung der Umwelt in sozialen Situationen wurde in der Literatur vor allem bei ausgeprägter Positivsymptomatik beschrieben, dem gegenüber fand ein sozialer Rückzug eher bei ausgeprägter Negativsymptomatik statt (Lee, Farrow, Spence, & Woodruff, 2004; Pauly, Kircher, Weber, Schneider, & Habel, 2011). Die Störungen der sozial-kognitiven Funktion wären dann aufgrund der geringen Ausprägung von Positiv- und Negativsymptomen zum Untersuchungszeitpunkt nicht vorhanden gewesen. Makowski et. al (2016) kamen zu dem Fazit eingeschränkter sozialer Wahrnehmungsfähigkeiten, nachdem deren untersuchten PatientInnen eine niedrige, soziale Belohnung als weniger unangenehm als die gesunden ProbandInnen bewerteten und bei der Selbstbeurteilung einer sozialen Belohnung im fMRT andere Hirnregionen als bei gesunden ProbandInnen aktiviert waren. Es erhob sich allerdings die Frage, ob deren PatientInnen zwischen einer hohen und niedrigen abstrakten sozialen Belohnung unterscheiden konnten, denn bei einer hohen, sozialen Belohnung ergaben sich heterogene Daten. Auffällig war lediglich, dass neutrale Stimuli eher als angenehm bewertet wurden. Die Daten wurden von Makowski et. al (2016) dahingehend interpretiert, dass die selbstreferenzielle Verarbeitung bei der Erkrankung an Schizophrenie beeinträchtigt war (Makowski, Lepage, & Harvey, 2016). Im Unterschied dazu wurde die Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke in verschiedenen Publikationen als weitgehende intakt beschrieben (Shasteen et al., 2016, Catalano, 2015/2018). So beobachteten Catalano et. al (2015), dass bei

PatientInnen mit Schizophrenie eine Bewertung von einem lächelnden Gesichtsausdruck nicht mit der Unfähigkeit verbunden war, zwischen Gesichtsausdrücken zu unterscheiden. Es traten jedoch Unterschiede in der subjektiven Bewertung des sozialen Feedbacks zwischen den PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen hervor (Catalano et al., 2015). Das fügte sich in das Bild ein, dass PatientInnen mit Schizophrenie Defizite in der komplexen Bewertung und Einschätzung emotionaler Zustände aufweisen könnten, die für soziale Interaktionen eine Rolle spielten und in vorliegender Studie nicht untersucht wurde (Kupper, Ramseyer, Hoffmann, & Tschacher, 2015). An dieser Stelle sei abschließend die Studie von Strauss et. al (2012) hinzuzufügen, aus der hervorging, dass medikamentös eingestellte, nicht akut erkrankte PatientInnen mit Schizophrenie keine Unterschiede beim Erkennen von affektivem Bildmaterial, sowie keine Unterschiede hinsichtlich der beschleunigten motorischen Reaktion im Vergleich zu gesunden ProbandInnen zeigten (Strauss et al., 2012). Eine Beobachtung, die sich mit den Ergebnissen vorliegender Untersuchung deckte.

5.1.2 Belohnungsantizipation in der Gruppe der gesunden ProbandInnen

In der Gruppe der gesunden ProbandInnen erfolgte die Überprüfung der Alternativhypothesen H_{1-1a} , H_{1-1b} , H_{12a} und H_{1-2b} im Vergleich zu den PatientInnen.

Eindeutig bestätigen ließ sich lediglich die Alternativhypothese H_{1-1a} , der zufolge gesunde ProbandInnen im Vergleich zu PatientInnen mit Schizophrenie kürzere Reaktionszeiten zeigten.

Wie bereits in der Diskussion der Ergebnisse der PatientInnen dargestellt, stehen diese Befunde im Einklang mit früheren Studien (Schlagenhauf et al., 2007). Der fehlende Unterschied der Trefferquoten zwischen den beiden Gruppen resultierte aus den überraschend, unbeeinträchtigten Leistungen der PatientInnen. Alle weiteren Alternativhypothesen ließen sich anhand der Studienergebnisse nicht beweisen, es mussten die jeweiligen Nullhypothesen beibehalten werden. Für die Interpretation der Ergebnisse der gesunden ProbandInnen ergibt sich daraus eine unerwartete Komplexität. Diese wird jedoch in der Diskussion nur insoweit berücksichtigt, wie es zur Einordnung der Ergebnisse der PatientInnengruppe erforderlich ist – da der primäre Fokus der Studie nicht auf der Belohnungsantizipation gesunder ProbandInnen lag.

Beginnend bei den Trefferquoten zeigte sich entgegen der Alternativhypothese H_1-1b kein Unterschied zwischen gesunden ProbandInnen und PatientInnen mit Schizophrenie. Es bestand zudem keine messbare Beziehung zwischen den Zielparametern Trefferquote und Reaktionszeit während der Darbietung verschiedenwertiger antizipatorischer Hinweisreize. Auch hier zeigte sich keine eindeutige Korrelation zwischen den beiden Parametern RT und TQ. Eine zusätzliche Diskrepanz zwischen Reaktionszeit- und Trefferquotenverlauf bei der Erkennung unterschiedlicher Belohnungswerte ließ sich beobachten: Gesunde ProbandInnen zeigten im MID eine Zunahme der Trefferquote ohne begleitende Reaktionszeitverkürzung, während im SID eine Reaktionszeitverkürzung ohne gleichzeitige Zunahme der Trefferquote auftrat. Dieses selektive, paradigmenspezifische Anpassungsmuster der Verhaltensparameter trat ausschließlich in der Gruppe der gesunden ProbandInnen auf.

Die antizipatorische Informationsverarbeitung gesunder Personen ist abhängig von verschiedenen exogenen und endogenen Faktoren, sowie von Vorerfahrungen. Im Allgemeinen folgen die Prozesse der Aufmerksamkeitslenkung und die Fähigkeit Aufmerksamkeit zu halten, kognitiv (Top down) und stimulierend (Bottom up). Sie werden von individuellen Faktoren und Vorerfahrungen beeinflusst (Corbetta & Shulman, 2002). Die Generierung von Aufmerksamkeit benötigt einen Zeitraum von etwa 200 Millisekunden. Dieser Zeitraum ist demnach notwendig, um die Präsenz eines visuellen Reizes zu erfassen. Die Reaktionszeiten der ProbandInnen dieser Studie lagen zwischen 160 Millisekunden und 240 Millisekunden und befanden sich im Referenzbereich. Sie wichen auch nicht von den in der Literatur beschriebenen Reaktionszeiten gesunder ProbandInnen ab (Spreckelmeyer et al. 2009). Hirnfunktionen, die es ermöglichen, den Reiz weiter zu identifizieren und dessen Merkmale unter Verwendung höherer Ebenen des Bewusstseins zu reflektieren, benötigt jedoch länger, und tritt ab einer Zeit von 400 Millisekunden nach dem Stimulus auf (Austin, 2013). Bezogen auf den Verarbeitungsprozess von wahrgenommenen Reizen bilden sich in Forschungsliteratur zwei wichtige Netzwerke ab, ein ventrales, visuelles affektives System (VAS) und einem dorsalen, exekutiven System (DES), wobei beide miteinander konkurrieren können (Ritchey, Dolcos, & Cabeza, 2008, Dolcos et al., 2020). Das ventrale Aufmerksamkeitsnetzwerk (VAS) wird verhaltensrelevanten Reizen in der Umgebung zugeordnet, insbesondere wenn diese spontan auftreten (Corbetta, Patel & Shulman, 2008). Es gilt als der Ursprung der reflexiven, unwillkürlichen, diffusen Aufmerksamkeit. Die Bottom-up-Funktionen des ventralen Systems reagieren automatisch auf neue Reize. Corbetta und Schuhmann (2011) beobachteten, dass dabei das Lösen der Aufmerksamkeit von dem Ziel, das zuvor fixiert wurde, eine Rolle spielt. Das ventrale System diene der Reaktionsbereitschaft, auf jede Art von relevanten Stimuli, die

unerwartet eintraten. Die Funktionen dieses ventralen Aufmerksamkeitssystems waren jedoch asymmetrisch und wurden von der rechten Hemisphäre dominiert. Diese physiologischen Eigenschaften des VAS schienen der unwillkürlichen, schnellen Umoorientierung auf eingehende Reize zu dienen. Das VAS wurde deshalb aufgrund der rechtsseitigen Dominanz als unabhängig von starker Bindung an die Sprache deklariert und soll intuitiv eine Aufmerksamkeitsrichtung ermöglichen (Corbetta & Shulman, 2011). Das dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk (DAS) wurde von den beiden Autoren folgendermaßen interpretiert. Es ermöglicht die Auswahl sensorischer Stimuli basierend auf internen Zielen oder Erwartungen und verknüpft sie mit entsprechenden motorischen Reaktionen. Die Top-Down-Funktionen dieses System werden auf zwei Arten genutzt. Zum einen, wenn durch vorher erfolgte Hinweisreize eine bestimmte Erwartung generiert wird, und um eine feinabgestimmte Anpassung an einem erneut eintreffenden, sensorischen Reiz zu gewährleisten. Zum anderen bei der kontinuierlichen Verarbeitung neu eingehender Informationen, um angemessen auf potenzielle Ereignisse zu reagieren (Corbetta & Shulman, 2011). Im Allgemeinen wird dem dorsalen Netzwerk die Funktion zugeschrieben, gezielte Bewegungen auszuführen und auf Aufgaben zu reagieren, bei denen vorhersehbar ist, dass sie gut definiert sein würden (Spadone et al., 2021). Daraus ergibt sich der Rückschluss, dass bereits auf der ersten Ebene der Informationsverarbeitung Unterschiede in der Ausrichtung der Aufmerksamkeit durch zwei beteiligte Netzwerke moduliert werden können. In anderen Untersuchungen wurde die Beobachtung gemacht, dass bei der Verfügbarkeitsprüfung der Aufmerksamkeitsressourcen eine Dissoziation beider Systeme erfolgen kann, die sich in Studien durch eine Verzögerungsintervallaktivität im DAS im f-MRT zeigte (Iordan & Dolcos, 2017).

Bei den gesunden Probanden vorliegender Studie liegt das Erklärungsmodell nahe, dass individuelle, unbekannte Einflüsse die Aufmerksamkeit, die dynamische Verhaltensanpassung und die Motivationsbildung während der Belohnungsverarbeitung eine Rolle spielten.

In einer ersten Annäherung bietet das Modell von Austin (2013) ein schlüssiges Erklärungsmodell für die Unabhängigkeit von Reaktionszeiten und Trefferquoten, da beiden eine unterschiedliche Kontinuität der Aktivität im DAS zugrunde liegt. In Abbildung 17 sind die Unterschiede der fokussierenden Aufmerksamkeitslenkung und der kontinuierlich anhaltenden Fokussierung im DAS dargestellt (Austin, 2013).

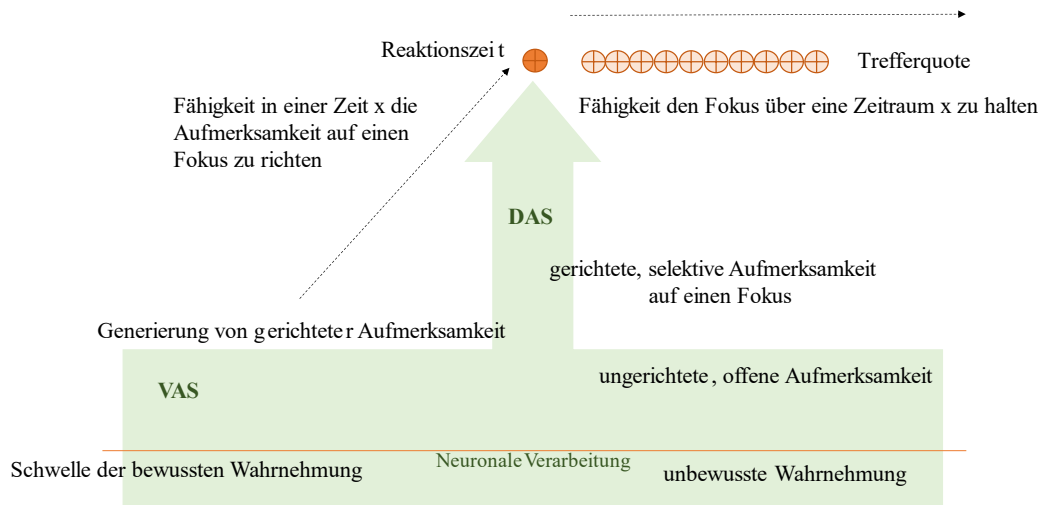


Abbildung 1) gerichtete und ungerichtete Aufmerksamkeit in Anlehnung an Austin (2013):

Das Ausrichten der Aufmerksamkeit erweitert seine scharfe Spitze in Richtung externer oder interner Ziele. Die Generierung der Aufmerksamkeit erfolgt im Bereich früher Millisekunden, bestimmte Wahrnehmungen überschreiten die Bewusstseinsschwelle, andere werden unbewusst wahrgenommen. Aufmerksamkeit ist eine assoziative Funktion, verschiedenen Netzwerke aus verschiedenen Ebenen im Hirnstamm, Subkortex und Kortex arbeiten zusammen, die Generierung von Aufmerksamkeit erfolgt nach Priorität (Austin, 2013).

Ein anderer zu diskutierender Punkt ist die selektive Anpassung von Reaktionszeiten und Trefferquoten, die paradigmengabhängig erfolgte. Als erste Einflussgrößen kann ein sog. Deckeneffekt in Betracht gezogen werden. Die Annahme eines Deckeneffektes war mit folgender Schwierigkeit verbunden. Beim fehlenden Abfall der Reaktionszeiten im MID handelte es sich wahrscheinlich nicht um einen Deckeneffekt, weil die einzelnen TeilnehmerInnen im SID schneller reagieren konnten. Ein Deckeneffekt wäre jedoch zu beobachten, wenn der Test so einfach zu lösen wäre, dass ein Großteil der TeilnehmerInnen den maximalen Wert hätte erreichen können. Trotz der teilweise unerwarteten Ergebnisse im MID zeigten die gesunden ProbandInnen die erwarteten Reaktionsmuster im SID, weshalb anzunehmen war, dass die Anweisungen korrekt ausgeführt wurden. Im MID erfolgte mit höherer Belohnung zwar keine schnellere Reaktion, aber die Fähigkeit exakt zu treffen nahm zu. Im SID war der gegenläufige Fall zu beobachten, hier reagierten die TeilnehmerInnen mit höherer Belohnung schneller bei gleichbleibender Trefferquote.

Als weitere Einflussgrößen kommen zusätzlich Unterschiede in der Generierung der Motivation, Interaktionen zwischen der Salienz und der Motivation, sowie individuelle, beeinflussende exogene oder endogene Faktoren in Frage. Motivation, Aufmerksamkeit und motorische Reaktion stellen komplexe und aufeinander abgestimmte neuronale Verarbeitungsprozesse dar, die in die in einer Reaktion münden (Di Bello et al., 2019). Di Bello und Mitarbeitende (2019) untersuchten die Wechselwirkungen zwischen Salienz, Motivation und motorischer Reaktion bei Affen. Dabei stieg die Aufmerksamkeit auf einen Hinweisreiz bei verminderter motorischer Reaktion (Di Bello, Giamundo, Brunamonti, Cirillo, & Ferrainas, 2019). Preciado und Mitarbeitende (2017) zeigten in einer Studie zur selektiven Aufmerksamkeitsrichtung, dass endogene Anreize, wie bestimmte Annahmen oder Vorerfahrungen, als endogene Stimuli dem belohnungsassoziierten Anreizen und den Aufgabenanweisungen entgegenwirken können (Preciado, Munneke, & Theeuwes, 2017). In dieser Studie wurde die Reaktion auf einen visuellen Reiz gemessen, weitere Parameter wie Vorerfahrungen oder affektive Einflüsse wurden nicht erfasst, können aber eine Rolle gespielt haben. Einige Studien legen nahe, dass unter der Erwartung der Belohnung dynamisch Motivation generiert, und der Hinweisreiz durch eine affektive Bewertung positiv verknüpft werden kann (Chiew & Braver, 2016). Anhand dieser Einordnung erfolgt eine zielgerichtete Motivation. Affektive Reize tragen demzufolge in hohem Maße dazu bei, dass die Salienz auf den Reiz ausgerichtet und gehalten wird. Umgekehrt werden aber auch Beobachtungen berichtet, die zeigen, dass es zur Demotivation führt, wenn die erwartete Belohnung ausbleibt (Anderson, Bush, & Spear, 2013). Für die Generierung der Motivation wird eine proaktive Prüfung der Aufmerksamkeitsressourcen angenommen, die dazu dient eine Optimierung der Leistung zu erzielen. Bezüglich der Aufmerksamkeits-Belohnungs-Interaktion bestehen Hinweise, dass die Belohnung die Leistung und die reaktive Kontrolle in Abhängigkeit von subcortikalen Regionen verbessern könnte. Bei geringer Differenz der Belohnungswerte zwischen Belohnung und Nichtbelohnung ist sogar eine kognitive Beeinträchtigung möglich. Diese sog. belohnungsassoziierte Verzerrung der Aufmerksamkeit kann auch aus einem aufgabenunrelevanten Stimulus resultieren (Taylor & Derakshan, 2013). Auch Breault und Mitarbeitende (2019) erbrachten durch Hirnelektrodenstimulierung bei Menschen Hinweise darauf, dass das sensomotorische System durch interne Stimuli variierbar scheint (Breault, Fitzgerald, Sarce, Gale, & Sarma, 2019).

Die Entwicklung individueller, dynamischer Reaktionsmuster kristallisierten sich anhand vieler Studienergebnisse als ein kaum vorhersagbarer Einflussfaktor heraus, der auch bei den hier untersuchten gesunden ProbandInnen eine unerwartete Rolle spielen könnte.

Zu bedenken ist auch, dass, wie von Berridge vorgeschlagen, Interaktionen mit physiologischen Zuständen („Cue-State“ Interaktionen) bestehen können, die mesocorticolimbischen Mechanismen steuern. Berridges Untersuchungen bestätigten, dass ein durch den Hinweisreiz ausgelöstes „Wanting“ zwischen „Alles – Nichts“ variieren, oder auch einzelne Belohnungswerte verschieben kann (Berridge, 2012). Die Motivationskraft von Hinweisreizen erwies sich in verschiedenen Studien durch eine Vielzahl physiologischer Faktoren modulierbar (Stress, emotionale Erregung, Hormone, Medikamente), mehr noch blieben bloße, abstrakte Hinweisreize ohne einen bestimmten inneren Zustand wirkungslos, um Motivation zu erzeugen (Berridge, 2012; Dayan & Berridge, 2014). Diese spannenden „Cue-State“ Interaktionen funktionierten jedoch auch in die umgekehrte Richtung. Das bedeutet, dass bestimmte Hinweisreize bestimmte physiologische Zustände hervorrufen konnten. Ein Beispiel sei die drogeninduzierte Motivation im Sinne von Craving (Cogan, Shapses, Robinson, & Tronson, 2018).

Andere individuelle Faktoren für die Zuschreibung von Salience identifizierte Dolcos (2020) indem er Einflüsse, wie Alter, Geschlecht und Persönlichkeitsmerkmale untersuchte (Dolcos et al., 2020). Dolcos (2020) kam zu der Beurteilung, dass der Unterschied im Entwicklungsstadium, im Alter und in verschiedenen Persönlichkeitsmerkmalen über die gesamte Lebensspanne hinweg Auswirkungen auf die Art und Weise der Aufmerksamkeitsprozesse hat (Anderson, 2017; Dolcos et al., 2020; Dolcos, Wang, & Mather, 2014). Auch ängstliche, depressive und vermeidende Persönlichkeitsmerkmale scheinen eine erhöhte Zuwendung von Aufmerksamkeitsressourcen, insbesondere für negative Stimuli zu begünstigen (Berggren, Richards, Taylor & Derakshan, 2013). Preciado, Munneke und Theeuwes (2017) untersuchten differenziert die Effekte exogener und endogener Hinweisreize auf die Aufmerksamkeitslenkung im Kontext von Belohnungsverarbeitung. In zwei Experimenten wurde die Reaktion auf belohnungsassoziierte Hinweisreize in Abhängigkeit von deren Verfügbarkeit, räumlicher Lokalisation und zeitlichem Abstand zur Belohnungsausgabe analysiert. Ein Hinweisreiz konnte dabei effektiv Aufmerksamkeit binden, solange er kongruent mit dem Belohnungsort blieb. Bei inkongruenten Hinweisreizen hingegen zeigte sich bereits auf einer frühen Wahrnehmungsebene (100 ms) eine Modulation – offenbar in Abhängigkeit zur Höhe der erwarteten Belohnung. Die Ergebnisse sprechen für eine dynamische Steuerung der Salienz durch motivationsabhängige Aufwands-Nutzen-Abwägungen (Preciado et al., 2017).

Gerade bei den gesunden ProbandInnen könnte dies eine mögliche Erklärung für die teils unerwarteten Ergebnisse im Verhalten darstellen. Trotz der Erwartung konsistenter Belohnungssensitivität zeigten sich variierende Reaktionsmuster, die womöglich durch individuell unterschiedlich ausgeprägte Erwartungen, emotionale Valenzzuschreibungen oder situativ geprägte Vorlieben und Aversionen gegenüber bestimmten Hinweisreizen (z. B. Gesichtsausdrücke) beeinflusst wurden. Auch spontane Neugier oder emotionale Reaktionen könnten eine Rolle gespielt haben, lassen sich jedoch experimentell nur schwer objektiv fassen. Dies deutet darauf hin, dass in der Gruppe der gesunden ProbandInnen nicht allein die extrinsische Belohnung entscheidend war, sondern auch intrinsische Bewertungsprozesse Einfluss auf das Verhalten nahmen. Ein zuletzt erwähnter möglicher Einflussfaktor liegt im „quantifizierbaren Element“ realer Belohnung, wie es in anderen Studien genutzt wurde: Demurie et al. (2012a) zeigten, dass die tatsächliche Auszahlung von Belohnungen im MID- und SID-Paradigma motivationsfördernd wirkt. Auch Knutson (2000) sowie Vohs, Mead und Goode (2006) konnten belegen, dass reale monetäre Anreize die Leistung positiv beeinflussen. Im Gegensatz dazu erhielten die ProbandInnen in der vorliegenden Untersuchung jedoch keine tatsächliche Auszahlung der im MID erspielten Geldsumme (Knutson et al., 2000b), was die Erwartungshaltung und Verhaltenssteuerung potenziell unterschiedlich beeinflusst haben könnte. Gerade bei gesunden ProbandInnen, deren Verhalten stärker an flexiblen, kontextabhängigen Bewertungsprozessen orientiert ist, könnte das Fehlen realer Belohnung zur Reduktion von Anreizsalienz geführt und somit zur Erklärung der unerwarteten Daten beigetragen haben.

5.2 Fragestellungen II: das Geschlecht als modulierender Einflussfaktor auf den Verarbeitungsprozess der Belohnungsantizipation bei PatientInnen mit Schizophrenie in Referenz zu gesunden ProbandInnen

In der vorliegenden Arbeit wurde das Geschlecht als potenziell modulierender Einflussfaktor untersucht. Unter den Null- und Alternativhypothesen H_0 - 3a/3b und H_1 - 3a/3b wurden günstige Einflüsse des weiblichen Geschlechts auf die Schwere der Erkrankung an Schizophrenie aufgeführt. Die Null- und Alternativhypothesen H_0 - 4a/4b und H_1 - 4a/4b stützten sich auf die Annahme, dass bei gesunden ProbandInnen ein sensitiveres Antizipieren eines belohnungsversprechenden Hinweisreizes beim männlichen Geschlecht zu verzeichnen sei.

Die Alternativhypothese $H_1 - 3a$ bestätigte sich nicht, es gilt die Nullhypothese $H_0 - 3a$ aufgrund fehlender Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit Schizophrenie. Genauso war die Alternativhypothese $H_1 - 3b$ unzutreffend, denn es waren keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Veränderung der Zielparameter bei verschiedenen Belohnungswerten zu beobachten. Das Geschlecht stellte auch bei den untersuchten gesunden ProbandInnen keinen signifikanten Einflussfaktor auf die Belohnungsantizipation im MID und SID dar. Die Alternativhypothesen $H_1 - 4a/b$ trafen nicht zu, das Ergebnis der Untersuchungen ergab keinen Anhalt für Geschlechtereffekte.

5.2.1 Untersuchung des Geschlechtseffekts bei PatientInnen mit Schizophrenie

Fragestellung II widmete sich dem Geschlecht als einen erfassbaren Einflussfaktor auf den Verarbeitungsprozess belohnungsassoziierter Hinweisreize (Belohnungsantizipation) bei einer Erkrankung an Schizophrenien.

Die Alternativhypothesen $H_1 - 3a/3b$ stellten die Annahme auf, dass Unterschiede in Reaktionszeiten und Trefferquoten zwischen Männern mit Schizophrenie im Vergleich zu Frauen, feststellbar seien. Entgegen der Erwartung wiesen die Zielparameter (RT, TQ) der untersuchten PatientInnen mit Schizophrenie keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die Belohnungsantizipation auf. Männer und Frauen mit Schizophrenie waren zudem gleichermaßen in der Lage visuell dargebotene Belohnungswerte im MID/SID über die verschiedenen Abstufungen hinweg zu erkennen und darauf reagieren. Nennenswert in diesem Punkt, sei die dünne und heterogene Studienlage. So handelte es sich meist um epidemiologische Studien, die den Einfluss des Geschlechtes auf die Erkrankung nahelegten. Die Divergenz der Ergebnisse der Hypothesenprüfung $H_0 - 3a/3b$ und $H_1 - 3a/3b$ wurden vor dem Hintergrund folgender Punkte diskutiert:

- die kleine Stichprobe,
- die Heterogenität der Werte innerhalb der Stichprobe, sowie
- die Komplexität überdeckender Faktoren, wie z.B. der Behandlungseffekt.

Die Annahme, dass bei der Erkrankung an Schizophrenie ein Geschlechtereffekt bei der Untersuchung eines Patientenkollektives zu einem bestimmten Zeitpunkt messbar seien, bestätigte sich nicht. Bereits der angenommene Gruppeneffekt ließ sich nicht nachweisen. Somit wurde deutlich, dass zum Zeitpunkt der Messung Geschlechterunterschied nicht darstellbar waren. Allein aus der Heterogenität des Krankheitsbildes ergab sich eine hohe

Streuung der erhobenen Einzelwerte, die von Individuum zu Individuum sehr unterschiedlich ausfielen.

Als Längsschnittstudie erwähnt sei eine Studie von Zhang (2012) mit 262 erstmals erkrankten und 969 chronisch erkrankten Schizophrenie-Patienten mit dem Ziel, Rückschlüsse auf geschlechtsspezifische Krankheitsunterschiede zu erhalten. Die Auswertung der Daten bezog sich auf den Zeitraum von 16 Monaten. Dabei wurden bei den chronisch erkrankten Patienten geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf das Alter bei Beginn der Erkrankung, das Rauchen, den Schweregrad der Symptome und die kognitiven Funktionen beobachtet, wobei Frauen begünstigt schienen. Bei den Patienten mit Schizophrenie in der ersten Episode waren kaum geschlechtsspezifische Unterschiede zu beobachten (Zhang et al., 2012). Trotz des zunächst vergleichbar anmutenden Bildes ergaben sich bei näherer Betrachtung deutliche Einschränkungen für die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse, in Zhangs (2012) Untersuchungen erhielten 262 PatientInnen mit erstmaliger Erkrankung keine Medikamente, die 960 chronisch erkrankten PatientInnen waren zwar medikamentös eingestellt, zeigten aber die Einschränkung über den Zeitraum von mehreren Monaten. Unklar blieb in Zhangs Studie auch, ob die PatientInnen mit Erstmanifestation später Medikamente erhielten, oder wie oft die Untersuchungen erfolgten (Zhang et al., 2012). Anders die 54, in vorliegender Studie untersuchten PatientInnen, die auf der Skala des PANSS leichtere Symptome zeigten, stabil auf eine antipsychotische Medikation eingestellt waren und bei denen ein Querschnitt erhoben wurde. Wichtige Faktoren, wie die Erkrankungsschwere, die Unterschiede in der klinischen Behandlung, sowie das Studiendesign könnten dazu geführt haben, dass krankheitsbezogene Einbußen insgesamt, sowie auch Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit Schizophrenie hinsichtlich der in dieser Studie erhobenen Verhaltensdaten bei der Präsentation belohnungsassoziierter Hinweisreize nicht darstellbar waren. In vorliegender Studie wurden 54 PatientInnen (Männer $n = 31$ Frauen $n = 23$) zu einem einzigen Zeitpunkt untersucht. Wichtig in diesen Zusammenhang war auch, dass keine einheitlich validierten Referenzwerte für Reaktionszeiten und Trefferquoten bei einer Erkrankung an Schizophrenie existieren. Durch Mittelwerte ließ sich nur bedingt eine realistische Darstellung erreichen. Für die Wichtigkeit vielfältiger Faktoren mit zu berücksichtigen, sprachen weitere epidemiologische Studien, in denen sich Zusammenhänge mit dem Alter bei Erstdiagnose, der Symptomausprägung, den Krankenhausaufenthalten, Komorbiditäten und dem psychosozialen und kulturellen Kontext andeuteten (Sommer, Tiihonen, van Mourik, Tanskanen, & Taipale, 2020).

Unter den Alternativ- und Nullhypothesen $H_1 - 3b$ und $H_0 - 3b$ wurde zusätzlich untersucht, ob Unterschiede in der Erkennung von Belohnungswerten zwischen Männern und Frauen mit

Schizophrenie bestehen. Hier wurden Einschränkungen bei den männlichen Patienten erwartet $H_1 - 3b$, die in hohem Maße das sozialen Belohnungsparadigma betreffen. Jedoch waren keine Einschränkungen der Erkennung der Wertigkeiten zu beobachten, was vor allem für den SID bei den männlichen Patienten überraschend schien. Eine weitere Studie von Zhang (2017) bot in dem Fall die größten Unstimmigkeiten. Zhang (2017) untersuchte 192 chronisch erkrankte PatientInnen mit Schizophrenie auf geschlechtsspezifische, Defizite der Gedächtnis- und Merkfähigkeitsleistungen in Bezug auf soziale Bereiche. Die Studie erfolgte mittels einer etablierten Testbatterie, der MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB). Zhang und Kollegen (2017) fanden bei den PatientInnen eine geschlechtsunabhängige, generelle Einschränkung in sozialer Kognition und sprachlichen Fähigkeiten im Vergleich zu gesunden ProbandInnen. Außerdem bestanden jedoch bei den Männern mit Schizophrenie größere Defizite bei sozialkognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu Frauen. Diese Unstimmigkeit erforderte eine differenziertere Auseinandersetzung. Interessant war, dass trotzdem keine Unterschiede der Aufmerksamkeit zwischen Männern und Frauen mit Schizophrenie gefunden wurden (Zhang et al., 2017). Zhang (2017) verwendete den Mayer-Salovey-Caruso Test (MESCEIT) zur Erfassung der emotionalen Intelligenz, der Bereich wie emotionale und soziale Problemlösefähigkeit involvierte und somit nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit den Daten der vorliegenden Studie bestand. Das SID-Paradigma erforderte in erster Linie Fähigkeiten, wie Aufmerksamkeitslenkung und Konzentration. Eine soziale oder emotionale Entscheidung war zur Bewältigung der SID-Aufgabe war nicht erforderlich. Unter dem Blickwinkel zeichnete das Ergebnis ein weniger unerwartetes Bild und fügte sich sogar in den Gesamtkontext Untersuchung von Zhang ein (Zhang et al., 2017). So fanden sich im Kollektiv der 54 Patienten unserer Studie hinsichtlich der Belohnungswerte keine Unterschiede in Aufmerksamkeit und Konzentration zwischen Männern und Frauen mit Schizophrenie (Zhang et al., 2017). Weiterer Einklang bestand auch mit einer Studie von Mossaheb und KollegInnen (2018), bei der PatientInnen mit Schizophrenie keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Fähigkeit Gesichtsausdrücke zu erkennen, aufwiesen. Mossaheb und KollegInnen präsentierten, im Unterschied zu SID, diverse positive und negative emotionale Gesichtsausdrücke. Dabei wurde deutlich, dass PatientInnen mit Schizophrenie positive Gesichtsausdrücke besser identifizieren konnten. Sie zeigten jedoch interessanterweise Schwierigkeiten bei der Identifikation negativer, emotionaler Mimik (Mossaheb et al., 2018). Damit passte das zum Bild der 54 untersuchten PatientInnen, die lächelnde Gesichter ohne Geschlechtereffekt identifizieren konnten. In weiteren Studien könnte geprüft werden, ob dieser Effekt auch für verschiedene Abstufungen negativer Gesichtsausdrücke besteht, und ob dann

ein Geschlechtereffekt feststellbar sein könnten. Ein Punkt, der einbezogen musste, war die undifferenzierte Erfassung der antipsychotischen Medikation nach Klassen. So konnten medikamentöse Wirkungen und Nebenwirkungen nicht auf unterschiedlichen Ausprägungen geprüft werden, schienen aber laut Literatur geschlechtsabhängige Charakteristika zu besitzen (Castellani et al., 2019). Geschlechtsunterschiede hinsichtlich des Ansprechens auf typische und atypische Antipsychotika wurden bei Schizophrenie im Rahmen einer dreijährigen, prospektiven Beobachtungsstudie in zehn europäischen Ländern untersucht. Die analysierte Stichprobe umfasste 4529 Männer (56,68 %) und 3461 Frauen (43,32 %) mit einer Erkrankung aus dem Schizophreniespektrum. Die Ergebnisse zeigten, dass das Ansprechen auf Antipsychotika geschlechtsspezifische Unterschiede aufwies, aber im hohen Maße von der Wahl des Antipsychotikums abhängig war (Ochoa, Usall, Cobo, Labad, & Kulkarni 2012b). Frauen schienen niedrigere Dosen zu benötigen und häufiger Nebenwirkungen zu entwickeln (Rubin; Haas, Keshavan, Sweeny, & Maki, 2008; Sainz, Prieto, & Crespo-Facorro, 2019). Die untersuchten PatientInnen mit Schizophrenie waren stabil auf eine antipsychotische Medikation eingestellt. Die pharmakologische Beeinflussung einzelner Rezeptorprofile konnte im Rahmen dieser Studie nicht dargestellt werden, da es sich nicht um eine Studie mit pharmakologischem Fokus handelte.

5.2.2 Geschlechtseffekt in der Referenzgruppe der gesunden ProbandInnen

Dieser Teil der Fragestellung II widmete sich der Untersuchung der Null- und Alternativhypothesen H_0 -4a/4b und H_1 -4a/4b zum Einfluss des Geschlechts auf die Verarbeitung belohnungsassoziierter Hinweisreize (Belohnungsantizipation) bei gesunden ProbandInnen, gemessen anhand der Zielparameter Reaktionszeit (RT) und Trefferquote (TQ). Die Alternativhypothesen postulierten längere RT und geringere TQ bei Frauen im Vergleich zu Männern sowie geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anpassung an monetäre und soziale Belohnungswerte. Es wurde angenommen, dass Frauen Belohnungswerte weniger sensitiv antizipieren. Insgesamt zeigten sich jedoch keine Hinweise auf eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Aktivierbarkeit der Reaktion auf belohnungsassozierte Hinweisreize zugunsten der Männer. Auch Alternativhypothese H_1 -4b musste abgelehnt und die Nullhypothese beibehalten werden, da gesunde Männer keine sensitivere Verhaltensanpassung auf motivationale Hinweisreize zeigten als gesunde Frauen. Zwar zeigte sich bei allen gesunden ProbandInnen im SID-Paradigma eine Verkürzung der Reaktionszeit mit steigendem Belohnungswert – diese war jedoch geschlechtsunabhängig. Eine ähnliche, geschlechtsneutrale Präferenz für das SID konnte auch in anderen

Studien gezeigt werden (z. B. Wang et al., 2017). In der Literatur werden dennoch geschlechtsspezifische Unterschiede diskutiert, insbesondere in Bezug auf die Verarbeitung negativer affektiver Reize. So reagieren Frauen beispielsweise stärker auf wütende Gesichter, selbst bei wiederholter Darbietung (Spalek et al., 2015), während Männer primär auf neue negative Stimuli reagieren (Andreano et al., 2014). Solche affektiven Aspekte – insbesondere negative Reize – wurden im Rahmen der vorliegenden Studie nicht erfasst, da der Fokus ausschließlich auf der Belohnungsantizipation lag. Im etablierten SID-Paradigma werden ausschließlich lachende Gesichter verwendet, was mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Reizverarbeitung überdecken könnte. Darüber hinaus wird berichtet, dass Frauen stärker durch sogenannte „Bottom-up“-Stimuli ablenkbar sind (Baeken et al., 2010). Auch diese Reiztypen wurden im vorliegenden Design nicht berücksichtigt. Selbst in Studien mit gezieltem Fokus auf „Bottom-up“-Reizverarbeitung erwies sich Geschlecht nicht als einheitlicher Modulationsfaktor: Innerhalb der Geschlechtergruppen zeigten sich interindividuelle Unterschiede in Sensitivität und Ablenkbarkeit, die wiederum mit Leistungsunterschieden assoziiert waren (Denkova et al., 2010). Diese Befunde legen nahe, dass Geschlecht allein kein stabiler Modulator für Verhaltensanpassung auf motivationale Hinweisreize ist. Vielmehr scheint ein Zusammenspiel individueller neurobiologischer und kognitiver Faktoren entscheidend. Im Rahmen aktueller Modelle der sozialen Belohnungsverarbeitung rückt insbesondere das dopaminerge System in den Fokus. Es deutet sich an, dass Projektionen vom medialen ventralen Tegmentum (VT) zum Nucleus accumbens (NA) die Salienz sozialer Reize kodieren, indem sie auf sowohl belohnende als auch aversive soziale Reize mit einer phasischen Freisetzung von Dopamin reagieren. Diese kurzfristige Aktivierung spiegelt die subjektive Relevanz eines Reizes wider – unabhängig von seiner affektiven Komponente. Demgegenüber scheinen Projektionen vom lateralen VT zum NA spezifisch die Valenz sozialer Reize zu repräsentieren, denn belohnende Reize führen zu einer Erhöhung der tonischen Dopaminfreisetzung, während aversive Reize eine tonische Suppression der Dopaminfreisetzung bewirken (García-León et. al., 2025). Dieses differenzierte dopaminerge Antwortprofil erlaubt eine präzise Bewertung der emotionalen Bedeutung sozialer Reize. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte dopaminerge Signalintensität im NA mit stärkeren Symptomen sozialer Ängste assoziiert war – jedoch nicht mit generalisierter Angst (Calderaro et. al., 2025). Dies deutet auf eine spezifische Verschaltung zwischen Belohnungs- und affektiven Netzwerken hin, insbesondere im sozialen Kontext. Zukünftige Studien sollten daher neben dem Geschlecht auch differenzierende Variablen wie individuelle dopaminerge Sensitivität, sozial-affektive Kompetenzen sowie in die Modellierung motivierter Verhaltensprozesse einbeziehen. Insgesamt gilt die Wirkung von Anreizwerten in

der Literatur durchgängig als komplexer, fluktuierender Prozess, bei dem auch die habituelle Variabilität des dopaminergen Systems zu berücksichtigen ist (Difeliceantonio & Berridge, 2016; Richter et al., 2013/2017).

Daraus ergibt sich ein Ausblick für weiterführenden Studien, die im Rahmen der vorliegenden Studie nicht werden konnten. Die erhobenen Daten stellen Informationen zu belohnungsbezogenen Verhaltensmustern von PatientInnen mit Schizophrenie und gesunden ProbandInnen bereit. Der Verarbeitungsprozess zwischen Reizwahrnehmung und Handlung durchläuft mehrere Stufen von Aufmerksamkeitszuweisung, Einordnen ins Selbstkonzept, Selbstreflektion sowie Abgleich mit erlernten Verhaltensmustern, dem höheren inneren Wertesystem und emotionalen Erleben. Daraus wird eine bewusste oder unbewusste Reaktion generiert. Jeder einzelne Teilprozess unterliegt individuellen Bewertungen und Validierungen, die bei den PatientInnen mit Schizophrenie Defizite aufweisen können. Die Beeinträchtigungen wertebasierter Entscheidung und positiver Bewertung sozialer Interaktion, sowie Beeinträchtigung der Komponente „Liking“ bei intaktem „Wanting“ im Sinne der Hypothese der „Incentive Saliency“ bieten eine weitgefächertes Forschungsfeld in Bereichen der experimentellen, sowie der klinischen und epidemiologischen Forschung. Unter dem Aspekt einer fehlerhaften Codierung des Vorhersagefehlers bietet die Entscheidungsfindung sowie die Fähigkeit zur sozialen Interaktion ein spannendes Forschungsfeld. Eine geringere Selbstsicherheit im Verhältnis zur Selbstreflexion sagt ein Ansprechen der Behandlung bei psychologischen Interventionen voraus, und daher können künftige Unterschiede bei psychologischen Interventionen untersucht werden. Einen Zugewinn können fMRT-Studien bieten, um neuronale Aktivierungsmuster bei erkrankten, sowie auch bei gesunden Menschen darzustellen. Auch die Effekte medikamentöser Behandlung bedürfen weiterer Untersuchung. Insgesamt scheinen höhere, individuelle Wertesysteme bei den gesunden ProbandInnen und bei den PatientInnen mit Schizophrenie eine Auswirkung auf die erhobenen Daten zu haben. Deutlich wird auch, dass diese Wertesysteme hochindividuellen Einflussfaktoren unterliegen. Qu, Météreau, Butera, Villevall und Dreher (2019) haben gesunde ProbandInnen hinsichtlich ihrer Entschlusskraft untersucht, Entscheidung zwischen materiellen und moralischen Werten zu treffen. Hier ist das Abwägen der materiellen Werte, gegenüber eigener moralischer Werten im fMRT mit einer Aktivierung im ventralen Putamen assoziiert gewesen (Qu, Météreau, Butera, Villevall & Dreher, 2019). Studien zu inneren Wertesystemen und Entscheidungen, die aufgrund dessen getroffen werden, sind ein bei Gesundheit und Krankheit ein breites Forschungsfeld.

5.3 Limitationen des Belohnungsparadigmas

In dieser Studie wurde das Instrument eines klassischen MID, und dessen modifizierter Form für soziale Anreize, der SID, verwendet. Die beiden Paradigmen entsprachen im Wesentlichen dem Fall der operanten Konditionierung. Die in dieser Studie verwendete Standardversion erforderte zusätzlich, dass die teilnehmende Person auf einen Zielreiz reagierte, der nach einem Hinweisreiz, aber vor der eigentlichen Belohnung angezeigt wurde. Ob die angekündigte Belohnung geliefert wurde, hing von der individuellen Reaktionszeit ab. Incentive Delay Tasks stellen ein etabliertes Mittel zur Erforschung von Prozessen der Belohnungsverarbeitung dar. Mithilfe des MID-Paradigmas ließ sich der gesamte Prozess der Belohnungsverarbeitung von der Anreizpräsentation über die Aufgabenerfüllung und die Salienz und die mögliche Diskontierung der Belohnung aufgrund von Verzögerungen bis hin zur konsumatorischen Phase in verschiedenen Populationen unter verschiedenen Belohnungsmodalitäten untersuchen. Weiter bestand auch die Möglichkeit andere Variationen wie den SID einzuführen. Allerdings war die Aussagekraft des Paradigmas selbst ebenso begrenzt, wie die Aussagekraft der angewendeten isolierten Reaktionszeitbestimmung. So konnten lediglich indirekte Rückschlüsse auf die Prozesse des endogenen Belohnungssystems erfolgen. Jedoch wurde das Paradigma dennoch gewählt, da es flexibel genug war, um viele Facetten der Belohnungsverarbeitung zu untersuchen und dennoch einen Vergleich zwischen Studien zu ermöglichen. Im Fall der operanten Konditionierung folgte einem Reiz eine Belohnung oder nicht. Während der MID/SID-Aufgabe folgte auf ein Verhalten eine Verstärkung.

5.4 Reaktionszeiten und deren Validierung für PatientInnen mit Schizophrenie

In der vorliegenden Studie werden Reaktionszeiten und Trefferquoten während der Durchführung eines Incentive Delay Tasks als messbare Größe mit einer Aktivierung des Belohnungssystems korreliert. Unterschiede in der Motivation sind in früheren Studien anhand der Reaktionszeitverkürzung und Trefferquotenzunahme taskabhängig über die verschiedenen Altersgruppen dargestellt worden. In Bezug auf PatientInnen mit Schizophrenie gaben Incentive Delay Tasks über die dysfunktionalen Prozesse beim belohnungsassoziierten Lernen bisher einen wichtigen Einblick in die Pathomechanismen der Erkrankung. Die fehlende Adaption der Reaktionszeiten stellte in verschiedenen Studien ein Maß für die Motivationsstörungen dar. So prüfte Roiser über eine Reaktionszeitmessung, inwieweit es bei

PatientInnen mit Schizophrenie zu einer Beschleunigung von Reaktionszeiten auf relevante und irrelevante Stimuli kommt, um eine Aussage über die Anreizwirkung treffen zu können (Roiser et al. 2019). Eine Schwierigkeit für Studie besteht darin, dass keine standardisierten Werte für erkrankte PatientInnen bekannt sind. Die Reaktionszeiten der PatientInnen unterlagen aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und zuletzt auch aufgrund der unterschiedlichen Medikamenteneffekte einer großen Streubreite.

5.5 Medikamentöse Behandlung der PatientInnen mit Schizophrenie und das Chlorpromazinäquivalent (CPZ) als Kofaktor

Ein limitierender Faktor der vorliegenden Untersuchung war die unzulängliche Erfassbarkeit der antipsychotischen Medikation. Aufgrund der Heterogenität antipsychotischer Medikamente war eine Untersuchung von Subgruppen mit gleicher Medikation nicht möglich. Daraus hätte sich eine zu kleine Stichprobe pro Gruppe ergeben. In zukünftigen Studien könnte dies jedoch thematisiert werden. Es ist bisher nicht abschließend geklärt, ob das Fehlen von Beeinträchtigungen des Belohnungssystems bei PatientInnen mit Schizophrenie auch bei einer Verabreichung von Antipsychotika der ersten Generation bzw. bei keiner Behandlung mit Antipsychotika beobachtet werden kann. In unserer Gruppe der PatientInnen wurde niemand ausschließlich mit Antipsychotika der ersten Generation behandelt: Fünf PatientInnen erhielten eine Kombination von Antipsychotika der ersten und zweiten Generation. Alle anderen PatientInnen wurden mit Antipsychotika der zweiten Generation behandelt. Außerdem war aufgrund der begrenzten Stichprobengröße und der heterogenen Gruppe von Antipsychotika der zweiten Generation eine Betrachtung der einzelnen Medikamente nicht möglich, sodass die heterogene Gruppe der Antipsychotika der zweiten Generation nur als Gesamtgruppe betrachtet werden konnten.

In der vorliegenden Studie wurde die antipsychotische Medikation außerdem in vier Gruppen zusammengefasst: 1. Behandlung mit Antipsychotika der ersten (FGA = First Generation Antipsychotika) und der zweiten Generation (SGA = Second Generation Antipsychotika) sowie eine 2. und 3. medikamentöse Behandlung aus einer Kombination aus einem Antipsychotikum der ersten Generation und einem bzw. zwei Antipsychotika der zweiten Generation (FGA + SGA; FGA + SGA + SGA). Ebenfalls berücksichtigt wurde 4. eine Kombinationsbehandlung mit zwei Antipsychotika der zweiten Generation (SGA + SGA). Dieses Vorgehen diente einer vereinfachten und realisierbaren Darstellung der eingenommenen Medikation. Die Einnahme

einer antipsychotischen Medikation wurde ab einer Behandlungsdauer > 3 Tage erfasst und nach Antipsychotika der ersten Generation (FGA) und Antipsychotika der zweiten Generation eingeteilt. Es sind weitere Studien mit größeren Stichproben notwendig, um den Einfluss verschiedener Antipsychotika der zweiten Generation zu verifizieren und mit medikamentös unbehandelten bzw. mit Antipsychotika der ersten Generation behandelten PatientInnen zu vergleichen. Zum Vergleich der neuroleptischen Potenz der Präparate wurde als Kofaktor das jeweilige CPZ erfasst. Diesbezüglich war für Neuroleptika der zweiten Generation bzw. für atypische Antipsychotika zu beachten, dass die antipsychotische Wirkung nicht mit der Affinität zum D2-Rezeptor korrelierte und deren antipsychotische Potenz weitgehend unabhängig vom Auftreten von extrapyramidalen Störungen war. Deshalb wurden Dosisäquivalenztabelle für SGA oder einer Kombination aus SGA + FGA entwickelt. Diese Methoden fanden hauptsächlich Anwendung in der klinischen Praxis bei der Umstellung der antipsychotischen Medikation bei der Wahl der Zieldosis auf der Basis von Dosisäquivalenzdaten des neuen Antipsychotikums. Trotz dieser pharmakologischen Heterogenität waren die Unterschiede in der Wirksamkeit gering und wurden im klinischen Alltag gegen größere Unterschiede in Nebenwirkungen abgewogen. Die Unterschiede im Nebenwirkungsprofil bildeten somit einen weiteren limitierenden Faktor hinsichtlich der Behandlung mit Antipsychotika. Weiter werden die Methoden aber auch in der klinischen Forschung angewandt, um Arzneimitteldosisvergleiche in pharmakologisch-epidemiologischen Arzneimittelnutzungsstudien vorzunehmen. Eine passende Methode für vorliegende Studie, in der es lediglich um eine Abbildung der aktuellen Medikation geht, ohne dabei den Einfluss eines einzelnen Medikaments auf das Belohnungssystem nachweisen zu können, konnte unter den neueren Methoden nicht gefunden werden. In dieser Studie kam die Methode der CPZ zur Anwendung, da nach wie vor keine andere Methode als „Goldstandard“ betrachtet werden konnte. Es war nicht realisierbar, dass alle eingenommenen Antipsychotika aufgrund der unterschiedlichen Rezeptorprofile in festen Dosiswerten in den verschiedenen Erkrankungsphasen verglichen werden konnten. Dennoch teilten alle Medikamente die Eigenschaft als D2-Rezeptor Antagonisten als kleinsten gemeinsamen Nenner.

6. Zusammenfassung

Diese Studie untersuchte die belohnungsbezogene Reaktionsverarbeitung bei PatientInnen mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden ProbandInnen mithilfe zweier etablierter experimenteller Paradigmen: dem klassischen „Monetary Incentive Delay Task“ (MID) sowie dem modifizierten sozialen Belohnungsparadigma (SID), das erstmals bei dieser klinischen Population zur Anwendung kam. Ziel war es, auf Grundlage der erhobenen Reaktionszeiten (RT) und Trefferquoten (TQ) Rückschlüsse auf die motivationale Komponente der Belohnungsverarbeitung („Wanting“) zu ziehen – unter der theoretischen Annahme einer aberranten „Incentive Saliency“ infolge dopaminerger Dysfunktion bei Schizophrenie. Die Ergebnisse zeigten, dass PatientInnen mit Schizophrenie tendenziell verlängerte Reaktionszeiten aufwiesen, jedoch in beiden Paradigmen eine differenzielle Anpassung der Reaktionsmuster an die Belohnungswertstufen möglich war. Damit ergaben sich Hinweise auf eine grundsätzlich erhaltene, wenngleich abgeschwächte, Fähigkeit zur motivationalen Reizverarbeitung. In der Gruppe der gesunden ProbandInnen zeigten sich ebenfalls dynamisch anpassungsfähige Verhaltensmuster, allerdings mit einer breiten Streuung individueller Reaktionsprofile. Insgesamt wiesen beide Gruppen – entgegen der Erwartungen – polytome Verhaltensdaten auf. Dieses Ergebnis deutet auf komplexere, höherstufige neuronale Bewertungsprozesse hin. Verschiedene Erklärungsansätze wurden im Lichte von individuellen Unterschieden (z. B. Werthaltungen, Aufmerksamkeitsprozesse) und krankheitsspezifische Faktoren diskutiert. Die Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Effekte erfolgte mit dem Ziel, mögliche Vorteile weiblicher PatientInnen im Hinblick auf mildere Symptomverläufe differenziert zu erfassen. Die Befunde sprechen für ein dynamisches, flexibel modulierbares belohnungsbezogenes Verhalten bei Schizophrenie, das durch etablierte Paradigmen wie MID und SID abgebildet werden kann.

Summary

This study investigated reward-related response processing in patients with schizophrenia compared to healthy subjects using two established experimental paradigms: the classic "Monetary Incentive Delay Task" (MID) and the modified social reward paradigm (SID), which was used for the first time in this clinical population. The aim was to draw conclusions about the motivational component of reward processing ("wanting") on the basis of the recorded reaction times (RT) and hit rates (TQ) - under the theoretical assumption of aberrant "incentive salience" due to dopaminergic dysfunction in schizophrenia. The results showed that patients with schizophrenia tended to have longer reaction times, but that in both paradigms a differential adaptation of the reaction patterns to the reward value levels was possible. This provided evidence of a fundamentally preserved, albeit weakened, ability to process motivational stimuli. The group of healthy test subjects also showed dynamically adaptable behavioural patterns, albeit with a wide spread of individual reaction profiles. Overall, both groups showed - contrary to expectations - polytomous behavioural data. This result indicates more complex, higher-level neuronal evaluation processes. Various explanatory approaches were discussed in the light of individual differences (e.g. values, attention processes) and disease-specific factors. Gender-specific effects were taken into account with the aim of differentiating between possible advantages of female patients with regard to milder symptom progression. The findings suggest a dynamic, flexibly modulatable reward-related behaviour in schizophrenia, which can be represented by established paradigms such as MID and SID.

7. Literaturverzeichnis

1. **Abi-Dargham, A., (2012).** Is it in our genes: Oxytocin, dopamine, stress, and sex. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.007>
2. **Abi-Dargham, A., Gil, R., Krystal, J., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., Bowers, M., ... Laruelle, M., (1998).** Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *The American Journal of Psychiatry*, 155(6), 761–7. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.6.761>
3. **Anderson, B. A., (2017).** Reward processing in the value-driven attention network: reward signals tracking cue identity and location. *Social cognitive and affective neuroscience*, 12(3), 461–467. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw141>
4. **Anderson, R. I., Bush, P. C., & Spear, L. P., (2013).** Environmental manipulations alter age differences in attribution of incentive salience to reward-paired cues. *Behavioural brain research*, 257, 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.09.021>
5. **Andreano, J. M., Dickerson, B. C., & Barrett, L. F., (2014).** Sex differences in the persistence of the amygdala response to negative material. *Social cognitive and affective neuroscience*, 9(9), 1388–1394. <https://doi.org/10.1093/scan/nst127>
6. **Andreasen, N. C., Flaum, M., Schultz, S., Duzyurek, S., & Miller, D., (1997).** Diagnosis, methodology and subtypes of schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 35(2), 61–63. <https://doi.org/10.1159/000119390>
7. **Austin J. H. (2013).** Zen and the brain: mutually illuminating topics. *Frontiers in psychology*, 4, 784. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00784>
8. **Baeken, C., Van Schuerbeek, P., De Raedt, R., Bossuyt, A., Vanderhasselt, M. A., De Mey, J., & Luypaert, R., (2010).** Passively viewing negatively valenced baby faces attenuates left amygdala activity in healthy females scoring high on 'Harm Avoidance'. *Neuroscience letters*, 478(2), 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.073>
9. **Barch, D. M., & Dowd, E. C., (2010).** Goal representations and motivational drive in schizophrenia: The role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq068>
10. **Berggren, N., Richards, A., Taylor, J., & Derakshan, N., (2013).** Affective attention under cognitive load: reduced emotional biases but emergent anxiety-related costs to inhibitory control. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 188. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00188>
11. **Bergen, S. E., O'Dushlaine, C. T., Lee, P. H., Fanous, A. H., Ruderfer, D. M., Ripke, S., ... Corvin, A., (2014).** Genetic modifiers and subtypes in schizophrenia: Investigations of age at onset, severity, sex and family history. *Schizophrenia Research*, 154(1–3), 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.030>
12. **Berridge, K. C., (1996a).** Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20(1), 1–25. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(95\)00033-B](https://doi.org/10.1016/0149-7634(95)00033-B)
13. **Berridge, K. C., (1996b).** Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(95\)00033-B](https://doi.org/10.1016/0149-7634(95)00033-B)
14. **Berridge, K. C., (2009).** Wanting and liking: *Observations from the neuroscience and psychology laboratory*. *Inquiry*, 52(4), 378–398. <https://doi.org/10.1080/00201740903087359>
15. **Berridge, K. C. (2012).** From prediction error to incentive salience: Mesolimbic computation of reward motivation. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.07990.x>
16. **Berridge K. C., (2018).** Evolving Concepts of Emotion and Motivation. *Frontiers in psychology*, 9, 1647. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01647>
17. **Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L., (2015).** Pleasure systems in the brain. *Neuron*, 86(3), 646–664. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>
18. **Berridge, K. C., & Robinson, T. E., (1998).** What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00019-8)

19. **Berridge, K. C., Robinson, T. E., & Aldridge, J. W., (2009).** Dissecting components of reward: “liking”, “wanting”, and learning. *Current Opinion in Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014>
20. **Bitter, I., Treuer, T., Dyachkova, Y., Martenyi, F., McBride, M., & Ungvari, G. S., (2008).** Antipsychotic prescription patterns in outpatient settings: 24-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *European Neuropsychopharmacology*, 18(3), 170–180. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.08.001>
21. **Blanchard, J. J., Cohen, A. S., & und Carreño, J. T., (2007).** Emotion and Schizophrenia. *Emotion and Psychopathology: Bridging Affective and Clinical Science*, 103–122. <https://doi.org/10.1037/11562-005>
22. **Blanchard, J. J., Park, S. G., Catalano, L. T., & Bennett, M. E. (2015).** Social affiliation and negative symptoms in schizophrenia: Examining the role of behavioral skills and subjective responding. *Schizophrenia research*, 168(1-2); DOI: [10.1016/j.schres.2015.07.019](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.019)
23. **Brand, B. A., Haveman, Y., de Beer, F., de Boer, J. N., Dazzan, P., & Sommer, I. (2021).** Antipsychotic medication for women with schizophrenia spectrum disorders. *Psychological medicine*, 52(4), 1–15. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004591> 491–497. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.019>
24. **Breault, M. S., Fitzgerald, Z. B., Sacré, P., Gale, J. T., Sarma, S. V., & González-Martínez, J. A., (2019).** Non-motor Brain Regions in Non-dominant Hemisphere Are Influential in Decoding Movement Speed. *Frontiers in neuroscience*, 13, 715. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00715>
25. **Bunzeck, N., & Düzel, E., (2006).** Absolute Coding of Stimulus Novelty in the Human Substantia Nigra/VTa. *Neuron*, 51(3), 369–379. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.06.021>
26. **Buschschulte, A., Boehler, C. N., Strumpf, H., Stoppel, C., Heinze, H. J., Schoenfeld, M. A., & Hopf, J. M., (2014).** Reward- and attention-related biasing of sensory selection in visual cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 26(5), 1049–1065. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00539
27. **Bush, G., Vogt, B. A., Holmes, J., Dale, A. M., Greve, D., Jenike, M. A., & Rosen, B. R., (2002).** Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(1), 523–528. <https://doi.org/10.1073/pnas.012470999>
28. **Cakmakli, G. Y., Oruckaptan, H., Saka, E., & Elibol, B., (2009).** Reversible acute cognitive dysfunction induced by bilateral STN stimulation. *Journal of Neurology*, 256(8), 1360–1362. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5103-9>
29. **Calcott, R. D. & Berkman, E. T., (2014).** Attentional flexibility during approach and avoidance motivational states: the role of context in shifts of attentional breadth. *Journal of experimental psychology. General*, 143(3), 1393–1408. <https://doi.org/10.1037/a0035060>
30. **Callesen M. B., Hansen K. V., Gjedde A., Linnet J., & Møller A., (2013).** Dopaminergic and clinical correlates of pathological gambling in Parkinson's disease: a case report. *Front Behav Neurosci.*;7:95. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00095>
31. **Callicott, J. H. (2000).** Physiological Dysfunction of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia Revisited. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.11.1078>
32. **Carlson, J., Ochoa, S., Haro, J. M., Escartín, G., Ahuir, M., Gutierrez-Zotes, A., ... Gallo, P., (2009).** Adaptation and validation of the quality-of-life scale: Satisfaction with Life Domains Scale by Baker and Intagliata. *Comprehensive Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.05.008>
33. **Carlsson, A. (1978).** Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/ajp.135.2.165>
34. **Carlsson, A. & Carlsson, M. L., (2006).** A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: The path to discovery. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(1), 137–142
https://www.researchgate.net/publication/7141195_Carlsson_A_Carlsson_ML_A_dopaminergic_deficit_hypothesis_of_schizophrenia_the_path_to_discovery_Dialogues_Clin_Neurosci_8_137-142.

35. **Carlsson, A. & Lindqvist, M., (1963).** Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 20(2), 140–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x>
36. **Carlsson, M. L., Carlsson, A., & Nilsson, M., (2004).** Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back. *Current Medicinal Chemistry*, 11(3), 267–277. <https://doi.org/10.2174/0929867043456034>
37. **Carpenter, W. T., Jr, Heinrichs, D. W., & Wagman, A. M., (1988).** Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *The American journal of psychiatry*, 145(5), 578–583. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.5.578>
38. **Castellani, L. N., Costa-Dookhan, K. A., McIntyre, W. B., Wright, D. C., Flowers, S. A., Hahn, M. K., & Ward, K. M., (2019).** Preclinical and Clinical Sex Differences in Antipsychotic-Induced Metabolic Disturbances: A Narrative Review of Adiposity and Glucose Metabolism. *Journal of psychiatry and brain science*, 4, e190013. <https://doi.org/10.20900/jpbs.20190013>
39. **Castro, D. C. & Berridge, K. C., (2017).** Opioid and orexin hedonic hotspots in rat orbitofrontal cortex and insula. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(43), E9125–E9134. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705753114>
40. **Catalano, L. T., Heerey, E. A., Blanchard, J. J., & Gold, J. M., (2015).** Reduced sensitivity to social rewards in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 41, S164–S165. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbv010>
41. **Catalano, L. T., Heerey, E. A., & Gold, J. M., (2018).** The valuation of social rewards in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 127(6), 602–611. <https://doi.org/10.1037/abn0000366>
42. **Caton, C. L., Xie, H., Drake, R. E., & McHugo, G., (2014).** Gender differences in psychotic disorders with concurrent substance use. *Journal of dual diagnosis*, 10(4), 177–186. <https://doi.org/10.1080/15504263.2014.961882>
43. **Chowdhury, T. G., Wallin-Miller, K. G., Rear, A. A., Park, J., Diaz, V., Simon, N. W., & Moghaddam, B., (2019).** Sex differences in reward- and punishment-guided actions. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 19(6), 1404–1417. <https://doi.org/10.3758/s13415-019-00736-w>
44. **Chiew, K. S., & Braver, T. S., (2016).** Reward favors the prepared: Incentive and task-informative cues interact to enhance attentional control. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, 42(1), 52–66. <https://doi.org/10.1037/xhp0000129>
45. **Cicero, D. C., Becker, T. M., Martin, E. A., Docherty, A. R., & Kerns, J. G., (2013).** The role of aberrant salience and self-concept clarity in psychotic-like experiences. *Personality Disorders*, 4(1), 33–42. <https://doi.org/10.1037/a0027361>
46. **Cogan, E. S., Shapses, M. A., Robinson, T. E., & Tronson, N. C., (2019).** Disrupting reconsolidation: memory erasure or blunting of emotional/motivational value? *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(2), 399–407. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0082-0>
47. **Cohen C.I., Meesters P.D., & Zhao J. (2015).** New perspectives on schizophrenia in later life: implications for treatment, policy, and research. *Lancet Psychiatry*, 2(4):340-350. [https://doi:10.1016/S2215-0366\(15\)00003-6](https://doi:10.1016/S2215-0366(15)00003-6)
48. **Cornblatt, B. A., Auther, A. M., Niendam, T., Smith, C. W., Zinberg, J., Bearden, C. E., & Cannon, T. D., (2007).** Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 688–702. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm029>
49. **Corbetta, M. & Shulman, G. L., (2002).** Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nm755>
50. **Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2011).** Spatial neglect and attention networks. *Annual review of neuroscience*, 34, 569–599. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113731>
51. **Costumero, V., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., Ventura-Campos, N., Fuentes, P., & Ávila, C., (2013).** Reward sensitivity modulates connectivity among reward brain areas during processing of anticipatory reward cues. *European Journal of Neuroscience*, 38(3), 2399–2407. <https://doi.org/10.1111/ejn.12234>

52. **Cross, E. A., Borland, J. M., Shaughnessy, E. K., Lee, S. D., Vu, V., Sambor, E. A., Huhman, K. L., & Albers, H. E. (2025).** Distinct subcircuits within the mesolimbic dopamine system encode the salience and valence of social stimuli. *Psychopharmacology (Berlin)*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00213-025-06793-z>
53. **Czernecki, V., Schüpbach, M., Yaici, S., Lévy, R., Bardinnet, E., Yelnik, J., ... Agid, Y., (2008).** Apathy following subthalamic stimulation in parkinson disease: A dopamine responsive symptom. *Movement Disorders*, 23(7), 964–969. <https://doi.org/10.1002/mds.21949>
54. **Dayan, P. & Berridge, K. C., (2014).** Model-based and model-free Pavlovian reward learning: revaluation, revision, and revelation. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 14(2), 473–492. <https://doi.org/10.3758/s13415-014-0277-8>
55. **Delgado, M. R., Miller, M. M., Inati, S., & Phelps, E. A., (2005).** An fMRI study of reward-related probability learning. *NeuroImage*, 24(3), 862–873. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.002>
56. **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. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.6.3072>
57. **Demurie, E., Roeyers, H., Baeyens, D., & Sonuga-Barke, E., (2012a).** The effects of monetary and social rewards on task performance in children and adolescents: Liking is not enough. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1002/mpr.1370>
58. **Demurie, E., Roeyers, H., Baeyens, D., & Sonuga-Barke, E., (2012b).** The effects of monetary and social rewards on task performance in children and adolescents: Liking is not enough. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1002/mpr.1370>
59. **Denkova, E., Nomi, J. S., Uddin, L. Q., & Jha, A. P., (2019).** Dynamic brain network configurations during rest and an attention task with frequent occurrence of mind wandering. *Human brain mapping*, 40(15), 4564–4576. <https://doi.org/10.1002/hbm.24721>
60. **Deserno, L., Schlagenhaut, F., & Heinz, A., (2016).** Striatal dopamine, reward, and decision making in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), 77–89. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.10.004>
61. **Diaconescu, A. O., Jensen, J., Wang, H., Willeit, M., Menon, M., Kapur, S., & McIntosh, A. R., (2011).** Aberrant Effective Connectivity in Schizophrenia Patients during Appetitive Conditioning. *Frontiers in human neuroscience*, 4, 239. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00239>
62. **Dib, J. E., Nehme, I., Haddad, C., Azar, J., Hallit, S., & Obeid, S. (2021).** Affective temperaments of Lebanese patients with schizophrenia: comparison by gender and severity of psychosis. *BMC research notes*, 14(1), 430. <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05854-8>
63. **Di Bello, F., Giamundo, M., Brunamonti, E., Cirillo, R., & Ferraina, S., (2019).** The Puzzling Relationship between Attention and Motivation: Do Motor Biases Matter? *Neuroscience*, 406, 150–158. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.011>
64. **Difeliceantonio, A. G. & Berridge, K. C., (2016).** Dorsolateral neostriatum contribution to incentive salience: Opioid or dopamine stimulation makes one reward cue more motivationally attractive than another. *European Journal of Neuroscience*, 43(9), 1203–1218. <https://doi.org/10.1111/ejn.13220>
65. **Dolcos, F., Katsumi, Y., Moore, M., Berggren, N., de Gelder, B., Derakshan, N., Hamm, A. O., Koster, E., Ladouceur, C. D., Okon-Singer, H., Pegna, A. J., Richter, T., Schweizer, S., Van den Stock, J., Ventura-Bort, C., Weymar, M., & Dolcos, S., (2020).** Neural correlates of emotion-attention interactions: From perception, learning, and memory to social cognition, individual differences, and training interventions. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 108, 559–601. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.017>
66. **Dolcos, F., Wang, L. & Mather, M., (2014).** Current research and emerging directions in emotion-cognition interactions. *Frontiers in integrative neuroscience*, 8, 83. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00083>
67. **Dolcos, S., Sung, K., Denkova, E., Dixon, R. A., & Dolcos, F., (2011).** Brain imaging investigation of the neural correlates of emotion regulation. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (54), 2430. <https://doi.org/10.3791/2430>

68. **Dowd, E. C., & Barch, D. M., (2012).** Pavlovian reward prediction and receipt in schizophrenia: Relationship to anhedonia. *PLoS ONE*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035622>
69. **Dreher, J.-C., Kohn, P., Kolachana, B., Weinberger, D. R., & Berman, K. F., (2009).** Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(2), 617–622. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805517106>
70. **Elliot, R. L., Campbell, L., Hunter, M., Cooper, G., Melville, J., McCabe, K., Newman, L., & Loughland, C., (2014).** When I look into my baby's eyes . . . infant emotion recognition by mothers with borderline personality disorder. *Infant mental health journal*, 35(1), 21–32. <https://doi.org/10.1002/imhj.21426>
71. **Esslinger, C., Englisch, S., Inta, D., Rausch, F., Schirmbeck, F., Mier, D., ... Zink, M., (2012).** Ventral striatal activation during attribution of stimulus saliency and reward anticipation is correlated in unmedicated first episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 140(1–3), 114–121. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.025>
72. **Fischer, H., Sandblom, J., Nyberg, L., Herlitz, A., & Bäckman, L., (2007).** Brain activation while forming memories of fearful and neutral faces in women and men. *Emotion (Washington, D.C.)*, 7(4), 767–773. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.4.767>
73. **Franz, M., Lemke, M. R., Meyer, T., Ulferts, J., Puhl, P., & Snaith, R. P., (1998).** [German version of the Snaith-Hamilton-Pleasure Scale (SHAPS-D). Anhedonia in schizophrenic and depressive patients]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 66(9), 407–13. <https://doi.org/10.1055/s-2007-995279>
74. **French, S. J. & Totterdell, S., (2002).** Hippocampal and prefrontal cortical inputs monosynaptically converge with individual projection neurons of the nucleus accumbens. *Journal of Comparative Neurology*, 446(2), 151–165. <https://doi.org/10.1002/cne.10191>
75. **Calderaro, M. L. et al. (2025).** Dopamine function in adolescent social anxiety: Insights from neuromelanin-sensitive MRI. *Journal of Mood & Anxiety Disorders*, 11, 100124. DOI: 10.1016/j.xjmad.2025.100124
76. **Galderisi, S., Rucci, P., Kirkpatrick, B., Mucci, A., Gibertoni, D., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Strauss, G. P., Aguglia, E., Bellomo, A., Murri, M. B., Bucci, P., Carpiniello, B., Comparelli, A., Cuomo, A., De Berardis, D., Dell'Osso, L., Di Fabio, F., Gelao, B., ... Italian Network for Research on Psychoses, (2018).** Interplay Among Psychopathologic Variables, Personal Resources, Context-Related Factors, and Real-life Functioning in Individuals With Schizophrenia: A Network Analysis. *JAMA psychiatry*, 75(4), 396–404. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4607>
77. **Gallegos, C. E., Baier, C. J., Bartos, M., Bras, C., Domínguez, S., Mónaco, N., Gumilar, F., Giménez, M. S., & Minetti, A., (2018).** Perinatal Glyphosate-Based Herbicide Exposure in Rats Alters Brain Antioxidant Status, Glutamate and Acetylcholine Metabolism and Affects Recognition Memory. *Neurotoxicity research*, 34(3), 363–374. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9894-2>
78. **García-León, M. Á., Fuentes-Claramonte, P., Gee, A., Ramiro-Sousa, N., Soler-Vidal, J., Salgado-Pineda, P., Torres, L., Jaurrieta, N., Sánchez-Pérez, M., Panicali, F., Inarejos Clemente, E. J., Raduà, J., Sarró, S., Salvador, R., McKenna, P. J., & Pomarol-Clotet, E. (2025).** Are delusions and/or referentiality associated with aberrant reward prediction error (RPE) signaling? *Psychological Medicine*, 55, e55. <https://doi.org/10.1017/S0033291724003258>
79. **Gold, J. M., (2008).** Is cognitive impairment in schizophrenia ready for diagnostic prime time? *World Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00145.x>
80. **Gold, J. M., Waltz, J. A., Prentice, K. J., Morris, S. E., & Heerey, E. A., (2008a).** Reward processing in schizophrenia: A deficit in the representation of value. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn068>
81. **Gold, J. M., Waltz, J. A., Prentice, K. J., Morris, S. E., & Heerey, E. A., (2008b).** Reward processing in schizophrenia: A deficit in the representation of value. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 835–847. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn068>
82. **Grace, A. A., (2016).** Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.57>
83. **Haase, H. J., (1980).** [Dosage of neuroleptics (author's transl)]. *MMW Munch Med Wochenschr*, 122(50), 1808–1813. <https://europepmc.org/article/MED/6110184>

84. **Häfner H., (2015).** What is schizophrenia? 25 years of research into schizophrenia - the Age Beginning Course Study. *World journal of psychiatry*, 5(2), 167–169. <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i2.167>
85. **Häfner, H., Fätkenheuer, B., an der Heiden, W., Löffler, W., Maurer, K., Munk-Jorgensen, P., & Riecher, A., (1991).** Différences selon le sexe dans l'âge d'apparition, la symptomatologie et l'évolution de la schizophrénie [Sex differences in age of onset, symptomatology and evolution of schizophrenia]. *Sante mentale au Quebec*, 16(1), 77–98. <https://doi.org/10.7202/032204ar> adresse copiée une erreur s'est pr.
86. **Hagiya, K., Sumiyoshi, T., Kanie, A., Pu, S., Kaneko, K., Mogami, T., ... Nakagome, K., (2015).** Facial expression perception correlates with verbal working memory function in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. <https://doi.org/10.1111/pcn.12329>
87. **Hanewald, B., Behrens, F., Gruppe, H., Sammer, G., Gallhofer, B., Krach, S., Paulus, F. M., Rademacher L., & Iffland J. R., (2017).** Anticipation of Social and Monetary Rewards in Schizophrenia. *Journal of psychiatry* 2378-5756. 20. 1-7. <https://doi.org/10.4172/2378-5756.1000410>
88. **Heerey, E. A., Bell-Warren, K. R., & Gold, J. M., (2008).** Decision-making impairments in the context of intact reward sensitivity in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 64(1), 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.02.015>
89. **Heerey, E. A. & Gilder, T., (2019).** The subjective value of a smile alters social behaviour. *PloS one*, 14(12), e0225284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225284>
90. **Heinz, A., (2002).** Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia--psychopathological and behavioral correlates. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 17(1), 9–16. <https://doi.org/S0924933802006284> [pii]
91. **Heinz, A. & Schlagenhauf, F., (2010a).** Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: Salience attribution revisited. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq031>
92. **Heinz, A., & Schlagenhauf, F., (2010b).** Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: Salience attribution revisited. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq031>
93. **Heerey, E. A., & Gilder, T., (2019).** The subjective value of a smile alters social behaviour. *PloS one*, 14(12), e0225284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225284>
94. **Hostiuc, S., Rusu, M. C., Negoii, I., & Drima, E., (2018).** Testing decision-making competency of schizophrenia participants in clinical trials. A meta-analysis and meta-regression. *BMC psychiatry*, 18(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1580-z>
95. **Howes, O. D., & Kapur, S., (2009).** The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
96. **Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. M., (2017).** The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological psychiatry*, 81(1), 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>
97. **Iordan, A. D. & Dolcos, F., (2017).** Brain Activity and Network Interactions Linked to Valence-Related Differences in the Impact of Emotional Distraction. *Cerebral cortex* (New York, N.Y.: 1991), 27(1), 731–749. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv242>
98. **Jacob, J. A., & Kuruvilla, A., (2018).** Quality of Life and Explanatory Models of Illness in Patients with Schizophrenia. *Indian journal of psychological medicine*, 40(4), 328–334. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_144_18
99. **Jensen, J., Willeit, M., Zipursky, R. B., Savina, I., Smith, A. J., Menon, M., Kapur, S., (2008).**
100. The formation of abnormal associations in schizophrenia: Neural and behavioral evidence. *Neuropsychopharmacology*, 33(3), 473–479. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301437>
101. **Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Filonov, D., Wüstenberg, T., Villringer, A., ... Heinz, A., (2006).** Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology*, 187(2), 222–228. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0405-4>

102. Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Wüstenberg, T., Villringer, A., Knutson, B., ... Heinz, A. (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *NeuroImage*, 29(2), 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.051>
103. Kalani, M. Y. S., Vaidehi, N., Hall, S. E., Trabanino, R. J., Freddolino, P. L., Kalani, M. a., ... Goddard, W., (2004). The predicted 3D structure of the human D2 dopamine receptor and the binding site and binding affinities for agonists and antagonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(11), 3815–20. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400100101>
104. Kapur, S., (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
105. Kapur, S., (2004). How antipsychotics become anti-'psychotic' - From dopamine to salience to psychosis. *Trends in Pharmacological Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.06.005>
106. Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A., (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
107. Kienast, T., Hariri, A. R., Schlagenhauf, F., Wrase, J., Sterzer, P., Buchholz, H. G., ... Heinz, A., (2008). Dopamine in amygdala gates limbic processing of aversive stimuli in humans. *Nature Neuroscience*, 11(12), 1381–1382. <https://doi.org/10.1038/nn.2222>
108. Kirkpatrick, B., Mucci, A., & Galderisi, S., (2017). Primary, Enduring Negative Symptoms: An Update on Research. *Schizophrenia bulletin*, 43(4), 730–736. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx064>
109. Kirsch, P., Ronshausen, S., Mier, D., & Gallhofer, B., (2007). The influence of antipsychotic treatment on brain reward system reactivity in schizophrenia patients. *Pharmacopsychiatry*, 40(5), 196–198. <https://doi.org/10.1055/s-2007-984463>
110. Kirsch, P., Schienle, A., Stark, R., Sammer, G., Blecker, C., Walter, B., ... Vaitl, D., (2003). Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: An event-related fMRI study. *NeuroImage*, 20(2), 1086–1095. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00381-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00381-1)
111. Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., & Hommer, D., (2001). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*, 21(16), RC159. <https://doi.org/20015472> [pii]
112. Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L., & Hommer, D. (2001). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*, 12(17), 3683–3687. <https://doi.org/10.1097/00001756-200112040-00016>
113. Knutson, B. & Greer, S. M., (2008). Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1511), 3771–3786. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0155>
114. Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E., & Hommer, D., (2000a). fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *NeuroImage*, 12(1), 20–27. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0593>
115. Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E., & Hommer, D., (2000b). fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0593>
116. Koeneke, S., Pedroni, A. F., Dieckmann, A., Bosch, V., & Jäncke, L., (2008). Individual preferences modulate incentive values: Evidence from functional MRI. *Behavioral and Brain Functions*, 4. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-55>
117. Kohls, G., Perino, M. T., Taylor, J. M., Madva, E. N., Cayless, S. J., Troiani, V., ... Schultz, R. T., (2013). The nucleus accumbens is involved in both the pursuit of social reward and the avoidance of social punishment. *Neuropsychologia*, 51(11), 2062–2069. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.07.020>
118. Kovess-Masféty, V., Xavier, M., Moreno Kustner, B., Suchocka, A., Sevilla-Dedieu, C., Dubuis, J., Lacalmontie, E., Pellet, J., Roelandt, J. L., & Walsh, D., (2006). Schizophrenia and quality of life: a one-year follow-up in four EU countries. *BMC psychiatry*, 6, 39. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-6-39>
119. Krieger, S., Lis, S., & Gallhofer, B., (2001). Cognitive subprocesses and schizophrenia. A. Reaction-time decomposition. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2001.104s408018.x>

120. **Krieger, S., Lis, S., Runzheimer, P., & Gallhofer, B., (2001).** Differentiation of antipsychotic treatment strategies by reaction time decomposition in chronically ill schizophrenic patients. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. DOI:10.1024//1016-264X.12.1.32
121. **Krishnamurti, T. & Loewenstein, G., (2012).** The partner-specific sexual liking and sexual wanting scale: psychometric properties. *Archives of sexual behavior*, 41(2), 467–476. <https://doi.org/10.1007/s10508-011-9785-6>
122. **Kupper, Z., Ramseyer, F., Hoffmann, H., & Tschacher, W., (2015).** Nonverbal Synchrony in Social Interactions of Patients with Schizophrenia Indicates Socio-Communicative Deficits. *PloS one*, 10(12), e0145882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145882>
123. **Lang, X. E., Zhu, D., Zhang, G., Du, X., Jia, Q., Yin, G., Chen, D., Xiu, M., Cao, B., Wang, L., Li, X., Soares, J. C., & Zhang, X. Y., (2018).** Sex difference in association of symptoms and white matter deficits in first episode and drug-naïve schizophrenia. *Translational psychiatry*, 8(1), 281. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0346-9>
124. **Larkin, G. R. S., Gibbs, S. E. B., Khanna, K., Nielsen, L., Carstensen, L. L., & Knutson, B. (2007).** Anticipation of monetary gain but not loss in healthy older adults. *Nature Neuroscience*, 10(6), 787–791. <https://doi.org/10.1038/nn1894>
125. **Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., McCance, E., Rosenblatt, W., Fingado, C., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., Krystal, J. H., Charney, D. S., & Innis, R. B., (1996).** Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(17), 9235–9240. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.17.9235>
126. **Lataster, J., van Os, J., de Haan, L., Thewissen, V., Bak, M., Lataster, T., ... Myin-Germeys, I., (2011).** Emotional experience and estimates of D2 receptor occupancy in psychotic patients treated with haloperidol, risperidone, or olanzapine: an experience sampling study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(10), 1397–404. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05466yel>
127. **Lau, B. & Glimcher, P. W., (2007).** Action and Outcome Encoding in the Primate Caudate Nucleus. *Journal of Neuroscience*, 27(52), 14502–14514. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3060-07.2007>
128. **Lee, K. H., Farrow, T. F. D., Spence, S. A., & Woodruff, P. W. R., (2004).** Social cognition, brain networks and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 34(3), 391–400. <https://doi.org/10.1017/S0033291703001284>
129. **Lehrl, S., Triebig, G., & Fischer, B., (1995).** Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurologica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb07018.x>
130. **Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Woods, S. W., & Davis, J. M., (2014).** Dose equivalents for second-generation antipsychotics: The minimum effective dose method. *Schizophrenia Bulletin*. 2014;40(2):314-326. doi:10.1093/schbul/sbu001
131. **Levy, F., (2004).** Synaptic gating and ADHD: A biological theory of comorbidity of ADHD and anxiety. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300469>
132. **Lewandowski, K. E., Whitton, A. E., Pizzagalli, D. A., Norris, L. A., Ongur, D., & Hall, M. H., (2016).** Reward Learning, Neurocognition, Social Cognition, and Symptomatology in Psychosis. *Frontiers in psychiatry*, 7, 100. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00100>
133. **Li, R., Ma, X., Wang, G., Yang, J., & Wang, C., (2016).** Why sex differences in schizophrenia? *Journal of translational neuroscience*, 1(1), 37–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29152382/>
134. **Luo, Y., Pang, L., Zhao, Y., Guo, C., Zhang, L., & Zheng, X. (2020).** Gender difference in the association between education and schizophrenia in Chinese adults. *BMC psychiatry*, 20(1), 296. <https://doi.org/10.1186/s12888020027002>
135. **Makowski, C. S., Lepage, M., & Harvey, P. O., (2016).** Functional neural correlates of social approval in schizophrenia. *Social cognitive and affective neuroscience*, 11(3), 445–457. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv125>
136. **Martinelli, C., Rigoli, F., Dolan, R. J., & Shergill, S. S. (2018).** Decreased value-sensitivity in schizophrenia. *Psychiatry research*, 259, 295–301. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.10.031>
137. **Mather, M., (2016).** The Affective Neuroscience of Aging. *Annual review of psychology*, 67, 213–238. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033540>

138. McCarthy, J. M., Bradshaw, K. R., Catalano, L. T., Garcia, C. P., Malik, A., Bennett, M. E., & Blanchard, J. J., (2018). Negative symptoms and the formation of social affiliative bonds in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 193, 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.034>
139. McCutcheon, R. A., Abi-Dargham, A., & Howes, O. D. (2019). Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends in neurosciences*, 42(3), 205–220. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.004>
140. McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T., (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1791–1802. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07060906>
141. Mehl, S., Hesse, K., Schmidt, A. C., Landsberg, M. W., Soll, D., Bechdolf, A., Herrlich, J., Kircher, T., Klingberg, S., Müller, B. W., Wiedemann, G., Wittorf, A., Wölwer, W., & Wagner, M., (2020). Theory of mind, emotion recognition, delusions, and the quality of the therapeutic relationship in patients with psychosis - a secondary analysis of a randomized-controlled therapy trial. *BMC psychiatry*, 20(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2482-z>
142. Meissner, F., Grigutsch, L. A., Koranyi, N., Müller, F., & Rothermund, K., (2019). Predicting Behavior With Implicit Measures: Disillusioning Findings, Reasonable Explanations, and Sophisticated Solutions. *Frontiers in psychology*, 10, 2483. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02483>
143. Meyer-Lindenberg, A., (2011). Neuroimaging and the question of neurodegeneration in schizophrenia. *Progress in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.07.007>
144. Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G., (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews*, 78(1), 189–225. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.1.189>
145. Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A., & Daly, D., (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(8), 2921–2927. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-08-02921.1997>
146. Moore, K. E., Annunziato, L., & Gudelsky, G. A., (1978). Studies on tuberoinfundibular dopamine neurons. *Advances in Biochemical Psychopharmacology volume 19, pages 193-204*, <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:39691127>
147. Moos, R. H., McCoy, L., & Moos, B. S., (2000). Global Assessment of Functioning (GAF) ratings: Determinants and role as predictors of one-year treatment outcomes. *Journal of Clinical Psychology*, 56(4), 449–461. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4679\(200004\)56:4<449:AID-JCLP1>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4679(200004)56:4<449:AID-JCLP1>3.0.CO;2-8)
148. Mossaheb, N., Kaufmann, R. M., Schlögelhofer, M., Aninilkumparambil, T., Himmelbauer, C., Gold, A., Zehetmayer, S., Hoffmann, H., Traue, H. C., & Aschauer, H., (2018). The Impact of Sex Differences on Odor Identification and Facial Affect Recognition in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders. *Frontiers in psychiatry*, 9, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00009>
149. Murray, E. A., (2007). The amygdala, reward and emotion. *Trends in Cognitive Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.08.013>
150. National Institute of Mental Health, (1976). CGI. Clinical Global Impressions. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, Revised, 217–222.
151. O'Doherty, J. P., Deichmann, R., Critchley, H. D., & Dolan, R. J., (2002). Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*, 33(5), 815–826. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00603-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00603-7)
152. Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J., (2012a). Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2012/916198>
153. Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J., (2012b). Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2012/916198>
154. Pauly, K., Kircher, T., Weber, J., Schneider, F., & Habel, U., (2011). Self-concept, emotion and memory performance in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 186(1), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.017>

155. **Peciña, S., & Berridge, K. C., (2005).** Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(50), 11777–11786. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2329-05.2005>
156. **Preciado, D., Munneke, J., & Theeuwes, J., (2017).** Mixed signals: The effect of conflicting reward- and goal-driven biases on selective attention. *Attention, perception & psychophysics*, 79(5), 1297–1310. <https://doi.org/10.3758/s13414-017-1322-9>
157. **Puig, M. V., & Miller, E. K. (2012).** The role of prefrontal dopamine D1 receptors in the neural mechanisms of associative learning. *Neuron*, 74(5), 874–886. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.018>
158. **Peters, J., Bromberg, U., Schneider, S., Brassen, S., Menz, M., Banaschewski, T., ... Büchel, C., (2011).** Lower ventral striatal activation during reward anticipation in adolescent smokers. *American Journal of Psychiatry*, 168(5), 540–549. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10071024>
159. **Polk, S. E., Schulte, E. M., Furman, C. R., & Gearhardt, A. N., (2017).** Wanting and liking: Separable components in problematic eating behavior? *Appetite*, 115, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.11.015>
160. **Puglisi-Allegra, S., & Ventura, R., (2012).** Prefrontal/accumbal catecholamine system processes emotionally driven attribution of motivational salience. *Reviews in the Neurosciences*, 23(5–6), 509–526. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0076>
161. **Qu, C., Météreau, E., Butera, L., Villeval, M. C., & Dreher, J. C., (2019).** Neurocomputational mechanisms at play when weighing concerns for extrinsic rewards, moral values, and social image. *PLoS biology*, 17(6), e3000283. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000283>
162. **Rademacher, L., Krach, S., Kohls, G., Irmak, A., Gründer, G. und Spreckelmeyer, K. N., (2010).** Dissociation of neural networks for anticipation and consumption of monetary and social rewards. *NeuroImage*, 49(4), 3276–3285. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.089>
163. **Rademacher, L., Schulte-Rüther, M., Hanewald, B. und Lammertz, S., (2016).** Reward: From basic reinforcers to anticipation of social cues. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 30, pp. 207–221). https://doi.org/10.1007/7854_2015_429
164. **Reed, A. E. & Carstensen, L. L., (2012).** The theory behind the age-related positivity effect. *Frontiers in psychology*, 3, 339. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00339>
165. **Rheinberg, F., Vollmeyer, R. und Burns, B. D., (2001).** QCM: A questionnaire to assess current motivation in learning situations. *Diagnostica*. <https://doi.org/10.1026//0012-1924.47.2.57>
166. **Richard, J. M. & Berridge, K. C., (2011).** Metabotropic glutamate receptor blockade in nucleus accumbens shell shifts affective valence towards fear and disgust. *The European journal of neuroscience*, 33(4), 736–747. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07553.x>
167. **Richard, J. M. & Berridge, K. C., (2011).** Nucleus accumbens dopamine/glutamate interaction switches modes to generate desire versus dread: D (1) alone for appetitive eating but D(1) and D(2) together for fear. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(36), 12866–12879. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1339-11.2011>
168. **Richter, A., Barman, A., Wüstenberg, T., Soch, J., Schanze, D., Deibele, A., ... Schott, B. H., (2017).** Behavioral and neural manifestations of reward memory in carriers of low-expressing versus high-expressing genetic variants of the dopamine D2 receptor. *Frontiers in Psychology*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00654>
169. **Richter, A., Richter, S., Barman, A., Soch, J., Klein, M., Assmann, A., ... Schott, B. H., (2013).** Motivational salience and genetic variability of dopamine D2 receptor expression interacts in the modulation of interference processing. *Frontiers in Human Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00250>
170. **Ritchey, M., Dolcos, F., & Cabeza, R., (2008).** Role of amygdala connectivity in the persistence of emotional memories over time: an event related FMRI investigation. *Cerebral cortex* (New York, N.Y.: 1991), 18(11), 2494–2504. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm262>

171. **Robberegt, S., Hanssen, E., & Fett, A.-K., (2017).** Social reward learning deficits in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 43, S219. . <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBX022.020>
172. **Robinson, D. L., Zitzman, D. L., Smith, K. J., & Spear, L. P., (2011).** Fast dopamine release events in the nucleus accumbens of early adolescent rats. *Neuroscience*, 176, 296–307. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.12.016>
173. **Robinson, M. J. F., & Berridge, K. C., (2013).** Instant transformation of learned repulsion into motivational “wanting.” *Current Biology*, 23(4), 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.01.016>
174. **Robinson, T. E., & Berridge, K. C., (1993).** The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90013-P](https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-P)
175. **Roiser, J. P., Howes, O. D., Chaddock, C. A., Joyce, E. M., & McGuire, P., (2013).** Neural and behavioral correlates of aberrant salience in individuals at risk for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1328–1336. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs147>
176. **Roitman, M. F., (2004).** Dopamine Operates as a Subsecond Modulator of Food Seeking. *Journal of Neuroscience*, 24(6), 1265–1271. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3823-03.2004>
177. **Rubin, L. H., Haas, G. L., Keshavan, M. S., Sweeney, J. A., & Maki, P. M., (2008).** Sex difference in cognitive response to antipsychotic treatment in first episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(2), 290–297. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301395>
178. **Sainz, J., Prieto, C., & Crespo-Facorro, B., (2019).** Sex differences in gene expression related to antipsychotic induced weight gain. *PloS one*, 14(4), e0215477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215477>
179. **Samara, M. T., Dold, M., Gianatsi, M., Nikolakopoulou, A., Helfer, B., Salanti, G., & Leucht, S., (2016).** Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 73(3), 199–210. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955>
180. **Sánchez-González, M. A., García-Cabezas, M. A., Rico, B., & Cavada, C., (2005).** The primate thalamus is a key target for brain dopamine. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(26), 6076–6083. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0968-05.2005>
181. **Sasson N, Tsuchiya N, Hurley R., ..., (2007).** Orienting to social stimuli differentiates social cognitive impairment in autism and schizophrenia. *Neuropsychologia*.;45(11):2580-2588. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.009
182. **Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D., (2013).** The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>
183. **Schlagenhauf, F., Huys, Q. J. M., Deserno, L., Rapp, M. A., Beck, A., Heinze, H. J., ... Heinz, A., (2014).** Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients. *NeuroImage*, 89, 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.034>
184. **Schlagenhauf, F., Juckel, G., Wrase, J., Gallinat, J. und Heinz, A., (2007).** Störung des Belohnungssystems bei schizophrenen Patienten und der Einfluss typischer und atypischer Neuroleptika. *Nervenheilkunde*, 26(5), 381–386. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:141486868>
185. **Schlagenhauf, F., Sterzer, P., Schmack, K., Ballmaier, M., Rapp, M., Wrase, J., ... Heinz, A., (2009).** Reward Feedback Alterations in Unmedicated Schizophrenia Patients: Relevance for Delusions. *Biological Psychiatry*, 65(12), 1032–1039. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.016>
186. **Schlagenhauf, F., Wüstenberg, T., Schmack, K., Dinges, M., Wrase, J., Koslowski, M., ... Heinz, A., (2008).** Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to olanzapine: Effects on BOLD response during attention and working memory. *European Neuropsychopharmacology*, 18(8), 589–599. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.04.013>
187. **Schultz, W., (1986).** Responses of midbrain dopamine neurons to behavioral trigger stimuli in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 56(5), 1439–1461. <https://doi.org/3794777>
188. **Schultz, W., (2002).** Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00967-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00967-4)

189. **Schultz, W., (2013).** Updating dopamine reward signals. *Current Opinion in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.11.012>
190. **Schultz, W., Apicella, P., & Ljungberg, T., (1993).** Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 13(3), 900–13. <https://doi.org/8441015>
191. **Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R., (1997).** A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593–1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
192. **Sha, L. Z. & Jiang, Y. V., (2016).** Components of reward-driven attentional capture. *Attention, Perception, and Psychophysics*, 78(2), 403–414. <https://doi.org/10.3758/s13414-015-1038-7>
193. **Shasteen, J. R., Pinkham, A. E., Kelsven, S., Ludwig, K., Payne, B. K., & Penn, D. L., (2016).** Intact implicit processing of facial threat cues in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 170(1), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.029>
194. **Shephard D. A. (1976).** The 1975 Declaration of Helsinki and consent. *Canadian Medical Association journal*, 115(12), 1191–1192. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:33265104>
195. **Shore, D. M. & Heerey, E. A., (2011).** The Value of Genuine and Polite Smiles. *Emotion*. <https://doi.org/10.1037/a0022601>
196. **Simon, J. J., Biller, A., Walther, S., Roesch-Ely, D., Stippich, C., Weisbrod, M., & Kaiser, S., (2010).** Neural correlates of reward processing in schizophrenia - Relationship to apathy and depression. *Schizophrenia Research*, 118(1–3), 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.11.007>
197. **Smith, A., Li, M., Becker, S., & Kapur, S., (2006).** Dopamine, prediction error and associative learning: A model-based account. *Network: Computation in Neural Systems*, 17(1), 61–84. <https://doi.org/10.1080/09548980500361624>
198. **Soares-Cunha, C., Coimbra, B., David-Pereira, A., Borges, S., Pinto, L., Costa, P., & Rodrigues, A. J., (2016).** Activation of D2 dopamine receptor-expressing neurons in the nucleus accumbens increases motivation. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms11829>
199. **Sommer, I. E., Tiihonen, J., van Mourik, A., Tanskanen, A., & Taipale, H., (2020).** The clinical course of schizophrenia in women and men-a nation-wide cohort study. *NPJ schizophrenia*, 6(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41537-020-0102z>
200. **Spadone, S., Wyczesany, M., Della Penna, S., Corbetta, M., & Capotosto, P. (2021).** Directed Flow of Beta Band Communication During Reorienting of Attention Within the Dorsal Attention Network. *Brain connectivity*, 11(9), 717–724. <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0885>
201. **Spalek, K., Fastenrath, M., Ackermann, S., Auschra, B., Coyne, D., Frey, J., Gschwind, L., Hartmann, F., van der Maarel, N., Papassotiropoulos, A., de Quervain, D., & Milnik, A., (2015).** Sex-dependent dissociation between emotional appraisal and memory: a large-scale behavioral and fMRI study. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(3), 920–935. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2384-14.2015>
202. **Spreckelmeyer, K. N., Krach, S., Kohls, G., Rademacher, L., Irmak, A., Konrad, K., ... Gründer, G., (2009a).** Anticipation of monetary and social reward differently activates mesolimbic brain structures in men and women. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. <https://doi.org/10.1093/scan/nsn051>
203. **Spreckelmeyer, K. N., Krach, S., Kohls, G., Rademacher, L., Irmak, A., Konrad, K., & Gründer, G., (2009b).** Anticipation of monetary and social reward differently activates mesolimbic brain structures in men and women. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(2), 158–165. <https://doi.org/10.1093/scan/nsn051>
204. **Sterzer, P., Voss, M., Schlagenhauf, F., & Heinz, A. (2019).** Decision-making in schizophrenia: A predictive-coding perspective. *NeuroImage*, 190, 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.074>
205. **Stopper, C. M., & Floresco, S. B., (2015).** Dopaminergic circuitry and risk/reward decision making: implications for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 41(1), 9–14. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu165>

206. **Strauss, G. P., Lee, B. G., Waltz, J. A., Robinson, B. M., Brown, J. K., & Gold, J. M., (2012).** Cognition-emotion interactions are modulated by working memory capacity in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 141(2-3), 257–261. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.010>
207. **Strauss, G. P., Waltz, J. A., & Gold, J. M., (2014).** A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt197>
208. **Suessenbacher-Kessler, S., Gmeiner, A., Diendorfer, T., Schrank, B., Unger, A., & Amering, M. (2021).** A relationship Of sorts: gender and auditory hallucinations in schizophrenia spectrum disorders. *Archives of women's mental health*, 24(5), 709–720. <https://doi.org/10.1007/s00737-021-01109-4>
209. **Tost, H., Alam, T., & Meyer-Lindenberg, A. (2010).** Dopamine and psychosis: theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 34(5), 689–700. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.06.005>
210. **Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., Marcus, D. J., Westerlund, A., Casey, B. J., & Nelson, C., (2009).** The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry research*, 168(3), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.006>
211. **Tottenham, N., Hare, T. A., Millner, A., Gilhooly, T., Zevin, J. D., & Casey, B. J., (2011).** Elevated amygdala response to faces following early deprivation. *Developmental science*, 14(2), 190–204. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2010.00971.x>
212. **Tindell, A. J., Smith, K. S., Berridge, K. C., & Aldridge, J. W., (2009).** Dynamic Computation of Incentive Salience: “Wanting” What Was Never “Liked.” *Journal of Neuroscience*, 29(39), 12220–12228. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2499-09.2009>
213. **Trémeau, F., Goldman, J., Antonius, D. und Javitt, D. C., (2013).** Inpatients with schizophrenia report impaired situational motivation but intact global and social motivation. *Psychiatry Research*, 210(1), 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.031>
214. **Venkatesh B. K., Thirthalli J., Naveen M.N., ..., (2008).** Sex difference in age of onset of schizophrenia: findings from a community-based study in India. *World Psychiatry*;7(3):173-176. doi:10.1002/j.2051-5545.2008.tb00191.x
215. **Vohs, K. D., Mead, N. L., & Goode, M. R., (2006).** The psychological consequences of money. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1132491>
216. **Wagner, A. R. & Rescorla, R. A., (1972).** Inhibition in Pavlovian conditioning: *Application of a theory*. In *Inhibition and Learning*. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2023.107799>
217. **Wang, D., Liu, T., & Shi, J., (2017).** Development of Monetary and Social Reward Processes. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11558-6>
218. **Weinstein, J. J., Chohan, M. O., Slifstein, M., Kegeles, L. S., Moore, H., & Abi-Dargham, A., (2017).** Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biological psychiatry*, 81(1), 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.03.2104>
219. **Willuhn, I., Burgeno, L. M., Groblewski, P. A., & Phillips, P. E. M., (2014).** Excessive cocaine use results from decreased phasic dopamine signaling in the striatum. *Nature Neuroscience*, 17(5), 704–709. <https://doi.org/10.1038/nn.3694>
220. **Winkielman, P., Berridge, K. C. und Wilbarger, J. L., (2005).** Unconscious affective reactions to masked happy versus angry faces influence consumption behavior and judgments of value. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 31(1), 121–135. <https://doi.org/10.1177/0146167204271309>
221. **Wise, R. A. & Rompre, P. P., (1989).** Brain Dopamine and Reward. *Annual Review of Psychology*, 40(1) 191–225. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.40.020189.001203>
222. **Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T., (1997).** Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID I und SKID
223. II). Göttingen, Hogrefe. <https://doi.org/10.1026//0084-5345.28.1.68>

- 224. **Yacubian, J., Sommer, T., Schroeder, K., Glascher, J., Kalisch, R., Leuenberger, B., ... Buchel, C., (2007).** Gene gene interaction associated with neural reward sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(19), 8125–8130. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702029104>
- 225. **Yelnik, J. (2002).** Functional anatomy of the basal ganglia. *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.10138>
- 226. **Zahn, T. P., & Pickar, D., (2005).** Autonomic activity in relation to symptom ratings and reaction time in unmedicated patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 79(2–3), 257–270. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.025>
- 227. **Zhang, X. Y., Chen, D. C., Xiu, M. H., De Yang, F., Haile, C. N., Kosten, T. A., & Kosten, T. R., (2012).** Gender differences in never-medicated first-episode schizophrenia and medicated chronic schizophrenia patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(7), 1025–1033. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07422>
- 228. **Zhang, B., Han, M., Tan, S., De Yang, F., Tan, Y., Jiang, S., Zhang, X., & Huang, X. F., (2017).** Gender differences measured by the MATRICS consensus cognitive battery in chronic schizophrenia patients. *Scientific reports*, 7(1), 11821. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12027-w>

8. Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar 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 und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertation niemals zustande gekommen wäre: Mein aufrichtiger Dank gilt zunächst Herrn Prof. em. Dr. Bernd Gallhofer, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Inspiration, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller, menschlicher und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden. Hier möchte ich auch Herrn Prof. Christof Mulert seine Hilfe danken. Meinem Betreuer Herrn Dr. Bernd Hanewald gebührt wegen seiner hilfsbereiten und geduldigen wissenschaftlichen Betreuung, aber auch seiner persönlichen Bindung und Unterstützung hier mein voller und besonders herauszustellender Dank. Weiter danke ich Herrn Prof. Dr. Gebhard Sammer für seinen kritischen Diskurs und die Überlassung notwendiger Quellen und Dokumente. Daneben soll hier Herrn Dr. Jona Iffland für die kritische Auseinandersetzung mit meinem Themenkomplex, für die Bereitstellung unentbehrlicher Dokumente, Printmedien sowie visueller Quellen und für die Durchsicht meiner Arbeit gedankt werden. Des Weiteren möchte ich Frau Antje Fuhr für die engagierte Hilfe beim Erstellen der Graphiken, sowie dem Lektorat Unker für mühevollen Unterstützung, danken. Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. Claus Brodersen, ohne dessen Geduld und liebevolles Verständnis in dieser beschwerlichen Zeit ein solcher Arbeitsumfang niemals hätte gelingen können. Die mehrfache Durchsicht dieser Abhandlung, seine kritischen Betrachtungen, ihre differenzierten Anmerkungen sowie die mit ihren zweckdienlichen Diskussionen. Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Freundin, Selina Herbert, für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung bei der sprachlichen Überprüfung dieser Doktorarbeit. Mein ganz besonderer Dank gilt meinen geliebten Kindern Johannes, Bende und Frida, denen ich diese Arbeit widme. Vor allem danke ich Herrn Jens Bijell für seinen moralischen Beistand

Verzeichnis der Publikationen

Hanewald, B., Lockhofen, D. E. L., Sammer, G., Stingl, M., Gallhofer, B., Mulert, C., & Iffland, J. R. (2023). Functional connectivity in a monetary and social incentive delay task in medicated patients with schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry, 14*, 1200860. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1200860>

Hanewald, B., Behrens, F., Gruppe, H., Sammer, G., Gallhofer, B., et al. (2017). Anticipation of social and monetary rewards in schizophrenia. *Journal of Psychiatry, 20*(6), 410. <https://doi.org/10.4172/2378-5756.1000410>

Iffland, J., Lockhofen, D., Gruppe, H., Behrens, F., Sammer, G., Gallhofer, B., Mulert, C., & Hanewald, B. (2018, November). *Antizipation sozialer und monetärer Belohnung: Veränderte funktionelle Konnektivität von an Schizophrenie erkrankten Menschen? * *Poster präsentiert auf dem DGPPN-Kongress 2018, Berlin.*

Iffland, J., Gruppe, H., Behrens, F., Sammer, G., Gallhofer, B., Krach, S., Paulus, F., Rademacher, L., & Hanewald, B. (2016, November). *Antizipation sozialer und monetärer Belohnung: Divergentes Verhalten von an Schizophrenie erkrankten Menschen? * *Poster präsentiert auf dem DGPPN-Kongress 2016, Berlin.*

Behrens, F., Iffland, J., Sammer, G., Gallhofer, B., & Hanewald, B. (2014, November). *Unterschiede in der Antizipation sozialer und monetärer Belohnung zwischen Männern und Frauen bei an Schizophrenie erkrankten Menschen. * *Vortrag gehalten auf dem DGPPN-Kongress 2014, Berlin.*