

Neuro-kognitive Mechanismen der Anhedonie in Depression und Schizophrenie

Alexander Franz Frost

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claus Zimmer
2. apl. Prof. Dr. Timo Grimmer

Die Dissertation wurde am 30.10.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.08.2024
angenommen.

Neuro-kognitive Mechanismen der Anhedonie in Depression und Schizophrenie

1	ABSTRACT	5
2	EINLEITUNG	7
2.1	ANHEDONIE	7
2.1.1	<i>Begriffsdefinition und Grundlagen</i>	7
2.1.2	<i>Erkrankungen mit anhedoner Symptomatik</i>	8
2.1.2.1	Krankheitsbild der Schizophrenie	8
2.1.2.1.1	Grundlagen	8
2.1.2.2	Krankheitsbild der Depression	9
2.1.2.2.1	Grundlagen	9
2.2	KOGNITIVE MECHANISMEN DER ANHEDONIE UND DEREN UNTERSUCHUNG	10
2.2.1	<i>Belohnungsbezogenes Entscheiden als ein kognitiver Mechanismus von Anhedonie</i>	10
2.2.1.1	Grundlagen belohnungsbezogenen Entscheidens	10
2.2.1.2	Modell-freies/modell-basiertes Kontrollsystem im belohnungsbezogenen Entscheiden	11
2.2.1.2.1	Konzept	11
2.2.1.2.2	Zweistufige Wahlaufgabe	12
2.3	NEURONALE UNTERSUCHUNGEN VON ANHEDONIE	13
2.3.1	<i>fMRT zur indirekten Detektion spezifischer neuronaler Signalaktivität</i>	13
2.3.1.1	BOLD-fMRT-Analysemethode	13
2.3.2	<i>Belohnungserwartungsfehler als ein neuronaler Mechanismus von Anhedonie</i>	14
2.4	BEZUG DES BELOHNUNGSERWARTUNGSFEHLERS ZUM PROZESS DES BELOHNUNGSBEZOGENEN ENTSCHEIDENS.....	15
2.5	PROBLEMSTELLUNG UND HYPOTHESEN.....	15
3	METHODIK	17
3.1	PROBANDEN	17
3.2	MESSUNG DER ANHEDONIE.....	18
3.2.1	<i>Chapman Anhedonie-Skala</i>	18
3.3	ANALYSE AUF KOGNITIVER EBENE	19
3.3.1	<i>Zweistufige Wahlaufgabe</i>	19
3.3.2	<i>Computergestützte Modellierung der Parameter des belohnungsbezogenen Entscheidens</i>	21
3.3.3	<i>Bearbeitung der freien Modellparameter</i>	23
3.3.4	<i>Reliabilitäts- und Kontrollanalysen für die zweistufige Wahlaufgabe</i>	23
3.3.4.1	Bleibe-Wechsel-Analyse: faktorielle Analysen des Auswahlverhaltens auf der ersten Stufe	23
3.3.4.2	Analyse des Effekts von ergebnis-irrelevantem räumlich-motorischem Lernen auf das Ergebnis	25
3.3.4.3	Kontrollanalyse zum Einfluss der generellen Intelligenz.....	25
3.4	ANALYSE AUF NEURONALER EBENE	26

3.4.1	<i>Datenakquisition mit fMRT</i>	26
3.4.2	<i>Datenanalyse</i>	26
3.5	STATISTISCHE ANALYSE: GRUPPENVERGLEICH UND ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ANHEDONIE UND ERGEBNISMAßEN DES BELOHNUNGSBEZOGENEN ENTSCHEIDENS.....	28
4	ERGEBNISSE	30
4.1	ANHEDONIE	32
4.1.1	<i>Verteilung des klinischen Parameters Anhedonie über die Gruppen und Individuen</i>	32
4.1.2	<i>Gruppenunterschiede für die Anhedonie-Kategorien soziale und physische Anhedonie</i>	33
4.1.3	<i>Kontrollanalysen für Alter und Geschlecht</i>	34
4.2	KOGNITIVES LEVEL DER ANALYSE: EINFLUSS DER MODELL-BASIERTEN/MODELL-FREIEN BELOHNUNGSERWARTUNG AUF ENTSCHEIDUNGEN	35
4.2.1	<i>Ergebnisse der Bleibe-Wechsel-Analyse der zweistufigen Wahlaufgabe</i>	35
4.2.2	<i>Ergebnisse der Kontrollanalyse des Effekts von ergebnis-irrelevantem räumlich-motorischem Lernen in der zweistufigen Wahlaufgabe</i>	36
4.2.3	<i>Ergebnisse der Kontrollanalyse für den Einfluss der allgemeinen Intelligenz</i>	36
4.2.4	<i>Ergebnisse für die nicht im Fokus stehenden Parameter der zweistufigen Wahlaufgabe</i>	36
4.2.5	<i>Analyse des Einflusses der im Fokus stehenden Parameter β_1^{MB} und β_1^{MF} auf die Anhedonie</i>	37
4.2.6	<i>Analyse des Einflusses der im Fokus stehenden Parameter β_1^{MB} und β_1^{MF} auf die Anhedonie-Kategorien soziale und physische Anhedonie</i>	38
4.2.7	<i>Kontrollanalysen für Alter und Geschlecht</i>	40
4.3	NEURONALES LEVEL: VENTRAL-STRIATALES MODELL-BASIERTES/MODELL-FREIES BELOHNUNGSERWARTUNGSFEHLER-BOLD-SIGNAL (RPE^{MB} / RPE^{MF})	41
4.3.1	<i>Analyse des Einflusses der Belohnungserwartungsfehler-Signalaktivität auf die soziale und physische Anhedonie</i>	44
4.3.2	<i>Kontrollanalysen für Alter und Geschlecht</i>	45
5	DISKUSSION	46
5.1	KOGNITIVE EBENE: MODELL-BASIERTER EINFLUSS DER BELOHNUNGSERWARTUNG ALS MECHANISMUS FÜR ANHEDONIE BEI PATIENTEN MIT SCHIZOPHRENIE UND UNIPOLARER DEPRESSION.....	46
5.2	NEURONALE EBENE: MODELL-BASIERTES BELOHNUNGSBEZOGENES ENTSCHEIDEN ALS MECHANISMUS FÜR ANHEDONIE NUR IN PATIENTEN MIT UNIPOLARER DEPRESSION	49
5.3	KLINISCHE IMPLIKATIONEN	51
5.4	METHODOLOGISCHE ÜBERLEGUNGEN UND LIMITATIONEN	52
5.5	KONKLUSION	52
ANHANG	53	
5.6	ERKRANKUNGEN MIT ANHEDONER SYMPTOMATIK	53
5.6.1	<i>Krankheitsbild der Schizophrenie</i>	53
5.6.1.1	<i>Definition</i>	53

5.6.1.2	Epidemiologie	53
5.6.1.3	Ätiologie und Pathogenese	54
5.6.1.4	Symptomatik mit besonderer Hervorhebung der Anhedonie	55
5.6.1.5	Diagnostik.....	56
5.6.1.6	Therapie	58
5.6.2	<i>Krankheitsbild der Depression</i>	60
5.6.2.1	Definition	60
5.6.2.2	Epidemiologie	60
5.6.2.3	Ätiologie und Pathogenese	61
5.6.2.4	Symptomatik mit besonderer Hervorhebung von Anhedonie.....	62
5.6.2.5	Diagnostik.....	63
5.6.2.6	Therapie	66
5.7	NEURONALE UNTERSUCHUNGEN VON ANHEDONIE	67
5.7.1	<i>fMRT zur Detektion spezifischer neuronaler Signalaktivität</i>	67
5.7.1.1	Grundlagen der Magnetresonanztomographie	67
5.7.1.1.1	Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie	67
5.7.1.1.2	Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie	68
6	LITERATURVERZEICHNIS	70
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	77
8	TABELLENVERZEICHNIS	77
9	DANKSAGUNG	78

Alle Passagen, die nicht in von diesen Symbolen | \ in dargestellter Reihenfolge eingerahmt sind, wurden vorab als Teil eines im Folgenden aufgeführten Paper in einem Journal zum Zweck der Veröffentlichung eingereicht:

Brandl, F., Frost, A., Knolle, F., Avram, M., Bampi, A., Leucht, C., Priller, J., Leucht, S., Wunderlich, K., Sorg, C. (2023). *Anhedonia is positively and distinctively linked with model-based reward prediction influence and ventral striatal prediction error activity in schizophrenia and major depression [manuscript submitted for publication]*. Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Technische Universität München.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird, unter Zurückstellung der Forderung nach sprachlicher Gleichbehandlung aller Geschlechter, auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen sowie Genderzeichen verzichtet. Die vorliegende Arbeit berücksichtigt alle Geschlechter gleichermaßen.

1 Abstract

| Anhedonie wird definiert als die Unfähigkeit, Freude zu empfinden. Anhedone Symptomatik ist bei einer Vielzahl von Erkrankungen feststellbar. Stellvertretend zu nennen und wichtig im Hinblick auf die vorliegende Studie sind die Erkrankungen Schizophrenie und Depression. Zwischen den Erkrankungen unterscheidet sich die Symptomatik teilweise, beispielsweise im zeitlichen Verlauf. Zugrunde liegende neurokognitive Mechanismen der Anhedonie sind bislang nur unzureichend verstanden. Evidenz deutet auf Zusammenhänge von Anhedonie und gestörtem belohnungsbezogenem Entscheiden hin. Belohnungsbezogenes Entscheiden beinhaltet verschiedene Abläufe, die wahlweise seriell oder parallel ablaufen können, zum Beispiel: Antizipation einer Belohnung, Motivation, diese Belohnung erreichen zu wollen und hedonischer Konsum. Übergeordnet gibt es Konsens über ein Konzept von zwei unterschiedlichen Kontrollsystemen innerhalb des belohnungsbezogenen Entscheidens: modell-freies belohnungsbezogenes Entscheiden und modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden. Beide Systeme werden als Pole auf einem Kontinuum angesehen und nehmen wahrscheinlich in individuellem Maße Einfluss auf die skizzierten Abläufe.

In der vorliegenden Studie wurden deshalb 23 Patienten mit unipolarer Depression 25 Patienten mit Schizophrenie und 25 gesunde Kontrollen mithilfe einer zweistufigen Wahlaufgabe im funktionellen Magnetresonanztomographen untersucht. \ Auf der kognitiven Ebene diente der Einfluss von Belohnungserwartungen auf Entscheidungen als Indikator, auf der kognitiven Ebene ventral-striatale Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signalaktivität. | Auf beiden Ebenen wurden jeweils computergestützt entsprechende Modellparameter eingeführt und spezifisch für modell-frei und für modell-basiert geprüft. Ziel war es, mögliche neurokognitive Mechanismen der Anhedonie im Zusammenhang mit belohnungsbezogenem Entscheiden in Schizophrenie und Depression herauszuarbeiten. Weiterhin sollte auf Unterschiede zwischen den Erkrankten und gesunden Kontrollen und auf Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen selbst getestet werden. Als Maß für Anhedonie zogen wir die Chapman Anhedonie-Skala heran. Dadurch konnte auch für die Kategorien soziale Anhedonie und physisch Anhedonie getestet werden. Unsere Untersuchungen führten wir jeweils für die kognitive und die neuronale Ebene durch. Mögliche Zusammenhänge zwischen den Ergebnismaßen wurden anschließend mit Regressionsanalysen untersucht. \

Wir konnten auf der kognitiven Ebene einen positiven Zusammenhang zwischen Anhedonie-Schwere und Parametern des belohnungsbezogenen Entscheidens speziell für das modell-basierte Kontrollsystem in den Patientengruppen feststellen. Dieser Zusammenhang unterschied sich signifikant von dem von gesunden Kontrollen, jedoch nicht zwischen den Patientengruppen. Der Zusammenhang wurde vor allem durch soziale Anhedonie hervorgerufen.

Auf der neuronalen Ebene konnten wir einen Zusammenhang zwischen Anhedonie-Schwere und Parametern des belohnungsbezogenen Entscheidens speziell für die Erkrankung unipolare Depression feststellen, jedoch nicht für Schizophrenie. Auch hier wurde das Ergebnis vor allem durch soziale Anhedonie hervorgerufen.

Unsere Ergebnisse leisten einen wichtigen Beitrag im Bereich des Verständnisses und der Therapie von Anhedonie in den verschiedenen Erkrankungen. Basierend darauf sollte beispielsweise ein stärkerer Fokus auf die Betrachtung von sozialer Anhedonie und einem dysfunktionalen Einfluss von suboptimalen Belohnungsmodellen gelegt werden.

2 Einleitung

2.1 Anhedonie

2.1.1 Begriffsdefinition und Grundlagen

| Das Wort „Anhedonie“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet frei übersetzt so viel wie „Unlust“. Zur Charakterisierung eines psychopathologischen Symptoms wurde der Begriff Anhedonie das erste Mal in einer Abhandlung von Théodule-Armand Ribot vorgestellt. Ihm zufolge sei Anhedonie die Unfähigkeit, Freude zu empfinden (Ribot, 1896). Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass Freude viele verschiedene Konstrukte wie beispielsweise Verstärkung, Verlangen, erwartete Nützlichkeit, subjektive Freude und erfahrene Nützlichkeit beinhaltet, die alle unterschiedliche Aspekte der Belohnungsverarbeitung (Treadway & Zald, 2011) und des Belohnungsverhaltens (Romer Thomsen et al., 2015) beschreiben. Entsprechend wird mittlerweile auch Anhedonie als ein komplexeres Konstrukt entsprechender Teilaspekte (Der-Avakian & Markou, 2012; Rizvi et al., 2016; Romer Thomsen et al., 2015; Treadway & Zald, 2011), speziell im Rahmen von Belohnungsverhalten und -lernen verstanden (Harlé et al., 2017).

Skizziert man das Konstrukt Anhedonie nach bisherigem Stand der Forschung, kann Anhedonie zunächst in die Kategorien physische Anhedonie und soziale Anhedonie eingeteilt werden (Chapman et al., 1976). Physische Anhedonie bezieht sich auf das Erleben physischer und sensorischer Stimuli, soziale Anhedonie auf das Erleben während oder vor sozialen Aktivitäten (Chapman et al., 1976).

Betrachtet man in diesen Kategorien jeweils eine zeitliche Dimension fällt auf, dass Anhedonie respektive anhedone Symptomatik unterschiedlich ausgeprägt sein kann, beispielsweise entweder als vorübergehender Zustand oder als eine stabile Eigenschaft (Blanchard et al., 2001; Harvey et al., 2007; Katsanis et al., 1992). \ In der Erkrankung unipolare Depression ist beispielsweise eher ein vorübergehender Zustand typisch, in der Schizophrenie hingegen kann man Anhedonie eher als stabile Eigenschaft nachweisen (Blanchard et al., 2001).

| Innerhalb der Kategorien physisch und sozial differenziert man die Konstrukte antizipatorische Anhedonie (Zhang et al., 2016), motivationale Anhedonie und konsumatorische Anhedonie (Treadway & Zald, 2011). Antizipation, Motivation und Konsumierung sind drei wichtige

Schritte in der Belohnungsverarbeitung, die jeweils von Anhedonie betroffen sein können (Lambert et al., 2018; Rizvi et al., 2016).

Anhedone Symptomatik wird heutzutage mit Fragebögen wie der Chapman Anhedonie-Skala oder in klinischen Interviews erfasst (Chapman et al., 1976). \ Therapieansätze beinhalten oftmals eine pharmakologische und eine psychotherapeutische Komponente und ähneln sich zwischen verschiedenen Erkrankungen mit anhedoner Symptomatik. Pharmakologisch werden zum Beispiel in der unipolaren Depression und der Schizophrenie vor allem Antidepressiva eingesetzt, obwohl auch Antipsychotika anti-anhedone Effekte aufweisen (Krause et al., 2018). Auf der psychotherapeutischen Ebene hat sich die kognitiv-behaviorale Therapie etabliert. (Alsayednasser et al., 2022; Fusar-Poli et al., 2015)

Spezifischere Therapieansätze für die jeweilige Erkrankung sind noch nicht verfügbar, da zugrunde liegende neuro-kognitive Mechanismen der Anhedonie und anhedoner Symptomatik nicht vollends verstanden sind. (Der-Avakian & Markou, 2012; Husain & Roiser, 2018; Pizzagalli, 2022)

2.1.2 Erkrankungen mit anhedoner Symptomatik

2.1.2.1 Krankheitsbild der Schizophrenie

2.1.2.1.1 Grundlagen

| Die Schizophrenie ist eine „klinisch definierte psychische Störung“ (DGPPN e.V., 2019). Sie wird heutzutage als ein komplexes und heterogenes Syndrom von Verhaltens – und Kognitionsänderungen angesehen (Owen et al., 2016). Sie tritt mit einem medianen Lebenszeitrisko von 7.2 pro 1000 Einwohnern auf. (McGrath et al., 2008).

Ätiologisch geht man unter Einbezug von genetischen, neurobiologischen und umweltbezogenen Risikofaktoren momentan vom Neuroentwicklungsmodell (Piper et al., 2012) aus (DGPPN e.V., 2019). Bislang ist noch kein definitives anatomisch-morphologisches oder funktionales Korrelat zur Diagnose der Erkrankung gefunden worden (Linden, 2012).

Bezüglich der Einordnung von Anhedonie in Patienten mit Schizophrenie herrscht in der Literatur noch keine Einheitlichkeit (Romer Thomsen et al., 2015). Anhedonie als eigenständiges Symptom wird in den Diagnosekriterien DSM V nicht direkt angeführt (American Psychiatric Association, 2013; Romer Thomsen et al., 2015). Gleichwohl wird Anhedonie von manchen Autoren als ein Schlüsselsymptom in der Negativsymptomatik der Schizophrenie (Blanchard

& Cohen, 2006) und mindestens in der sozialen Subkategorie eher als stabile Eigenschaft angesehen (Blanchard et al., 2001; Katsanis et al., 1992). Therapeutische Maßnahmen für schizophrene Patienten schließen „biologisch-somatische, psychologisch-psychotherapeutische und soziotherapeutisch-rehabilitative Aspekte“ (DGPPN e.V., 2019) ein. Weitere Details zum Krankheitsbild finden sich im Anhang dieser Dissertation. \

2.1.2.2 Krankheitsbild der Depression

2.1.2.2.1 Grundlagen

| Depressionen sind psychische Störungen, die mit großen Einschränkungen der psychosozialen Gesundheit einhergehen (DGPPN, 2015; Malhi & Mann, 2018). Nach ICD-10 grenzt man innerhalb der affektiven Störungen die unipolare depressive Störung syndromal unter anderem von der bipolaren Störung und der Zylothymie ab (DGPPN, 2015; World Health Organization, 2004). Nach DSM 5 ist die unipolare Depression als klassische Form der depressiven Erkrankungen anzusehen (American Psychiatric Association, 2013).

Das Lebenszeitrisiko der unipolaren Depression liegt bei durchschnittlich ungefähr 15 Prozent, allerdings mit großer Variabilität zwischen verschiedenen Ländern auf der Welt (Bromet et al., 2011). Die Vielfalt depressiver Symptomatik und die interkontinentale Variabilität lassen das Zusammenspiel mehrerer Risikofaktoren genetischer, biologischer und psychosozialer Natur bei der Entstehung von Depressionen vermuten (DGPPN, 2015; Malhi & Mann, 2018).

Es existieren verschiedene Modelle für die Pathogenese von Depressionen, aber bislang kann noch keines alle Aspekte der Krankheit erklären (Malhi & Mann, 2018). Die Diagnosestellung einer depressiven Episode erfolgt klinisch (DGPPN, 2015).

Anhedonie ist Bestandteil der psychischen und psychomotorischen Symptomatik. Es zählt nach ICD-10 und DSM-V zu den Hauptsymptomen einer depressiven Episode (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2004). Anhedonie scheint in Depressionen zumeist – außer in sehr schweren Fällen – vorübergehend und an die Dauer der Episode geknüpft zu sein (Blanchard et al., 2001; Romer Thomsen et al., 2015).

Die Therapie von Depressionen ist insgesamt gesehen komplex, hängt von der Krankheitsphase ab und setzt sich aus den Komponenten Pharmakotherapie, Psychotherapie und anderen supportiven Komponenten zusammen. Weitere Details zum Krankheitsbild finden sich im Anhang dieser Dissertation. \

2.2 Kognitive Mechanismen der Anhedonie und deren Untersuchung

2.2.1 Belohnungsbezogenes Entscheiden als ein kognitiver Mechanismus von Anhedonie

2.2.1.1 Grundlagen belohnungsbezogenen Entscheidens

| Entscheidungen müssen jeden Tag in unterschiedlichen Situationen und auf Basis von mehr oder weniger vorhandenen Informationen getroffen werden. Als Grundlage für Entscheidungen können exemplarisch wissenschaftliche Evidenz, Nützlichkeit, Werte oder Belohnungen dienen. Das Treffen von Entscheidungen und das damit verbundene Verhalten kann als eine Verbindung zwischen vergangenen und zukünftigen Handlungen gesehen werden (Fellows L.K., 2016).

In den letzten Jahren herrscht in der Literatur weitestgehend Konsens darüber, dass Entscheidungsverhalten in Säugetieren generell das Zusammenspiel verschiedener Systeme beinhaltet, die sich in ihren Abläufen unterscheiden und miteinander interagieren (Kahneman, 2003; Redish et al., 2008). Diese Systeme beinhalten jeweils unterschiedliche Komponenten, zu denen unter anderem die Belohnungs- oder Wertrepräsentation, die Auswahl einer geeigneten Antwort auf die Präsentation, Lernen und soziale Aspekte zählen. (Blakemore & Robbins, 2012) \

Paradigmen im Bereich des belohnungsbezogenen Entscheidens untersuchen und beschreiben die Modulation verhaltensrelevanter Entscheidungen insbesondere in Situationen, in denen die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines gewünschten Ereignisses maximiert werden soll. | Bereits 1911 wies Thorndike nach, dass eine Handlung, auf die eine Belohnung folgt, wahrscheinlicher wiederholt wird als eine entsprechende ohne Belohnung (Thorndike, 1911). Aktuelle Modelle beschreiben diese Art des Entscheidens als einen Prozess, dessen einzelne Abläufe nicht nur seriell, sondern auch parallel stattfinden können (Rizvi et al., 2016).

Die einzelnen Abläufe sind in den angesprochenen Modellen exemplarisch oftmals folgendermaßen dargelegt:

- Interesse an einer Belohnung
- Antizipation einer Belohnung
- Motivation, diese Belohnung erreichen zu wollen
- Anstrengung und Maßnahmen, die Belohnung zu erreichen
- Konsumation und hedonische Antwort (Freude über das Erreichte)

- Integration von Feedback und Lernen (Der-Avakian & Markou, 2012; Kring & Barch, 2014; Lambert et al., 2018). \

2.2.1.2 Modell-freies/modell-basiertes Kontrollsystem im belohnungsbezogenen Entscheiden

2.2.1.2.1 Konzept

Innerhalb des belohnungsbezogenen Entscheidens unterscheidet man mindestens zwei unterschiedliche Kontrollsysteme, die Handlungen eines Individuums beeinflussen können. (Daw et al., 2011; Daw et al., 2005; Dolan & Dayan, 2013; Doya, 1999). Im Hinblick auf die einzelnen Abläufe des belohnungsbezogenen Entscheidens unterscheiden sich diese beiden Kontrollsysteme in ihren Bewertungs- und Motivationsmechanismen (Balleine et al., 2009).

Modell-freies belohnungsbezogenes Entscheiden basiert auf Stimulus-Verhaltensantwort-Assoziationen, bei denen eine imaginäre Vorhersage des Verhaltensergebnisses fehlt und die stattdessen durch eine erinnerte Abfolge von Belohnungen bewertet und verstärkt werden (Balleine et al., 2009; Hull, 1943). Vereinfacht gesagt werden Handlungen eines Individuums wahrscheinlicher wiederholt, wenn auf sie ein positiver Belohnungserwartungsfehler („reward-prediction-error“, RPE) folgt. (Maia, 2010) Ein RPE ist die Abweichung eines erfolgten vom erwarteten Verhaltensergebnis. (Schultz, 2016) Der Bewertungsmechanismus ist retrospektiv, da sich eine zukünftige Handlung auf vorherig durchgeführte Handlungen und die resultierenden RPE stützt (Daw et al., 2011).

Modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden basiert auf Repräsentationen von möglichen Verhaltensergebnissen, bezieht also ein kognitives Modell der Entscheidungsumgebung mit in die Entscheidung ein (Balleine et al., 2009; Dickinson & Balleine, 2002; Wunderlich et al., 2012). Der Evaluierungsmechanismus ist prospektiv, da mögliche Zukunftsoptionen bewertet werden (Daw et al., 2011).

Beide Kontrollsysteme können laut aktuellen Theorien getrennt als Extreme auf einem Kontinuum interner Strategien des belohnungsbezogenen Entscheidens angesehen werden (Daw et al., 2011; Daw et al., 2005; Dolan & Dayan, 2013). Sie tragen jedoch komplementär zum Verstärkungslernen bei (Daw et al., 2011). Paradigmen des belohnungsbezogenen Entscheidens - wie beispielsweise Verstärkungslernen - untersuchen, wie verhaltensrelevante Entscheidungen in Situationen moduliert werden, in denen die Wahrscheinlichkeit für ein Belohnungsergebnis maximiert werden soll (Sutton RS, 2018). Belohnungsbezogenes Entscheiden beinhaltet somit nicht nur, wie Belohnungserwartungen Entscheidungen beeinflussen,

sondern auch wie diese Belohnungserwartungen dynamisch durch den Belohnungserwartungsfehler aktualisiert werden. (Daw et al., 2011; Daw et al., 2005; Dolan & Dayan, 2013; Doya, 1999)

2.2.1.2.2 Zweistufige Wahlaufgabe

| Aufgrund der unterschiedlichen Kontrollsysteme im belohnungsbezogenen Entscheiden kann eine sequenzielle, zweistufige Wahlaufgabe genutzt werden, um zwischen modellbasiert und modellfrei im Kontext des belohnungsbezogenen Entscheidens zu unterscheiden (Daw et al., 2011). \ Diese Wahlaufgabe wurde bis zum heutigen Tag extensiv für verschiedene Untersuchungen von physiologischen Zuständen (Kroemer et al., 2019; Otto et al., 2013; Radenbach et al., 2015; Wunderlich et al., 2012), Patientengruppen (A. J. Culbreth et al., 2016; Sebold et al., 2014; Sharp et al., 2016; Voon et al., 2015) und Spezies (Akam et al., 2021; Miller et al., 2017) genutzt.

| Innerhalb dieser Aufgabe durchläuft der Proband wiederholt die zwei Stufen/Entscheidungen und muss jeweils interaktiv eine Wahl mit dem Ziel des Erhalts einer virtuellen Belohnung am Ende jedes Durchgangs treffen. Probabilistisch determinierte und probabilistisch wechselnde (Belohnungs-)Wahrscheinlichkeiten sind Teil der Aufgabenstruktur. (Daw et al., 2011)

\

Das Verhalten des Probanden kann auf zwei Ebenen untersucht werden. Auf der kognitiven Ebene kann durch Parameter das belohnungsbezogene Entscheiden eines Patienten modelliert werden. Beispielhaft für diese Parameter zu nennen wären der modellfreie/modellbasierte Einfluss der Belohnungserwartung oder eine Lernrate über den Zeitverlauf der Entscheidungen. (Brandl et al., 2022; A. J. Culbreth et al., 2016; Daw et al., 2011)

Auf der neuronalen Ebene kann bei Durchführung der Wahlaufgabe während einer funktionellen Magnetresonanztomographie BOLD-Signalaktivität untersucht werden, die mit Aktivität des modellfreien/modellbasierten Belohnungserwartungsfehlers assoziiert ist. (Daw et al., 2011; Deserno et al., 2015; Kroemer et al., 2019)

| Details zu den Berechnungen auf der kognitiven und auf der neuronalen Ebene finden sich im Methodenteil. \

2.3 Neuronale Untersuchungen von Anhedonie

2.3.1 fMRT zur indirekten Detektion spezifischer neuronaler Signalaktivität

2.3.1.1 BOLD-fMRT-Analysemethode

| Die BOLD-Analysemethode gehört zum Spektrum der funktionellen MRT-Analysemethoden. Diese Untersuchungsmethoden zielen darauf ab, definierten Aktivitäten eines Probanden entsprechende Hirnregionen zuzuordnen. Das Akronym BOLD steht für „blood oxygen level dependent“ und basiert auf unterschiedlichen physiologischen und physikalischen Mechanismen. (Weishaupt et al., 2014)

Auf physiologischer Ebene wird angenommen, dass eine neuronale Stimulierung von Hirnregionen mit einer dortigen lokalen Erhöhung des zerebralen Blutflusses („cerebral blood flow“, CBF) einhergeht. Im Vergleich zum CBF steigt jedoch die Rate der Sauerstoffentnahme („oxygen consumption rate“, CMRO₂) nicht äquivalent an (Fox & Raichle, 1986), da die Sauerstoffaufnahme in die Zellen diffusionslimitiert ist. Somit erhöht sich lokal die Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin an. (Logothetis, 2008)

Auf physikalischer Ebene sind insbesondere unterschiedliche magnetische Eigenschaften von oxygeniertem Blut und desoxygeniertem Blut entscheidend (Ogawa et al., 1990). Hämoglobin besteht aus Polypeptidketten, einem Porphyrin-Ring und Eisen (Häm-Gruppe). Ohne Bindung von Sauerstoff liegt das Fe²⁺ in einem paramagnetischen High-Spin-Zustand vor. Nach Bindung von Sauerstoff erfolgt die Umwandlung in einen diamagnetischen Low-Spin-Zustand. Diamagnetische Eisenionen induzieren ein schwächeres Magnetfeld und üben somit einen deutlich geringeren Einfluss auf die T₂-Relaxationszeit – und damit den fMRT-Kontrast - aus. (Logothetis, 2008)

Während der BOLD-Messung werden wiederholte Aufnahmen des gesamten Gehirns gemacht. Ruhephasen und Aktivitätsphasen folgen aufeinander, was man Block-Design-Paradigmen nennt. (Weishaupt et al., 2014) Der BOLD-Kontrast korreliert hier vor allem mit Potentialen im lokalen elektrischen Feld von Neuronenpopulationen („local field potentials“, LFP's) die die lokale perisynaptische Aktivität in einer Region abbilden (Logothetis, 2008; Logothetis et al., 2001). Erfolgt eine Signaländerung, wird ein Voxel in einer Aktivierungskarte farblich markiert. Solche Karten werden für die Analyse auf herkömmliche MR-Bilder überlagert. (Weishaupt et al., 2014). Dabei bleibt anzumerken, dass ein Voxel je nach Auflösung eine sehr große Anzahl an Neuronen umfasst. In einem Voxel mit einem Volumen von 55 Mikrolitern ist

beispielsweise die Aktivität von ungefähr 5.5 Millionen Neuronen zusammengefasst. (Logothetis, 2008) \

2.3.2 Belohnungserwartungsfehler als ein neuronaler Mechanismus von Anhedonie

| Das Dopamin-System im Mittelhirn nimmt nach aktuellem Kenntnisstand eine Rolle im Bereich Verarbeitung von Belohnungsinformationen ein. Dies konnte unter anderem durch Läsionen in diesen Bereichen, Medikamenten- und Rezeptorwirkungen und Experimente mit elektronischer Selbst-Stimulation gezeigt werden. (Schultz, 1998)

Schon vor einigen Jahrzehnten wurde festgestellt, dass die Projektion der dopaminergen Mittelhirnneurone aus drei distinkten Anteilen besteht: mesokortikal, mesostriatal und mesolimbisch. Diese interagieren auf eine komplexe Art und Weise mit anderen Hirnregionen. (Björklund & Dunnett, 2007) Insbesondere mesostriatalen Projektionen wird eine wichtige Funktion bei Belohnungsverhalten und Verstärkungslernen zugeschrieben. Beteiligte anatomisch Struktur ist hier vor allem das ventrale Striatum, zu welchem der Nucleus accumbens gehört. (Daw et al., 2011; Sharma et al., 2017). Belohnungserwartungen werden neben dem Striatum ebenfalls im Bereich des medialen präfrontalen Kortex verortet (O'Doherty et al., 2007)

Ein in dieser Thematik wichtiges neuronales Korrelat ist der dopaminerge Belohnungserwartungsfehler („reward prediction error“, RPE). Dopaminerge Neurone reagieren auf Belohnungen nicht nach dem jeweiligen absoluten Wert, sondern auf den Unterschied zwischen Belohnungserwartung und der aktuell erhaltenen Belohnung (Belohnungserwartungsfehler). Eine positive Reaktion gibt es, wenn die Belohnung besser als erwartet ausfällt. Eine negative Reaktion folgt entsprechend, falls die Reaktion schlechter ausfällt als erwartet. Bei richtig vorhergesagter Belohnung erfolgt keine Reaktion. (Schultz, 1998) Diese Korrelat lässt sich unter anderem mit der BOLD-fMRT-Analysemethode beobachten. \ Die robustesten neuronalen Korrelate dieses Belohnungserwartungsfehlers wurden mit dieser Methodik überwiegend im ventralen Striatum und zu einem weniger robusten Teil im ventromedialen präfrontalen Kortex nachgewiesen (Daw et al., 2011; Deserno et al., 2015; Kroemer et al., 2019). | Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass der Belohnungserwartungsfehler an diesen Orten unterschiedlichen Einflüssen unterliegt. Sowohl modell-freie als auch modell-basierte Verstärkungslernmechanismen beeinflussen den Belohnungserwartungsfehler und tragen zu menschlichem

belohnungsbezogenem Entscheiden bei. (Daw et al., 2011) Änderungen im dopaminergen Transmittersystem führen zu Veränderungen in der Wichtung dieser Einflüsse (Wunderlich et al., 2012). \

2.4 Bezug des Belohnungserwartungsfehlers zum Prozess des belohnungsbezogenen Entscheidens

| Das neuronale Korrelat des Belohnungserwartungsfehlers und der durch mathematische Modelle nachgebildete kognitive Prozess des belohnungsbezogenen Entscheidens hängen in gewisser Art und Weise zusammen, sind aber nicht eins zu eins aufeinander übertragbar. Dies ist besonders bei der Betrachtung von Einflüssen wie der Anhedonie zu berücksichtigen.

Der Belohnungserwartungsfehler ereignet sich dabei an einem genau definierten Zeitpunkt, nämlich dem Abgleich von Erwartung und erhaltener (sensorischer) Rückmeldung. Dieser ist damit gut messbar, \ während die Belohnungserwartung und verknüpfte Prozesse sich über einen längeren Zeitraum abspielen und daher schwierig zu messen sind. (Daw et al., 2011)

2.5 Problemstellung und Hypothesen

| Um die Problemstellung der vorgelegten Arbeit zu präzisieren, werden die obigen Abschnitte zu Anhedonie, Schizophrenie und Depression, sowie zu belohnungsbezogenem Entscheiden und dessen kognitiven und neuronalen Mechanismen kurz zusammengefasst. Anschließend wird zum Problem der Studie integriert und abschließend werden die Hypothesen der Arbeit formuliert. \

Auf der kognitiven Ebene lässt der Zusammenhang zwischen motivationalen Defiziten und Anhedonie (Husain & Roiser, 2018; Treadway & Zald, 2011) Störungen im belohnungsbezogenen Entscheiden als einen der Anhedonie zugrunde liegenden Mechanismus vermuten. Ein Mechanismus könnte zum Beispiel ein gestörter Einfluss der Belohnungserwartung auf Entscheidungen sein (Huys & Browning, 2022).

Auf der neuronalen Ebene gibt es für die Erkrankungen Schizophrenie und unipolare Depression Evidenz für veränderte Signale der Belohnungsverarbeitung. Diese fokussieren sich auf das Striatum, im speziellen auf das ventrale Striatum (Keren et al., 2018; Leroy et al., 2020; Ng

et al., 2019; Radua et al., 2015) und scheinen sich zwischen den beiden Erkrankungen zu unterscheiden (Yaple et al., 2021).

Bislang konzentrierten sich Studien bezüglich der Kontrollsysteme modell-freies und modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden vor allem auf modell-freies belohnungsbezogenes Entscheiden. Dadurch ist der Einfluss von modell-basiertem belohnungsbezogenen Entscheiden auf belohnungsbezogene Entscheidungen im Kontext von Anhedonie unklar.

Anhedonie in Schizophrenie und unipolarer Depression könnte mit gestörtem modell-basierten belohnungsbezogenen Entscheidungen assoziiert sein. (A. Culbreth et al., 2016; Husain & Roiser, 2018; Treadway et al., 2012) Nach unserem Wissen testeten bislang nur zwei Studien explizit modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden in Patienten mit Schizophrenie. Diese zeigten auf kognitiver Ebene selektive Einschränkungen von modell-basiertem Einfluss der Belohnungserwartung auf Entscheidungen während leichtgradiger Psychosen (A. J. Culbreth et al., 2016), aber nicht während psychotischer Remission. (Brandl et al., 2022)

Für die vorliegende Studie **erwarteten** wir sowohl auf kognitiver wie auch auf neuronaler Ebene einen **Zusammenhang zwischen Anhedonie und belohnungsbezogenem Entscheiden, insbesondere für modell-basiertes Entscheiden**. | Für **Patienten mit Schizophrenie und Depression erwarteten wir, dass dieser Zusammenhang im Vergleich zu gesunden Kontrollen verändert ist**. Aufgrund unterschiedlicher Veränderungen modell-basierten Entscheidens in den verschiedenen Patientengruppen **erwarteten wir auch einen unterschiedlichen Zusammenhang zwischen den Patientengruppen**. \

Wir untersuchten daher Patienten mit Schizophrenie, Patienten mit unipolarer Depression und gesunden Probanden mithilfe einer zweistufigen Wahlaufgabe während einer fMRT-Untersuchung. Auf der kognitiven Ebene konzentrierten wir uns auf den Einfluss von Belohnungserwartungen auf Entscheidungen. Auf der neuronalen Ebene fokussierten wir uns auf das Signal des ventral-striatalen Belohnungserwartungsfehlers. Diese Untersuchungen führten wir jeweils für modell-freies und modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden und physische und soziale Anhedonie durch.

Die Patienten mit unipolarer Depression befanden sich in einer depressiven Episode. Patienten mit Schizophrenie befanden sich in Remission hinsichtlich psychotischer Symptome, wiesen jedoch prominente Negativ-Symptomatik mit Anhedonie auf.

3 Methodik

3.1 Probanden

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 73 Probanden eingeschlossen. Die Probandenpopulation setzte aus 25 gesunden, 25 schizophrenen und 23 depressiven Probanden zusammen.

Die Einschlusskriterien für alle Studienteilnehmer lauteten wie folgt:

- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Unterschriebene Einverständniserklärung
- IQ mindestens 80 (getestet mit dem MWT-B)
- Kein Substanzabusus (außer Nikotin)
- Keine neurologische oder schwere körperliche Erkrankung
- Keine Kontraindikation für MRT-Untersuchungen (z.B. Schwangerschaft, ferromagnetische Implantate, Herzschrittmacher)

Als gesunde Kontrollen fungierten zehn Frauen und 15 Männer, die im Schnitt 37,08 Jahre (SD 11,92 Jahre) alt waren. Sie wurden im Großraum München durch mündliche Werbung rekrutiert.

Acht weibliche und 19 männliche Patienten gehörten zur Gruppe der Patienten mit Schizophrenie. Das Durchschnittsalter der schizophrenen Patienten lag bei 40,89 Jahren (SD 11,86 Jahre). Die Rekrutierung wurde in der Abteilung für Psychiatrie des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Es galten folgende spezielle Kriterien:

- Diagnose Schizophrenie nach DSM-IV
- Patienten mit mindestens zwei klinisch manifesten Psychosen
- aktuell in symptomatischer Remission hinsichtlich Positiv-Symptomatik (nach(Nancy C. Andreasen et al., 2005))
- keine Remissionskriterien für Negativ-Symptomatik und generelle Symptomatik
- stabile antipsychotische Medikation für mindestens zwei Wochen vor fMRT-Scan

Die Gruppe der depressiven Patienten bestand aus 14 Frauen und neun Männern. Das Alter betrug hier im Durchschnitt 41,57 Jahre (SD 15,37 Jahre). Spezielle Voraussetzungen für eine Teilnahme der Patienten mit unipolarer Depression waren wie folgt festgelegt:

- Patienten mit rezidivierender unipolarer Depression (nach ICD-10)
- Aktuell in einer depressiven Episode (leicht bis mittelgradig)
- Mit stabiler antidepressiver Medikation für mindestens sieben Tage; keine Benzodiazepine
- Beginn der ersten depressiven Episode zwischen 18 und 50 Jahren
- Keine Bipolare Störung, keine Schizophrenie, keine Schizoaffektive Störung, keine Posttraumatische Belastungs- oder Persönlichkeitsstörung

Die depressiven Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie und in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar in München rekrutiert.

Die Rekrutierung der Patienten und die Durchführung von Untersuchungen fand insgesamt in enger Absprache mit den behandelnden Ärzten statt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München und das Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt. Alle Probanden gaben vor der Studie ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme, nachdem sie eine komplette Beschreibung der Studie erhalten hatten.

3.2 Messung der Anhedonie

3.2.1 Chapman Anhedonie-Skala

Anhedonie wurde mit der Chapman Anhedonie-Skala gemessen. Dies ist ein häufig genutzter, selbst-auszufüllender Fragebogen und besteht aus Sub-Skalen für soziale (RSAS) und physische (RPAS) Anhedonie. (Chapman et al., 1976; Eckblad et al., 1982)

Die Chapman Anhedonie-Skala misst Anhedonie als stabile Eigenschaft und darüber hinaus auch Einflüsse von Anhedonie als vorübergehendem Zustand (Harvey et al., 2007; Katsanis et al., 1992). Wir nutzten die validierten deutschsprachigen Versionen von RPAS und RSAS, in denen nur Fragepunkte mit ausreichender diskriminatorischer Power zusammengefasst

waren. Somit resultierten für den RSAS 26 Fragepunkte, für den RPAS 17. (Burgdörfer & Hautzinger, 1987).

3.3 Analyse auf kognitiver Ebene

3.3.1 Zweistufige Wahlaufgabe

Modell-freies- und modell-basiertes Entscheiden im Kontext von belohnungsbezogenem Entscheiden wurden mit einer computergestützten zweistufigen Wahlaufgabe untersucht (Daw et al., 2011). Während dieser Aufgabe absolvierten die Probanden 201 Durchgänge, von denen jeder wiederum aus zwei Stufen bestand. Auf jeder der Stufen sahen die Probanden ein Paar fraktaler Stimuli (um spezifische Konnotationen auszuschließen) auf einem Computerbildschirm. Sie mussten mithilfe eines Druckknopfes einen dieser Stimuli auswählen (s. **Abbildung 1** für die Aufgabenstruktur und die zeitliche Abfolge der Abläufe).

Insgesamt gab es sechs fraktale Stimuli, die in drei fixe Paare eingeteilt waren: ein Paar auf der ersten Stufe, zwei Paare auf der zweiten Stufe. Ein bestimmter Stimulus auf der ersten Stufe führte *gewöhnlich* zu einem Stimuluspaar der zweiten Stufe (mit 70-prozentiger Wahrscheinlichkeit), *selten* zu einem anderen Stimuluspaar (mit 30-prozentiger Wahrscheinlichkeit). Gegenständiglich verhielt es sich mit dem anderen Stimulus der ersten Stufe. Diese Wahrscheinlichkeiten blieben über die Dauer der Wahlaufgabe konstant. Auf der zweiten Stufe wurden zwei von vier möglichen Stimuli angezeigt. Jeder dieser vier möglichen Stimuli der zweiten Stufe führte mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten zu einer Belohnung in Form von angezeigtem virtuellem Geldgewinn (*Belohnung*). Diese Belohnungswahrscheinlichkeiten änderten sich basierend auf Gauß'schen Zufallswegen (Extreme 0,2 und 0,8; Wahrscheinlichkeitsverläufe wurden zwischen den Gruppen ausbalanciert) mit zunehmender Zeit. Dadurch sollte der Proband zu kontinuierlichem Lernen während der Aufgabe angeregt werden.

Der Einfluss von modell-freiem/modell-basiertem belohnungsbezogenem Entscheiden führt zu unterschiedlichem Wahlverhalten auf der ersten Stufe eines Durchgangs. Übergeordnet wird dieses Wahlverhalten als Bleibe-Wechsel-Verhalten bezeichnet.

Unter modell-freiem Einfluss tendiert der Proband dazu, bei erfolgter Belohnung die gleiche Auswahl auf der folgenden ersten Stufe erneut zu treffen (*Bleibe*). Eine belohnte Handlung wird verstärkt wiederholt, unabhängig davon, ob eine erhaltene *Belohnung* auf einen *gewöhnlichen* Übergang oder einen *seltenen* Übergang folgt.

Unter modell-basiertem Einfluss berücksichtigen die Probanden mit zunehmender Zeit die Aufgabenstruktur. Ihnen ist beispielsweise bewusst, dass eine erneute Belohnung nach einem vorherigen Durchgang mit *seltener Übergang + Belohnung* bei Wahl der gleichen Stimuli unwahrscheinlich ist. Dementsprechend tendieren Sie dazu, in der ersten Stufe des folgenden Durchgangs den Stimulus zu wechseln (*Wechsel*). Eine erhaltene Belohnung nach einem Durchgang *seltener Übergang + Belohnung* führt also zu einem umgekehrten Effekt der Belohnung. (Daw et al., 2011)

Das Ziel der Probanden war es, ihre eigene Belohnung (hier: einen realen Geldgewinn) zu maximieren. Vor Durchführung der Wahlaufgabe erfolgte eine Aufklärung über die Aufgabenstruktur. Hierbei wurde insbesondere Wert auf ein Verständnis der festen Übergangswahrscheinlichkeiten von erster zu zweiter Stufe und der sich langsam ändernden Belohnungswahrscheinlichkeiten der zweiten Stufe gelegt. Zu Beginn des Experimentes komplettieren die Probanden 50 Trainingsdurchgänge mit anderen Stimuli und Belohnungswahrscheinlichkeiten. | Nach dem Ende der Aufgabe erhielten die Probanden ihren Gewinn. \

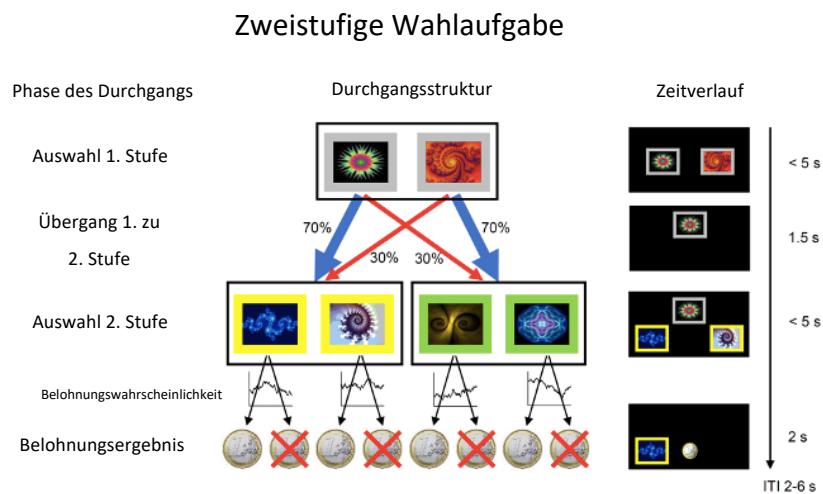


Abbildung 1: Struktur und zeitlicher Ablauf der Durchgänge der zweistufigen Wahlaufgabe.

3.3.2 Computergestützte Modellierung der Parameter des belohnungsbezogenen Entscheidens

In Anlehnung an frühere Studien verwendeten wir mathematische Lernalgorithmen des Verstärkungslernens, um das dem belohnungsbezogenen Entscheiden zugrunde liegende Wahlverhalten der Probanden zu modellieren. (A. J. Culbreth et al., 2016; Daw et al., 2011; Wunderlich et al., 2012) Derartige Berechnungsmodelle beruhen auf Wertefunktionen, die Belohnungserwartungen für jeden Stimulus darstellen (aktualisiert nach jedem Durchgang auf Basis des Belohnungserwartungsfehlers). Diese Wertefunktionen werden dann in Aktionswahrscheinlichkeiten für jeden Stimulus übersetzt. Solche Modelle ermöglichen es, beobachtbares Verhalten mit Parametern zu beschreiben, die spezifische kognitive Prozesse wie den Einfluss einer erwarteten Belohnung auf Wahlmöglichkeiten repräsentieren.

Wir verwendeten einen hybriden modellfreien/modell-basierten Algorithmus, der auf der originalen zweistufigen Wahlaufgabe von Daw et al. (Daw et al., 2011) basierte. Im speziellen nutzten wir das $\beta 1^{MB}/\beta 1^{MF}$ -Modell (A. J. Culbreth et al., 2016). Dieses Modell enthielt fünf freie Parameter: $\beta 1^{MB}$ (Einfluss der modell-basierten Belohnungserwartung auf die Auswahlmöglichkeiten der ersten Stufe), $\beta 1^{MF}$ (Einfluss der modell-freien Belohnungserwartung auf die Auswahlmöglichkeiten der ersten Stufe), $\beta 2$ (Einfluss der Belohnungserwartung auf die Wahlmöglichkeiten der zweiten Stufe; dies spiegelt nur modell-freies Verhalten wider), α (Lernrate), and π (Beharrlichkeit).

Der modell-freie Algorithmus war ein modifizierter SARSA(λ)-Zeitdifferenz-Lernalgorithmus. Auf der zweiten Stufe des Durchgangs $t+1$ wurde der Aktionswert Q_{MF} für jedes gewählte Zustands (s)-Aktions (a)-Paar der folgenden Gleichung entsprechend aktualisiert:

$$Q_{MF}(s_{2,t+1}, a_{2,t+1}) = Q_{MF}(s_{2,t}, a_{2,t}) + \alpha(r_t - Q_{MF}(s_{2,t}, a_{2,t}))$$

α war die freie Lernrate (identisch für beide Stufen der Aufgabe) und r das Belohnungsergebnis nach der zweiten Stufe. Auf der ersten Stufe von Durchgang $t+1$ wurde der Aktionswert Q_{MF} der folgenden Gleichung entsprechend aktualisiert:

$$\begin{aligned} Q_{MF}(s_{1,t+1}, a_{1,t+1}) \\ &= Q_{MF}(s_{1,t}, a_{1,t}) + \alpha(Q_{MF}(s_{2,t}, a_{2,t}) - Q_{MF}(s_{1,t}, a_{1,t})) + \alpha(r_t \\ &- Q_{MF}(s_{1,t}, a_{1,t})) \end{aligned}$$

Dies korrespondierte mit der Restriktion $\lambda=1$ in Daw et al. (Daw et al., 2011) und ermöglichte einen Einfluss der Belohnungserwartungsfehler am Ende eines Durchgangs auch auf die Aktionswerte der folgenden ersten Stufen (Daw et al., 2011).

Für die erste Stufe der Wahlaufgabe wurden zusätzlich modell-basierte Aktionswerte aktualisiert. Dies geschah durch Multiplikation des modell-freien Aktionswertes der besseren Option auf der zweiten Stufe mit den Übergangswahrscheinlichkeiten von der ersten zur zweiten Stufe (0,7 und 0,3):

$$Q_{MB}(s_1, a_j) = P(s_{2a}|s_1, a_j)maxQ_{MF}(s_{2a}, a') + P(s_{2b}|s_1, a_j)maxQ_{MF}(s_{2b}, a')$$

s_1 war das Stimulus-Paar der ersten Stufe und s_{2a} und s_{2b} waren die beiden Stimulus-Paare der zweiten Stufe. In Anlehnung an frühere Arbeiten wurde bei diesem vereinfachten Ansatz davon ausgegangen, dass die Versuchspersonen schnell die Übergangswahrscheinlichkeiten statt inkrementell die Übergänge erlernten ((Daw et al., 2011) zeigten dies mithilfe von Simulationen).

Auf der zweiten Stufe waren Q_{MF} und Q_{MB} als äquivalent zu betrachten, da anschließend keine erneute Stufe und damit auch kein Übergang folgte.

Um schlussendlich die Auswahl auf der ersten Stufe vorausszusagen, wurden die modell-basierten und modell-freien Aktionswerte kombiniert, um die Aktionswahrscheinlichkeiten mithilfe einer normalisierten Exponentialfunktion zu berechnen (A. J. Culbreth et al., 2016):

$$P(a_{1,t} = a|s_{1,t}) = \frac{\exp(\beta^{MF} Q_{MF}(s_{1,t}, a) + \beta^{MB} Q_{MB}(s_{1,t}, a) + \pi * rep(a))}{\sum_{a'} \exp(\beta^{MF} Q_{MF}(s_{1,t}, a') + \beta^{MB} Q_{MB}(s_{1,t}, a') + \pi * rep(a'))}$$

Die freien inversen Temperaturparameter der normalisierten Exponentialfunktion β^{MF} und β^{MB} beschrieben das Ausmaß, in dem modellfreie bzw. modellbasierte Aktionswerte auf der ersten Stufe jeweils die Handlungswahrscheinlichkeiten beeinflussten. Anders ausgedrückt: sie beschrieben, wie Belohnungserwartungen Wahlverhalten beeinflussten. Dieser Ansatz ist mathematisch äquivalent zu dem originalen Ansatz mit $\beta^{MB} = \omega * \beta_1$ und $\beta^{MF} = (1-\omega) * \beta_1$ von Daw et al. (Daw et al., 2011) Der zusätzliche freie Parameter π deckte die Beharrlichkeit auf der ersten Stufe ab. $rep(a)$ war in diesem Fall eine Indikatorfunktion, der der Wert „1“ zugewiesen wurde, falls die Auswahl des vorherigen Durchgangs auf der ersten Stufe wiederholt wurde (Daw et al., 2011).

Auf der zweiten Stufe der Wahlaufgabe, die nur für modell-freies Verhalten testete, gab es entsprechend nur einen freien inversen Temperaturparameter der normalisierten Exponentialfunktion β_2 :

$$P(a_{2,t} = a | s_{2,t}) = \frac{\exp(\beta_2 Q_{MF}(s_{2,t}, a))}{\sum_{a'} \exp(\beta_2 Q_{MF}(s_{2,t}, a'))}$$

3.3.3 Bearbeitung der freien Modellparameter

Vor der Bearbeitung der freien Parameter wendeten wir logit- (für α) oder log- (für β_1^{MF} , β_1^{MB} , β_2 , und π) Transformationen an, um eine Normalverteilung der Parameter zu gewährleisten (Wunderlich et al., 2012). Dies diente dem Zweck, parametrische Tests und anschließende Analysen durchführen zu können.

Daraufhin wurden die Parameter hierarchisch in einem zweistufigen Prozedere bearbeitet: zunächst wurden die Parameter individuell für jeden Probanden angepasst. Das geschah durch die Maximierung der Wahrscheinlichkeit („Likelihood“) der Probandenauswahl im Rahmen des parametrischen Modells (mit der Matlab-Funktion „fmincon“). Vorab hatten wir überprüft, dass Vergleichbarkeit mit MCMC-basierter Anpassung und eine angemessene Reorientierung der Parameter gewährleistet waren (Brandl et al., 2022).

Im Verlauf wurden die Parameter erneut angepasst und über die Wahrscheinlichkeit („Likelihood“) maximiert. Dies geschah erstens über die Wahrscheinlichkeit der Probandenwahl bei gegebenen Parametern. Zweitens geschah dies für individuelle Parameter der Probanden bei gegebener Verteilung der Parameter innerhalb der Population. (Wunderlich et al., 2012) Grundlage hierfür war die Annahme, dass jeder individuelle Proband (und seine Parameterwerte) zufällig aus einer Population mit normalverteilten Parametern ausgewählt wurde.

3.3.4 Reliabilitäts- und Kontrollanalysen für die zweistufige Wahlaufgabe

3.3.4.1 *Bleibe-Wechsel-Analyse: faktorielle Analysen des Auswahlverhaltens auf der ersten Stufe*

Die Logik der zweistufigen Wahlaufgabe basiert auf verschiedenen Mustern, die jeweils durch die modell-freien und modell-basierten Entscheidungen hervorgerufen werden. Diese Muster entstehen durch die Art des Einflusses der Belohnung (hier: angezeigter Geldgewinn) nach der

zweiten Stufe auf die Auswahl auf der ersten Stufe des anschließenden Durchgangs. Betrachten wir beispielsweise einen Durchgang mit einem *seltener* Übergang von der ersten zur zweiten Stufe und eine Belohnung im Anschluss an die Auswahl auf der zweiten Stufe. Unter modell-freiem Einfluss sollte die Wahrscheinlichkeit, dass man die Auswahl des vorherigen Durchgangs auf der ersten Stufe wiederholt, erhöht sein. Die Belohnung fungiert als Verstärker. Unter modell-basiertem Einfluss hingegen wäre die Wahrscheinlichkeit erhöht, den anderen Stimulus auf der ersten Stufe des folgenden Durchgangs auszuwählen. Dieser Stimulus würde wahrscheinlicher zu dem gewünschten Stimuluspaar auf der zweiten Stufe führen. Vereinfacht gesagt interagiert der Übergang von der ersten zur zweiten Stufe mit dem Effekt der Belohnung. (Daw et al., 2011)

Daher kann man das Ergebnismaß *„Wahrscheinlichkeit für Bleibe 1. Stufe“* (Proband wählt den gleichen Stimulus wie im vorherigen Durchgang) nutzen, um unterschiedliche Effekte von Belohnung und Übergang von erster zu zweiter Stufe zu untersuchen. Diese Effekte beziehen sich auf die Wahl auf der ersten Stufe des folgenden Durchgangs, jeweils differenziert bezüglich der modell-freien und modell-basierten Kontrollsysteme. (Daw et al., 2011) So kann überprüft werden, ob Belohnungseffekte in Patienten unterschiedlich für modell-frei oder modell-basiert eingeschränkt sind. Zudem weist ein Nachweis des Einflusses des modell-basierten Kontrollsystems darauf hin, dass die Probanden die Aufgabenstruktur verstanden haben und sie in ihr Wahlverhalten einfließen ließen. (Daw et al., 2011)

Wir verwendeten eine gemischte ANOVA über alle Probanden hinweg. Die *„Wahrscheinlichkeit für Bleibe 1. Stufe“* fungierte als abhängige Variable. Belohnungsergebnis im vorherigen Durchgang (*„Belohnung ja/nein“*), Übergang von der ersten zur zweiten Stufe im vorherigen Durchgang (*„gewöhnlich/selten“*) und die Interaktion zwischen Belohnungsergebnis und Übergang im vorherigen Durchgang wandten wir als Innersubjektfaktoren an. Gruppe verwendeten wir als Zwischensubjektfaktoren, ebenso wie Interaktionen zwischen Gruppe und allen Innersubjektfaktoren. (Brandl et al., 2022; Daw et al., 2011; Wunderlich et al., 2012). Unter Einfluss des modell-freien Kontrollsystems würde man einen signifikanten Effekt für das Belohnungsergebnis des vorherigen Durchgangs erwarten. Unter Einfluss des modell-basierten Kontrollsystems würde man eine signifikante Interaktion zwischen vorherigem Belohnungsergebnis und vorherigem Übergang von der ersten zur zweiten Stufe erwarten (Daw et al., 2011). Wir erwarteten Einflüsse von beiden Kontrollsystemen in den Probanden. Hinzukommend rechneten wir mit einem Gruppenunterschied für beide Kontrollsysteme und daher

signifikanten Interaktionen von vorherigem Belohnungsergebnis*Gruppe und vorherigem Belohnungsergebnis*vorherigem Übergang von der ersten auf die zweite Stufe*Gruppe.

3.3.4.2 Analyse des Effekts von ergebnis-irrelevantem räumlich-motorischem Lernen auf das Ergebnis

Diese zusätzliche Analyse war vonnöten, da Probanden bei der zweistufigen Wahlaufgabe insbesondere im Hinblick auf modell-freies Lernen irrelevanten räumlich-motorischen Repräsentationen (beispielsweise Auswahl des rechten oder linken Druckknopfes während der Absolvierung des Tasks) Wert zumessen. Dies ist unabhängig davon, welcher Stimulus auf welcher Seite des Computerbildschirms zu sehen ist. (Shahar et al., 2019) Daher führten wir eine Kontrollanalyse von Zwischenstufeneffekten von vorhergehender Belohnung auf die Auswahl des Knopfes durch. (Shahar et al., 2019)

Eine gemischte ANOVA über alle Probanden hinweg kam zur Anwendung. Abhängige Variable war die "Auswahl Druckknopf 1. Stufe in Durchgang n+1 identisch/ nicht identisch zur Auswahl Druckknopf 2. Stufe in Durchgang n+1". Belohnungsergebnis im vorherigen Durchgang („Belohnung ja/nein“) war Innersubjektfaktor. Gruppe führten wir als Zwischensubjektfaktoren an, ebenso die Interaktion zwischen Gruppe und Belohnung im vorherigen Durchgang.

Wir erwarteten einen signifikanten Effekt des vorherigen Belohnungsergebnisses. Dies würde einen signifikanten Effekt der vorherigen Belohnung auf die Auswahl des Druckknopfes und damit ergebnis-irrelevantes räumlich-motorisches Lernen andeuten. Eine Interaktion zwischen Gruppe und der vorherigen Belohnung hielten wir für unwahrscheinlich, was hinweisend auf keinen Gruppenunterschied wäre. Damit wären Hinweise gegeben, dass ergebnis-irrelevantes räumlich-motorisches Lernen sich zwischen den Gruppen nicht unterschied und daher nicht signifikant zu den Ergebnissen mit Gruppenunterschieden beitrug.

3.3.4.3 Kontrollanalyse zum Einfluss der generellen Intelligenz

Um den Einfluss der generellen Intelligenz zu kontrollieren, benutzten wir den "Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest" (MWT-B). Dies ist ein gut erprobter deutschsprachiger Test für das allgemeine Intelligenzlevel. Während dieses Tests sehen die Probanden insgesamt 37-

mal eine unabhängige Liste von fünf verschiedenen deutschen Worten. Vier davon sind erfundene Wörter. Probanden müssen in den Listen jeweils das einzig gültige Wort identifizieren. Der Test wurde bei 1952 deutschsprachigen Erwachsenen (Alter: 20-64 Jahre) durchgeführt. Er korreliert gut mit dem globalen IQ, was mit WAIS ($r > 0.8$) beispielsweise überprüft wurde. Zudem ist er äußerst unempfindlich gegenüber psychiatrischen Erkrankungen oder anderen Dysfunktionen des Gehirns. Daher ist er geeignet, prämorbid Intelligenz und kognitive Möglichkeiten zu prüfen (Lehrl et al., 1995).

Wir testeten zunächst auf Gruppenunterschiede bezogen auf die MWT-B-Leistung mithilfe einer einseitigen ANOVA. Anschließend kalkulierten wir die Pearson-Korrelationen zwischen dem jeweiligen modellierten Aufgabenparameter (α , β_1^{MF} , β_1^{MB} , β_2 , π) und der MWT-B-Leistung. Dies führten wir jeweils separat für jede Gruppe durch.

3.4 Analyse auf neuronaler Ebene

3.4.1 Datenakquisition mit fMRT

Wir verwendeten einen 3T Philips-Ingenia-Scanner mit einer 32-Kanal-Kopfspule für diese Studie. Während die Probanden die Aufgabe ausführten, wurden Ganzhirn-BOLD-fMRI-Daten (echoplanare Bildgebung, $TR=2,7s$, $TE=32,9ms$, Flip-Winkel= 90° , $FOV=192 \times 140,6 \times 192mm$, 64 Schichten, Voxelgröße= $2 \times 2 \times 2mm$, Schichtabstand= $0,2mm$), eine Feldkarte zur Verzerrungskorrektur und T1w-Daten zur Vorverarbeitung (MPRAGE, Voxelgröße= $0,67 \times 0,67 \times 0,7mm$) aufgenommen.

3.4.2 Datenanalyse

Die Bilddatenanalysen wurden mit SPM 12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) durchgeführt. Die Vorverarbeitung der Daten umfasste eine Neuausrichtung bezogen auf das erste Bild (Kopfbewegungsgrenze: 2 mm Translation oder 2° Rotation, kein Proband überschritt diese Werte), eine Verzerrungskorrektur mithilfe von Feldkarten und eine Normalisierung auf den Standardraum des Montreal Neurological Institute. Der MNI-Standardraum repräsentiert die anatomischen MRT-Daten von über 300 gesunden Probanden (Evans et al., 1993). Vor der statistischen Analyse wurden die Daten räumlich geglättet (5 mm FWHM-Gauß-Kernel), um

die Sensitivität der statistischen Analyse zu erhöhen (Schneider & Fink, 2007), und hochpassgefiltert (128s).

Die voxel-weise Ganzhirn-Ereignisanalyse auf der ersten Ebene (im allgemeinen linearen Modell) folgte vorherigen Studien (Daw et al., 2011; Deserno et al., 2015; Kroemer et al., 2019) und konzentrierte sich auf die zwei folgenden Variablen:

Modell-freier Belohnungserwartungsfehler und die Differenz zwischen modell-basiertem und modell-freiem Belohnungserwartungsfehler. Die zweitgenannte Variable diente dazu, modell-basierte Varianz abzubilden, die die modell-freie Variable nicht erklären konnte. Die Grundlage hierfür war die Annahme, dass modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden aufbauend auf modell-freiem belohnungsbezogenen Entscheiden stattfindet. (Daw et al., 2011; Deserno et al., 2015; Kroemer et al., 2019)

Unsere Analysen im Rahmen eines allgemeinen linearen Modells beinhalteten somit folgende Regressoren und parametrische Modulatoren, die von der computergestützten Modellierung des Verhaltens während der Aufgabe abgeleitet waren:

Eine Regressor-Kombination aus "Beginn 2. Stufe" und "Beginn Belohnungsausschüttung", moduliert durch jeweils modell-freie Belohnungserwartungsfehler und die Differenz zwischen modell-basierten und modell-freien Belohnungserwartungsfehlern (Mittelwert-korrigiert auf 0 innerhalb des Probanden, um Aktivitätsunterschiede zwischen Wahl- und Ergebnisereignissen zu erfassen). Zu beachten ist, dass der Unterschied zwischen modell-freien und modell-basierten minus modell-freien Belohnungserwartungsfehlern den Wert „0“ zum Zeitpunkt der Belohnungsausschüttung annahm, da beide Kontrollsysteme des belohnungsbezogenen Entscheidens zu diesem Zeitpunkt konvergierten. In Anlehnung an vorherige Studien (Daw et al., 2011; Deserno et al., 2015; Kroemer et al., 2019) inkludierten wir außerdem einen Störungsregressor zum Zeitpunkt der Belohnungsausschüttung, um etwaige Unterschiede in der durchschnittlichen Aktivität zwischen der Wahl und dem Ergebnisereignis aufzufangen. Als zusätzlichen Störungsregressor führten wir den Beginn der ersten Stufe ein. Dieser wurde parametrisch moduliert durch sowohl die modell-freien Aktionswahrscheinlichkeiten auf der ersten Stufe (als normalisiertes Maß der Aktionswahrscheinlichkeiten auf der ersten Stufe) als auch die Differenz zwischen modell-basierten und modell-freien Aktionswahrscheinlichkeiten auf der ersten Stufe. Ungültige Durchgänge (keine Auswahl innerhalb eines zeitlichen Rahmens) wurden ebenfalls modelliert. Die parametrischen Modulatoren eines Regressors wurden orthogonalisiert. Die Regressoren wurden mit der kanonischen hämodynamischen

Antwortfunktion konvolviert. Die sechs Bewegungsparameter im Rahmen der Neuausrichtung wurden zusätzlich als pro-forma Regressoren in das Modell aufgenommen. Scans mit einer rahmenbezogenen Verschiebung (FD) >1mm wurden zensiert.

Auf der zweiten Ebene des allgemeinen linearen Modells führten wir zunächst Einstichproben-t-Tests in jeder Gruppe durch. Dadurch prüften wir BOLD-Signalaktivierungen, die mit modell-freien und der Differenz zwischen modell-freien und modell-basierten Belohnungserwartungsfehlern assoziiert waren. Diese BOLD-Signalaktivierungen verglichen wir zwischen den Gruppen mit einer einseitigen ANOVA.

Für jeden Probanden mittelten wir anschließend die beta-Werte (aus der Analyse der ersten Ebene des allgemeinen linearen Modells) von (i) modell-freien Belohnungserwartungsfehler-Signalen und (ii) modell-basierten minus modell-freien Belohnungserwartungsfehler-Signalen über das ventrale Striatum. Dazu nutzten wir die „nucleus accumbens“-Maske des Harvard-Oxford Atlas. Diese gemittelten Ergebnisse für ventral-striatale modell-freie und modell-basierte (modell-basiert minus modell-frei) Belohnungserwartungsfehler-Signale werden im Folgenden RPE^{MF} und RPE^{MB} genannt.

3.5 Statistische Analyse: Gruppenvergleich und Zusammenhang zwischen Anhedonie und Ergebnismaßen des belohnungsbezogenen Entscheidens

Zunächst (1) verglichen wir die Ergebnisse der Chapman Anhedonie-Skala zwischen den Gruppen mithilfe von einseitigen ANOVAs und post-hoc Tukey's HSD-Tests.

Anschließend (2) führten wir Regressionsanalysen durch, um auf Assoziationen zwischen Anhedonie und Ergebnissen des modell-basierten/modell-freien belohnungsbezogenen Entscheidens zu testen. Wir führten diese Analysen separat für jede Gruppe und jeweils für das kognitive und neuronale Level durch. Für jede Gruppe und jedes Analyselevel kalkulierten wir ein Regressionsmodell. Dieses Regressionsmodell kombinierte modell-basierte und modell-freie Ergebnisse mit dem Ziel, spezifische Relevanz der modell-basierten und modell-freien Kontrollsysteme im Zusammenhang mit Anhedonie überprüfen zu können. Ein Beispiel für das kognitive Level: abhängige Variable: Chapman Anhedonie-Skala. Unabhängige Variablen: β_1^{MF} , β_1^{MB} .

Weiterhin (3) nutzten wir Regressions-Interaktionsanalysen mit Daten aller Gruppen, um zu untersuchen, inwieweit sich mögliche Assoziationen zwischen Anhedonie und Ergebnissen des

modell-basierten/modell-freien belohnungsbezogenen Entscheidens zwischen den Gruppen unterschieden. Auch diese Analysen führten wir separat für das kognitive und das neuronale Analyselevel durch. Ein Beispiel für das kognitive Level: abhängige Variable: Chapman Anhedonie-Skala; unabhängige Variablen $\beta 1^{MF}$, $\beta 1^{MB}$, Gruppe, Interaktion $\beta 1^{MF*Gruppe}$, Interaktion $\beta 1^{MB*Gruppe}$.

Abschließend berechneten wir die gleichen Modelle wie in (2) und (3) jeweils separat für soziale (RSAS) und physische (RPAS) Anhedonie anstatt für die gesamte Chapman Anhedonie-Skala.

4 Ergebnisse

Charakteristika der Patienten sind in **Tabelle 1** dargestellt. Es gab keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich Alter oder Geschlecht. Alle Patienten außer drei mit unipolarer Depression erhielten antipsychotische oder antidepressive Medikation (**Tabelle 2**).

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika.

Maß [Einheit]	Patienten mit Schizophrenie Durchschnitt ± SD	Patienten mit unipolarer Depression Durchschnitt ± SD	Gesunde Kontrollen Durchschnitt ± SD	P-Wert
N [Anzahl]	25	23	25	-
Alter [Jahre]	42.2 ± 11.2	41.6 ± 15.4	36.6 ± 11.9	0.25
Geschlecht [weiblich/männlich]	8/17	14/9	10/15	0.12
Krankheitsdauer [Jahre]	15.6 ± 9.4	8.3 ± 7.0	-	-
Chlorpromazin-Äquivalente [mg/Tag]	489.9 ± 390.3	-	-	-
PANSS				
Positiv	10.6 ± 3.3	-	-	-
Negativ	14.5 ± 6.1	-	-	-
Allgemein	25.1 ± 6.6	-	-	-
Insgesamt	50.2 ± 12.1	-	-	-
HDRS-17	-	14.0 ± 3.7	-	-
Chapman Anhedonie-Skala				
Sozial (RSAS)	14.1±7.0	17.4±7.2	7.7±4.7	<0.001
Physisch (RPAS)	9.3 ± 4.5	11.6 ± 4.6	4.9 ± 3.2	<0.001
	4.8 ± 3.2	5.8 ± 3.5	2.8 ± 2.3	0.003

Tabelle 1: Alle p-Werte basieren auf einer einseitigen ANOVA, nur Geschlecht wurde via χ^2 -Test verglichen. HDRS-17 = 17-item Hamilton Depression Rating-Scale -deutsche Version, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale - deutsche Version, RPAS = Revised Physical Anhedonia Scale – deutsche Version, RSAS = Revised Social Anhedonia Scale – deutsche Version. SD = Standardabweichung.

Tabelle 2 A und B: Psychiatrische Medikation der Patienten.

A

Name der Medikation	Anzahl Patienten
<i>Antipsychotische Medikation</i>	
Amisulprid	2
Aripiprazol	6
Flupentixol	3
Olanzapin	9
Paliperidon	2
Perazin	1
Perphenazin	1
Pimpamperon	1
Quetiapin	4
Risperidon	3
<i>Zusätzliche psychotrope Medikation</i>	
Biperiden	2
Bupropion	2
Citalopram	3
Duloxetin	1
Escitalopram	1
Lithium	2
Methylphenidat	1
Sertralin	3
Trimipramin	1

Valproat	1
Venlafaxin	2
Zolpidem	1

Tabelle 2: A = Patienten mit Schizophrenie.

B

Name der Medikation	Anzahl der Patienten
<i>Antidepressive Medikation</i>	
Agomelatin	3
Amitriptylin	1
Bupropion	1
Duloxetin	4
Escitalopram	1
Mirtazapin	2
Sertralin	5
Tranlycypromin	1
Venlafaxin	4
<i>Zusätzliche psychotrope Medikation</i>	
Aripiprazol	1
Lithium	1
Quetiapin	9

Tabelle 2: B = Patienten mit unipolarer Depression.

4.1 Anhedonie

4.1.1 Verteilung des klinischen Parameters Anhedonie über die Gruppen und Individuen

Beide Patientengruppen hatten signifikant erhöhte Chapman-Anhedonie-Skala-Ergebnisse im Vergleich zu gesunden Probanden, belegt durch eine einseitige ANOVA (SZP: 14.1 ± 7.0 ; MDD:

17.4±7.2; CON: 7.7±4.7; F (2,70) =14.52, p<0.001, Cohen's f=0.64) und post-hoc Tukey's HSD-Tests (SZP vs. CON: p=0.003, MDD vs. CON: p<0.001, kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen: SZP vs. MDD: p=0.21). (**Abbildung 2**).

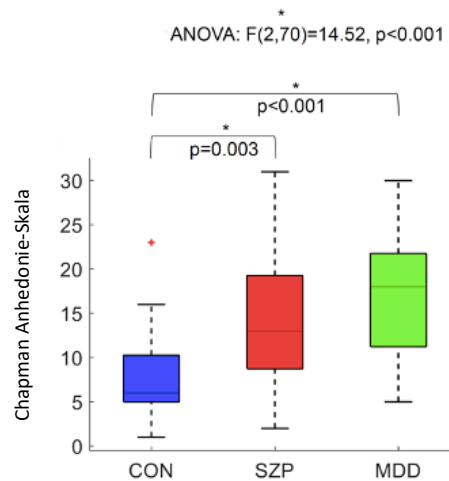


Abbildung 2: Gruppenunterschiede für die Chapman-Anhedonie-Skala.

(hier: Summe der Skala für soziale Anhedonie (RSAS) und Skala für physische Anhedonie (RPAS), deutsche Versionen). Klammern mit p-Werten und Asterixe weisen auf signifikante paarweise post-hoc-Tests hin. CON = gesunde Kontrollen, MDD = unipolare Depression, SZP = Schizophrenie.

4.1.2 Gruppenunterschiede für die Anhedonie-Kategorien soziale und physische Anhedonie

Beide Patientengruppen wiesen signifikante soziale Anhedonie (gemessen durch die soziale Sub-Skala der Chapman Anhedonie-Skala, RSAS) (SZP: 9.3±4.5; MDD: 11.6±4.6; CON: 4.9±3.2; einseitige ANOVA: F (2,70) =16.37, p<0.001, Cohen's f=0.68; Tukey's HSD: SZP vs. CON: p=0.002; MDD vs. CON: p<0.001; SZP vs. MDD: p=0.17) und physische Anhedonie (gemessen durch die physische Sub-Skala der Chapman Anhedonie-Skala, RPAS) auf. Für die Schizophrenie bestand nur ein Trend (SZP: 4.8±3.2; MDD: 5.8±3.5; CON: 2.8±2.3; einseitige ANOVA: F (2,70) =6.17, p=0.003, Cohen's f=0.42; Tukey's HSD: MDD vs. CON: p=0.004; SZP vs. CON: p=0.07; SZP vs. MDD: p=0.53) (**Abbildung 3**).

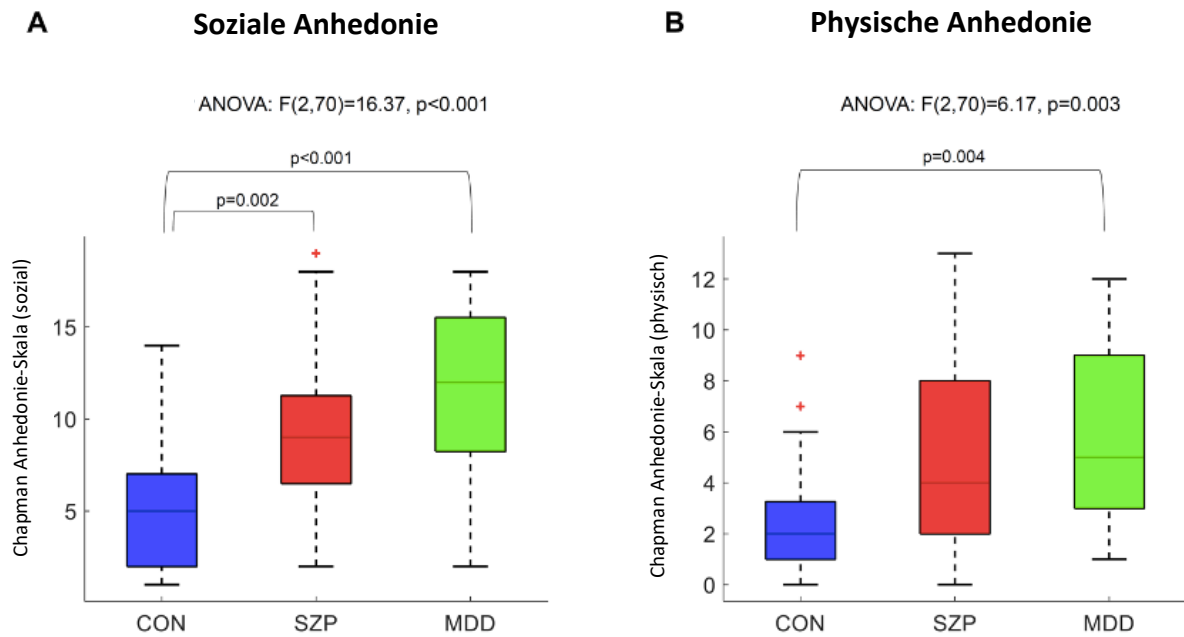


Abbildung 3 A und B: Gruppenunterschiede für soziale und physische Anhedonie.

Skala für soziale Anhedonie (A, RSAS) und Skala für physische Anhedonie (B, RPAS), deutsche Versionen. Klammern mit p-Werten und Asterixe weisen auf signifikante paarweise post-hoc-Tests hin. CON = gesunde Kontrollen, MDD = unipolare Depression, SZP = Schizophrenie.

4.1.3 Kontrollanalysen für Alter und Geschlecht

Unter Einbezug der gesamten Chapman-Anhedonie-Skala blieb der Gruppenunterschied bei Kontrolle für Alter und Geschlecht signifikant. Diese Kontrolle führten wir mit einer linearen Regression durch (abhängige Variable: Chapman-Anhedonie-Skala; unabhängige Variablen: Gruppe, Alter, Geschlecht): Effekt der Gruppe $b=0.53, p<0.001$.

Soziale Anhedonie (gemessen durch die soziale Sub-Skala der Chapman Anhedonie-Skala, RSAS) betreffend blieb der Gruppenunterschied bei der gleichen Art der Analyse ebenfalls signifikant (abhängige Variable: RSAS; unabhängige Variablen: Gruppe, Alter, Geschlecht): Effekt der Gruppe $b=0.54, p<0.001$.

Physische Anhedonie (gemessen durch die physische Sub-Skala der Chapman Anhedonie-Skala, RPAS) betreffend blieb der Gruppenunterschied bei der gleichen Art der Analyse ebenfalls signifikant (abhängige Variable: RPAS; unabhängige Variablen: Gruppe, Alter, Geschlecht): Effekt der Gruppe $b=0.39, p=0.001$.

4.2 Kognitives Level der Analyse: Einfluss der modell-basierten/modell-freien Belohnungserwartung auf Entscheidungen

4.2.1 Ergebnisse der Bleibe-Wechsel-Analyse der zweistufigen Wahlaufgabe

Die Analyse untersuchte den Einfluss vorheriger Belohnung auf die Auswahl in der ersten Stufe durch die modell-freien und modellbasierten Kontrollsysteme. Dadurch konnten wir überprüfen, ob (i) die Probanden die Aufgabenstruktur verstanden hatten und in ihre Entscheidungen einfließen ließen und (ii) ob modell-freie/modell-basierte Belohnungseffekte in Patienten unterschiedlich beeinträchtigt waren. Wir nutzten ein gemischtes ANOVA-Design über allen Probanden hinweg mit *Wahrscheinlichkeit für Bleibe 1. Stufe* als abhängige Variable. *Belohnung im vorherigen Durchgang* und *Übergang von erster zu zweiter Stufe* galten als Innersubjekt-faktoren. *Gruppe* führten wir als Zwischensubjektfaktor an. Außerdem prüften wir auf Interaktionen zwischen allen Faktoren.

Über alle Probanden hinweg konnten wir einen signifikanten Effekt der *vorherigen Belohnung* feststellen ($p=0.015$). Dies deutet auf einen Einfluss von modell-freiem belohnungsbezogenen Entscheiden hin. Zusätzlich ließ sich eine signifikante Interaktion zwischen der *vorherigen Belohnung* und dem *vorherigen Übergang von der ersten zur zweiten Stufe* feststellen ($p=0.046$). Dies weist auf das Vorhandensein von modell-basiertem belohnungsbezogenen Entscheiden hin. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass alle Probanden die Aufgabenstruktur verstanden haben, da sowohl das modell-freie als auch das modell-basierte Kontrollsystem Anwendung fanden.

Es zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen der *vorherigen Belohnung* und der *Gruppe* ($p=0.02$), aber keine signifikante Interaktion zwischen der *vorherigen Belohnung*, der *Gruppe* und dem *Übergang von der ersten zur zweiten Stufe* ($p=0.96$). Diese Ergebnisse deuten auf eine selektive Störung im modell-freien, aber nicht modell-basierten belohnungsbezogenen Entscheiden in Patienten hin.

Dadurch wird unser Ergebnis auf der Grundlage der computergestützten Modellierung, die den Einfluss erwarteter Belohnungen auf Auswahlmöglichkeiten beschreibt, auf eine solide Basis gestellt.

4.2.2 Ergebnisse der Kontrollanalyse des Effekts von ergebnis-irrelevantem räumlich-motorischem Lernen in der zweistufigen Wahlaufgabe

Mit einer gemischten ANOVA über alle Probanden hinweg konnten wir einen signifikanten Effekt einer vorherigen Belohnung auf die Auswahl des Druckknopfs nachweisen ($p < 0.001$). Hierdurch wurden die Resultate von Shahar et al. (Shahar et al., 2019) repliziert und ein Beitrag von ergebnisirrelevantem räumlich-motorischem Lernen zu modell-freiem Belohnungsbezogenem Entscheiden wurde aufgezeigt. Wir konnten keine signifikante Interaktion zwischen der *vorherigen Belohnung* und der *Gruppe* nachweisen ($p = 0.49$), was auf einen fehlenden Gruppenunterschied bezüglich des Effekts hindeutet. Daher schließen wir, dass distinkte Resultate in den Gruppen nicht signifikant durch unterschiedliches ergebnis-irrelevantes räumlich-motorisches Lernen in den Gruppen verzerrt wurden.

4.2.3 Ergebnisse der Kontrollanalyse für den Einfluss der allgemeinen Intelligenz

Wir konnten keinen Gruppenunterschied hinsichtlich der Ergebnisse des MWT-B feststellen (einseitige ANOVA, $p = 0.31$). Daher nahmen wir an, dass sich die Gruppen bei Betrachtung der allgemeinen Intelligenz nicht wesentlich unterscheiden.

Zusätzlich fanden wir keine signifikante Pearson-Korrelation zwischen MWT-B und irgendeinem Parameter der Aufgabe ($p > 0.05$).

4.2.4 Ergebnisse für die nicht im Fokus stehenden Parameter der zweistufigen Wahlaufgabe

Für β_2 konnten wir einen signifikanten Gruppenunterschied feststellen (SZP: 0.26 ± 0.66 ; MDD: 0.66 ± 0.59 ; CON: 1.12 ± 0.55 ; einseitige ANOVA: $F(2,70) = 12.92$, $p < 0.001$), der in beiden Patientengruppen präsent war (post-hoc-Tests: SZP vs. CON: $p < 0.001$, MDD vs. CON: $p = 0.04$, MDD vs. SZP: $p = 0.07$). Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede für α (SZP: -0.52 ± 0.82 ; MDD: 0.01 ± 0.8 ; CON: -0.23 ± 0.91 ; einseitige ANOVA: $F(2,70) = 2.42$, $p = 0.096$) und π (SZP: -0.48 ± 1.49 ; MDD: 0.35 ± 0.95 ; CON: -0.00 ± 1.13 ; einseitige ANOVA: $F(2,70) = 2.82$, $p = 0.07$).

4.2.5 Analyse des Einflusses der im Fokus stehenden Parameter $\beta 1^{MB}$ und $\beta 1^{MF}$ auf die Anhedonie

Zunächst testeten wir, ob Ergebnisse bezüglich der Parameter $\beta 1^{MB}$ und $\beta 1^{MF}$ sich zwischen den Gruppen unterschieden. Modell-freier Einfluss der Belohnungserwartung $\beta 1^{MF}$ unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant (SZP: -0.24 ± 0.79 ; MDD: 0.48 ± 0.72 ; CON: 0.37 ± 0.91 ; einseitige ANOVA: $F(2,70) = 5.53$, $p = 0.006$, Cohen's $f = 0.40$), verursacht hauptsächlich durch die Schizophrenie-Patienten. (post-hoc Tukey's HSD-Tests: SZP vs. CON: $p = 0.03$, MDD vs. CON: $p = 0.91$, MDD vs. SZP: $p = 0.01$) (**Abbildung 4A**). Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant bezüglich des modell-basierten Einfluss der Belohnungserwartung $\beta 1^{MB}$ (SZP: -0.17 ± 0.67 ; MDD: 0.03 ± 0.71 ; CON: -0.05 ± 0.74 ; einseitige ANOVA: $F(2,70) = 0.47$, $p = 0.63$). Man beachte, dass Parameter negative Werte annehmen konnten, da sie zu Ermöglichung von parametrischen Tests mit log/logit-Transformationen zu normalverteilten Parametern verändert wurden.

In der Regressionsanalyse fanden wir für die Schizophrenie einen signifikanten positiven Haupteffekt für $\beta 1^{MB}$ ($b = 0.41$; $p = 0.045$; Cohen's $f^2 = 0.21$), aber keinen signifikanten Effekt für $\beta 1^{MF}$ ($b = 0.11$; $p = 0.57$) (**Abbildung 4B**). Der Effekt für $\beta 1^{MB}$ bedeutet: je höher der modell-basierte Einfluss der Belohnungserwartung, desto stärker die Anhedonie. Bei der unipolaren Depression ergab sich ein ähnliches Bild: ein signifikanter positiver Effekt für $\beta 1^{MB}$ ($b = 0.54$; $p = 0.01$), aber kein Effekt für $\beta 1^{MF}$ ($b = 0.08$; $p = 0.67$).

In gesunden Kontrollen fanden wir einen Trend für einen negativen Effekt von $\beta 1^{MB}$ ($b = -0.38$; $p = 0.076$), aber keinen Effekt von $\beta 1^{MF}$ ($b = -0.14$; $p = 0.51$). Dieser Effekt für $\beta 1^{MB}$ bedeutet: je höher der modell-basierte Einfluss der Belohnungserwartung, desto weniger stark die Anhedonie.

Die anschließende Regressions-Interaktionsanalyse dient dem Zweck, Gruppenunterschiede im Zusammenhang zwischen Anhedonie und modell-basiertem/modell-freiem Einfluss der Belohnungserwartung sichtbar zu machen. Wir konnten eine signifikante Interaktion zwischen $\beta 1^{MB} * \text{Gruppe}$ ($b = 0.77$; $p = 0.002$) beobachten, aber keine signifikante Interaktion zwischen $\beta 1^{MF} * \text{Gruppe}$ ($b = 0.20$; $p = 0.45$) (**Abbildung 4B**), was auf eine spezifische Gruppen-distinkte Verbindung zwischen $\beta 1^{MB}$ und der Chapman Anhedonie-Skala hindeutet. Paarweise post-hoc Regressions-Interaktions-Analysen des gleichen Designs lieferten signifikante Interaktionen

für $\beta 1^{MB}$ *Gruppe für SZP vs. CON ($b=1.08$, $p=0.007$) and MDD vs. CON ($b=0.80$, $p=0.001$), allerdings nicht für SZP vs. MDD ($b=0.30$, $p=0.67$).

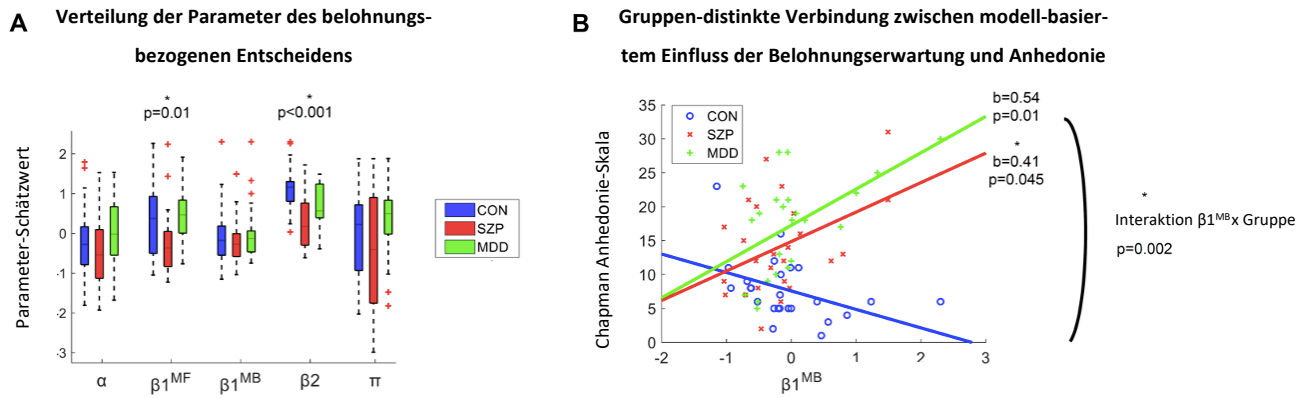


Abbildung 4 A und B: Kognitives Level der Mechanismen für Anhedonie.

A: Ergebnisse der computergestützten Modellierung des Auswahlverhaltens der Probanden in der zweistufigen Wahlaufgabe. Asterixe und p-Werte weisen auf signifikante Gruppenunterschiede auf Basis einer einseitigen ANOVA hin. Zu beachten ist, dass Parameter negative Werte annehmen konnten, da diese zu normalverteilten Parametern log/logit-transformiert wurden, um parametrische Tests und Analysen zu ermöglichen.

B: Beziehung zwischen modell-basiertem Einfluss der Belohnungserwartung ($\beta 1^{MB}$) und Anhedonie, gemessen mit der Chapman Anhedonie-Skala. Asterixe und p-Werte signalisieren signifikante Effekte für $\beta 1^{MB}$ in der folgenden Regressionsanalyse in jeder Gruppe: abhängige Variable: Chapman Anhedonie-Skala, unabhängige Variablen: $\beta 1^{MF}$, $\beta 1^{MB}$. Zudem ist der Interaktionseffekt für $\beta 1^{MB}$ *Gruppe in der folgenden Regressionsanalyse in allen Probanden gezeigt: abhängige Variable: Chapman Anhedonie-Skala, unabhängige Variablen: $\beta 1^{MF}$, $\beta 1^{MB}$, Gruppe, $\beta 1^{MF}$ *Gruppe, $\beta 1^{MB}$ *Gruppe.

CON = gesunde Kontrollen, ITI = Intervall zwischen Durchgängen, MDD = unipolare Depression, reward-DM = belohnungsbezogenes Entscheiden, SZP = Schizophrenie.

4.2.6 Analyse des Einflusses der im Fokus stehenden Parameter $\beta 1^{MB}$ und $\beta 1^{MF}$ auf die Anhedonie-Kategorien soziale und physische Anhedonie

Wir nutzten auch hier wieder Regressionsanalysen, um eine mögliche spezifische Relevanz von modell-basiertem und modell-freiem Einfluss der Belohnungserwartung für soziale und physische Anhedonie zu testen. Wir führten für jede der Anhedonie-Kategorien separate Analysen durch. Für soziale Anhedonie in Schizophrenie fanden wir einen trendhaft-signifikanten positiven Effekt für $\beta 1^{MB}$ ($b=0.38$; $p=0.03$). Das bedeutet: je höher der modell-basierte Einfluss der Belohnungserwartung, desto stärker die soziale Anhedonie. Ein Effekt für $\beta 1^{MF}$ ($b=0.13$;

$p=0.52$) ließ sich nicht feststellen. (**Abbildung 5**) Für soziale Anhedonie in der unipolaren Depression fanden wir einen signifikant positiven Effekt für $\beta 1^{MB}$ ($b=0.56$; $p=0.004$), allerdings keinen Effekt für $\beta 1^{MF}$ ($b=0.07$; $p=0.73$). In gesunden Kontrollen ließ sich ein signifikant negativer Effekt für $\beta 1^{MB}$ ($b=-0.43$; $p=0.03$) feststellen. Dies bedeutet, je größer der modell-basierte Einfluss der Belohnungserwartung, desto milder die soziale Anhedonie. Einen Effekt $\beta 1^{MF}$ ($b=0.1$; $p=0.65$) konnten wir nicht feststellen.

Physische Anhedonie betreffend fanden wir keine signifikanten Effekte in Schizophrenie ($\beta 1^{MB}$: $b=0.37$, $p=0.078$; $\beta 1^{MF}$: $b=0.65$, $p=0.75$) oder unipolarer Depression ($\beta 1^{MB}$: $b=0.38$, $p=0.09$; $\beta 1^{MF}$: $b=0.09$, $p=0.69$) (**Abbildung 5**). In gesunden Kontrollen fanden wir für die physische Anhedonie einen signifikanten negativen Effekt für $\beta 1^{MF}$ ($b=-0.42$; $p=0.047$). Das bedeutet, je größer der Einfluss modell-freier Belohnungserwartung, desto milder die physische Anhedonie. Für $\beta 1^{MB}$ ($b=-0.18$; $p=0.38$) konnten wir keinen Effekt feststellen.

Im Folgenden nutzten wir Regressions-Interaktions-Analysen, um zu testen, ob die Assoziation zwischen modell-basiertem/modell-freiem Einfluss der Belohnungserwartung und Anhedonie sich zwischen den Gruppen unterschied. Für jede Kategorie der Anhedonie führten wir wieder jeweils eigene Analysen durch. Soziale Anhedonie betreffend beobachteten wir eine signifikante Interaktion für $\beta 1^{MB*Gruppe}$ ($b=0.8$; $p=0.001$), aber keine signifikante Interaktion für $\beta 1^{MF*Gruppe}$ ($b=0.02$; $p=0.95$) (**Abbildung 5**). Dies deutet auf einen gruppenspezifischen Zusammenhang zwischen $\beta 1^{MB}$ und der sozialen Sub-Skala des Chapman-Fragebogens (RSAS) hin. Paarweise post-hoc Interaktions-Regressions-Analysen des gleichen Designs zeigten signifikante Interaktionen für $\beta 1^{MB*Gruppe}$ für SZP vs. CON ($b=1.07$, $p=0.008$) und MDD vs. CON ($b=0.82$, $p=0.001$), aber nicht für SZP vs. MDD ($b=0.41$, $p=0.55$). Für physische Anhedonie konnten wir eine signifikante Interaktion für $\beta 1^{MB*Gruppe}$ ($b=0.56$; $p=0.047$) beobachten, aber keine signifikante Interaktion $\beta 1^{MF*Gruppe}$ ($b=0.44$; $p=0.14$) (**Abbildung 5**).

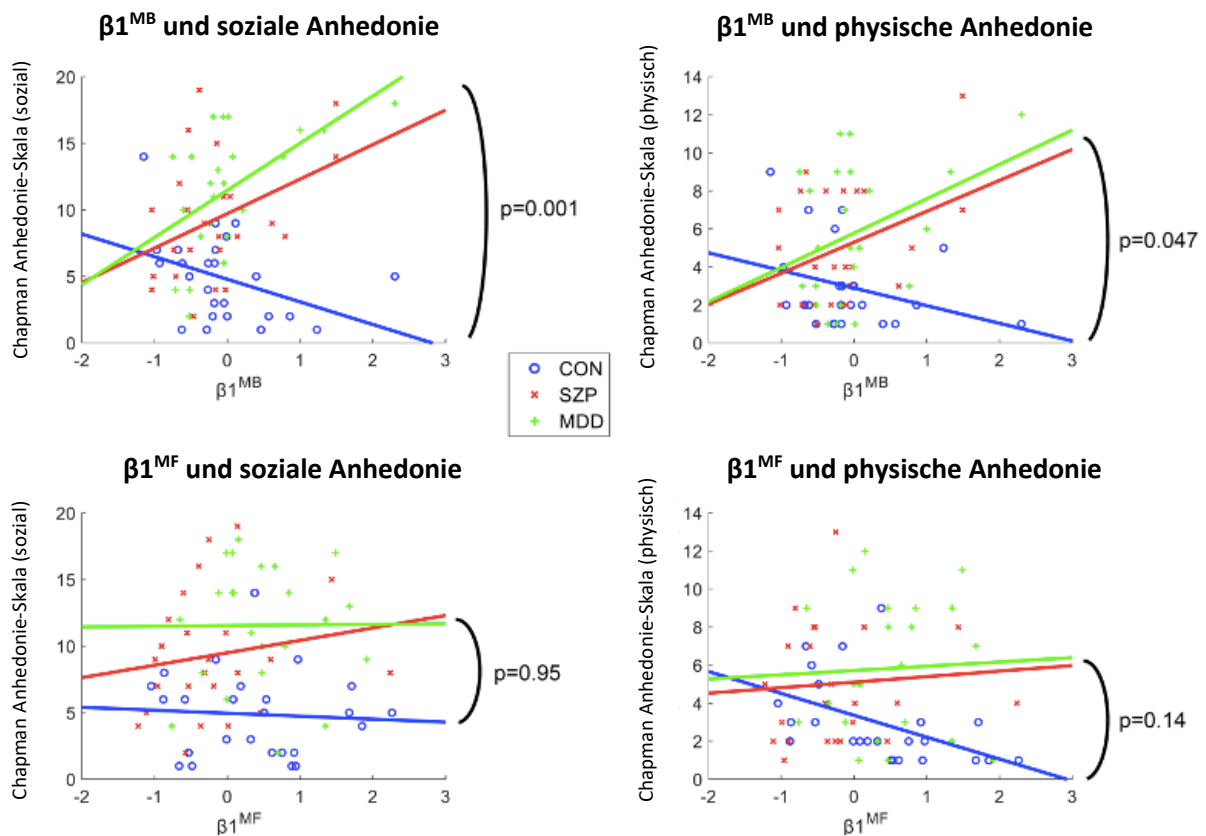


Abbildung 5: Beziehung der Ergebnisse des kognitiven Levels mit sozialer und physischer Anhedonie.

Beziehung zwischen $\beta 1^{MB}$ / $\beta 1^{MF}$ und Revised Social / Physical Anhedonia Scale (deutsche Versionen). Die p-Werte beziehen sich jeweils auf den Interaktionseffekt $\beta 1^{MB} * \text{Gruppe}$ oder $\beta 1^{MF} * \text{Gruppe}$ in der folgenden Regressionsanalyse: abhängige Variable RSAS / RPAS; unabhängige Variablen: $\beta 1^{MF}$, $\beta 1^{MB}$, Gruppe, $\beta 1^{MF} * \text{Gruppe}$, $\beta 1^{MB} * \text{Gruppe}$. CON = gesunde Kontrollen, MDD = unipolare Depression, SZP = Schizophrenie.

4.2.7 Kontrollanalysen für Alter und Geschlecht

Der Effekt von $\beta 1^{MB}$ mit der Chapman Anhedonie-Skala blieb auch nach Kontrolle für Alter und Geschlecht in Patienten mit Schizophrenie ($b=0.38$, $p=0.04$) und Patienten mit unipolarer Depression ($b=0.63$, $p=0.004$) signifikant, allerdings nicht in gesunden Kontrollen ($b=-0.31$; $p=0.13$). Die Interaktion $\beta 1^{MB} * \text{Gruppe}$ für die Chapman Anhedonie-Skala blieb auch nach Kontrolle für Alter und Geschlecht signifikant.

Der Effekt für $\beta 1^{MB}$ mit der sozialen Sub-Skala des Chapman-Fragebogens (RSAS) war nach Kontrolle für Alter und Geschlecht für gesunde Kontrollen ($b=-0.46$; $p=0.05$), Patienten mit Schizophrenie ($b=0.36$, $p=0.05$) und Patienten mit unipolarer Depression ($b=0.62$, $p=0.007$) signifikant. Die Interaktion $\beta 1^{MB} * \text{Gruppe}$ mit der sozialen Sub-Skala des Chapman-

Fragebogens (RSAS) blieb ebenfalls signifikant nach Kontrolle für Alter und Geschlecht ($b=0.74$, $p=0.004$). Der Effekt für β_1^{MF} mit der physischen Sub-Skala des Chapman-Fragebogens (RPAS) war nach Kontrollen für Alter und Geschlecht in gesunden Kontrollen signifikant ($b=-0.57$; $p=0.03$).

4.3 Neuronales Level: ventral-striatales modell-basiertes/modell-freies Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signal (RPE^{MB} / RPE^{MF})

Die Ganzhirn-Analyse zeigte signifikante BOLD-Aktivierungen für sowohl RPE^{MF} als auch RPE^{MB} , jeweils ähnlich in allen drei Gruppen (Einstichproben-t-Test, $p<0.001$). Die Resultate konzentrierten sich auf das ventrale Striatum und zu einem geringeren Maße auf den medialen präfrontalen Kortex für RPE^{MF} (**Abbildung 6A, Abbildung 7-8**). Bemerkenswert war, dass vergleichende Gruppenanalysen keine Gruppenunterschiede zutage treten ließen. (Ganzhirn-ANOVA, $p<0.001$).

Basierend auf unserem Fokus von BOLD-Signalaktivierungen über dem ventralen Striatum als robustestem Zeichen für sowohl den modell-freien als auch modell-basierten (modell-freien minus modell-basierten) Belohnungserwartungsfehler beziehen sich die nun folgenden Resultate auf RPE^{MF} und RPE^{MB} Signale, die über das ventrale Striatum (bilaterale „nucleus accumbens“- Maske) gemittelt wurden (**Abbildung 6B**).

Weder für ventral-striatale RPE^{MB} (SZP: -0.53 ± 4.65 ; MDD: 0.23 ± 2.71 ; CON: 0.31 ± 2.95 ; einseitige ANOVA: $F(2,70) = 0.41$, $p=0.67$) noch für ventral-striatale RPE^{MF} (SZP: 0.55 ± 1.31 ; MDD: 0.66 ± 0.79 ; CON: 0.45 ± 1.44 ; einseitige ANOVA: $F(2,70) = 0.17$, $p=0.84$) konnten wir in unserer Untersuchung Gruppenunterschiede feststellen (**Abbildung 6C**).

In der Regressionsanalyse testeten wir auf eine spezifische Relevanz des modell-freien und/oder modell-basierten (modell-freien minus modell-basierten) Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signals für Anhedonie, jeweils für alle Gruppen. Wir fanden keine signifikanten Effekte für die Schizophrenie (RPE^{MB} : $b=0.18$, $p=0.38$; RPE^{MF} : $b=0.33$; $p=0.11$) (**Abbildung 6D**). Für die unipolare Depression stellten wir einen signifikant-positiven Effekt für RPE^{MB} ($b=0.44$; $p=0.04$, Cohen's $f^2=0.23$) fest - also je stärker das modell-basierte (modell-freien minus modell-basierte) Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signal, desto stärker die Anhedonie -, allerdings keinen für RPE^{MF} ($b=0.09$; $p=0.67$). In gesunden Kontrollen fanden wir keine signifikanten Effekte (RPE^{MB} : $b=0.02$, $p=0.94$; RPE^{MF} : $b=-0.05$, $p=0.83$).

In der Regressions-Interaktions-Analyse testeten wir, ob sich die Assoziation der verschiedenen Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signale mit Anhedonie zwischen den Gruppen unterschied. Wir konnten eine trendhaft-signifikante Interaktion $RPE^{MB} \times \text{Gruppe}$ ($b=0.54$; $p=0.10$) feststellen. $RPE^{MF} \times \text{Gruppe}$ ($b=0.23$; $p=0.40$) (**Abbildung 6D**) zeigte keine signifikante Interaktion. Dies deutet (trendhaft-signifikant) auf einen Gruppen-distinkten Zusammenhang zwischen RPE^{MB} und der Chapman Anhedonie-Skala hin.

Paarweise post-hoc Regressions-Interaktionsanalysen desselben Designs zeigten eine trendhaft-signifikante Interaktion $RPE^{MB} \times \text{Gruppe}$ für MDD vs. CON ($b=0.44$, $p=0.085$) aber nicht für SZP vs. MDD ($b=1.08$, $p=0.15$) und SZP vs. CON ($b=0.24$, $p=0.64$).

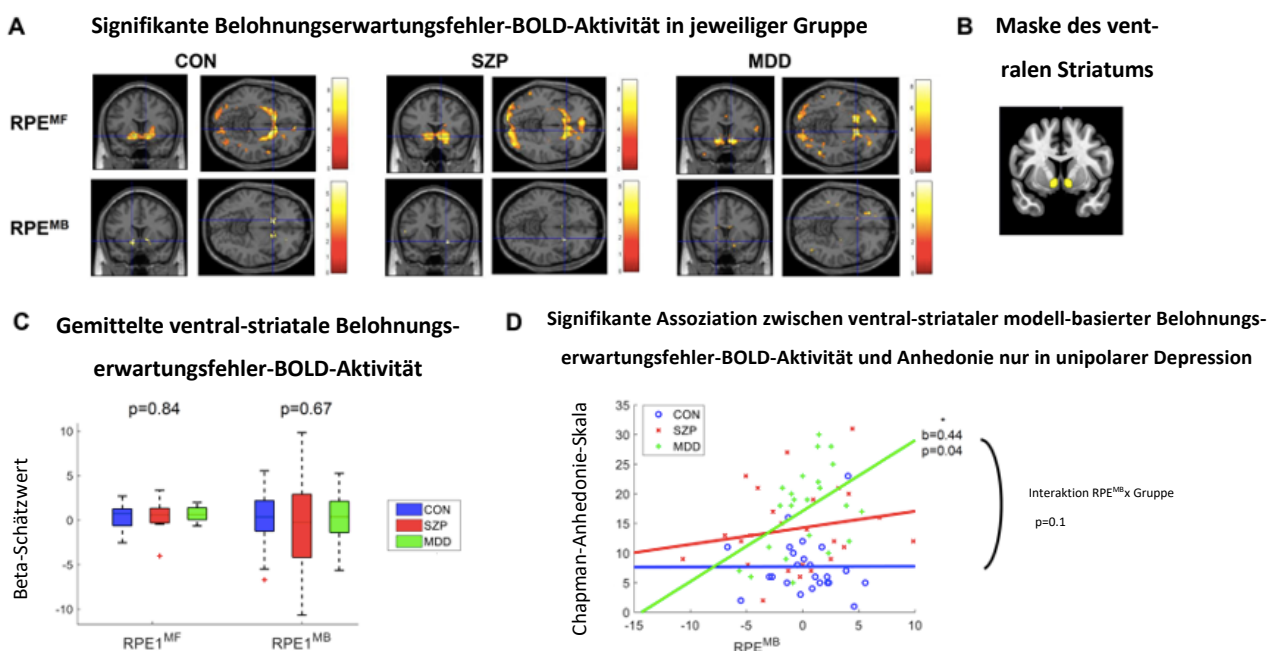


Abbildung 6 A-D: Neuronales Level der Mechanismen für Anhedonie.

A: BOLD-Aktivität in Bezug zu modell-freiem (RPE^{MF}) und modell-basierter (modell-freier minus modell-basierter, RPE^{MB}) Belohnungserwartungsfehler. Bilder zeigen t-Karten und sind abgeleitet von Einstichproben-t-Tests ($p < 0.001$), durchgeführt in SPM12.

B: Maske des bilateralen nucleus accumbens im Montreal Neurological Institute-Standardraum, basierend auf dem „Harvard-Oxford Subcortical Atlas“.

C: Gemittelte ventral-striatale modell-freie and modell-basierte (modell-freie minus modell-basierte) Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Aktivität (jeweils für RPE^{MF} und RPE^{MB}), das heißt Schätzungen des beta-Werts basierend auf der Analyse der zweistufigen Wahlaufgabe im fMRT im allgemeinen linearen Modell. p-Werte basieren auf einer einseitigen ANOVA.

D: Beziehung zwischen ventral-striatale modell-basierter (modell-freier minus modell-basierter) Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Aktivität (RPE^{MB}) und Anhedonie gemessen mit der Chapman Anhedonie-Skala. Asterixe und p-Werte weisen auf signifikante Effekte für RPE^{MB} in der folgenden Regressionsanalyse in jeder Gruppe hin:

abhängige Variable: Chapman Anhedonie- Skala, unabhängige Variablen: RPE^{MF} , RPE^{MB} . Zudem ist der Interaktionseffekt $RPE^{MB} \cdot \text{Gruppe}$ in der folgenden Regressionsanalyse in allen Probanden gezeigt: abhängige Variable: Chapman Anhedonie-Skala, unabhängige Variablen: RPE^{MF} , RPE^{MB} , Gruppe, $RPE^{MF} \cdot \text{Gruppe}$, $RPE^{MB} \cdot \text{Gruppe}$. BOLD = „blood oxygenation level-dependent“ („abhängig von der Oxygenierung des Blutes“), CON = gesunde Kontrollen, MDD = unipolare Depression, SZP = Schizophrenie.

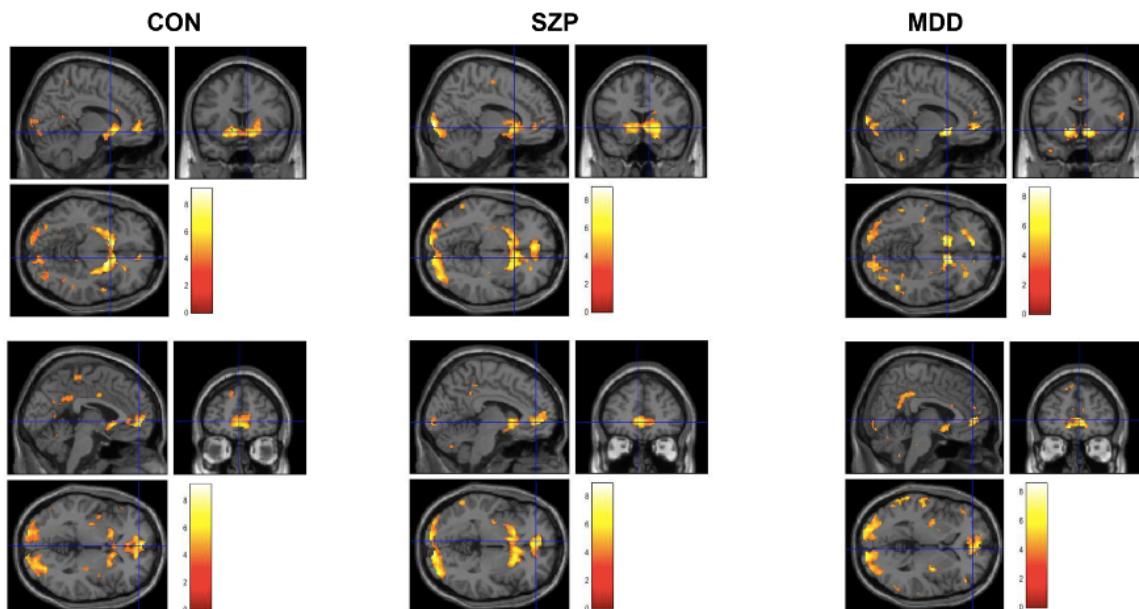


Abbildung 7: BOLD-Signale für modell-freie Belohnungserwartungsfehler.

Bilder sind abgeleitet von Einstichproben-t-Tests ($p < 0.001$ unkor.) durchgeführt in SPM12. Die obere Reihe ist auf das ventrale Striatum zentriert, die untere Reihe auf den medialen präfrontalen Kortex. CON = gesunde Kontrollen, MDD = unipolare Depression, SZP = Schizophrenie.

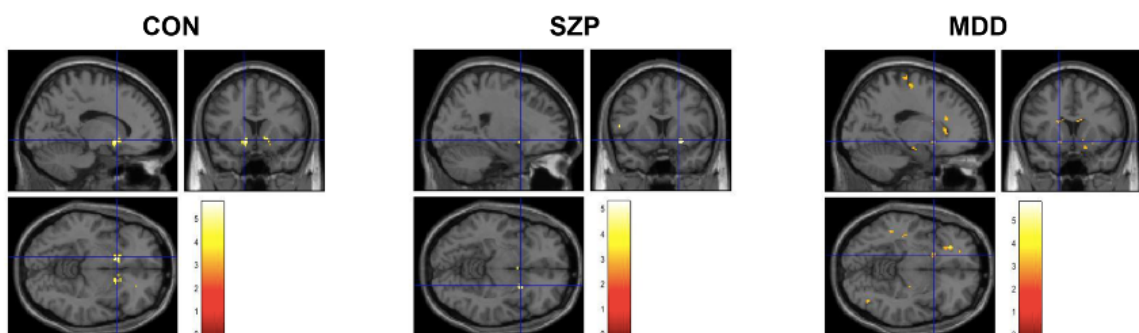


Abbildung 8: BOLD-Signale für modell-basierte (modell-freie minus modell-basierte) Belohnungserwartungsfehler.

Bilder sind abgeleitet von Einstichproben-t-Tests ($p < 0.001$ unkor.) durchgeführt in SPM12. Die Bilder sind auf das ventrale Striatum zentriert. CON = gesunde Kontrollen, MDD = unipolare Depression, SZP = Schizophrenie

4.3.1 Analyse des Einflusses der Belohnungserwartungsfehler-Signalaktivität auf die soziale und physische Anhedonie

Wir führten wieder jeweils unterschiedliche Regressionsanalysen durch, um eine spezifische Relevanz von modell-basiertem und/oder modell-freiem (modell-freiem minus modell-basiertem) Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signalen im Zusammenhang mit sozialer und physischer Anhedonie zu testen. Für jede dieser Anhedonie-Kategorien führten wir separate Analysen durch. Wir fanden für die soziale Anhedonie in Schizophrenie keine signifikanten Effekte (RPE^{MB} : $b=0.17$, $p=0.40$; RPE^{MF} : $b=0.36$; $p=0.075$) (**Abbildung 9**). Für die soziale Anhedonie in der unipolaren Depression fanden wir einen signifikant-positiven Effekt für RPE^{MB} ($b=0.6$; $p=0.002$). Dies bedeutet: je größer das modell-basierte (modell-freie minus modell-basierte) Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signal, desto stärkere soziale Anhedonie. Wir konnten keinen signifikanten Effekt für RPE^{MF} ($b=0.17$; $p=0.33$) feststellen. Für die soziale Anhedonie in gesunden Kontrollen fanden wir keine signifikanten Effekte (RPE^{MB} : $b=0.03$, $p=0.89$; RPE^{MF} : $b=-0.18$, $p=0.44$).

Physische Anhedonie betreffend fanden wir keine signifikanten Effekte bei Patienten mit Schizophrenie (RPE^{MB} : $b=0.15$, $p=0.46$; RPE^{MF} : $b=0.20$, $p=0.33$), unipolarer Depression (RPE^{MB} : $b=0.11$, $p=0.64$; RPE^{MF} : $b=-0.50$, $p=0.83$) oder bei den gesunden Kontrollen (RPE^{MB} : $b=0.02$, $p=0.94$; RPE^{MF} : $b=-0.05$, $p=0.83$) (**Abbildung 9**).

Im folgenden Schritt nutzten wir Regressions-Interaktions-Analysen, um herauszufinden, ob die Assoziationen zwischen den verschiedenen Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signalen und Anhedonie sich zwischen den Gruppen unterschieden. Wir führten für jede Kategorie der Anhedonie separate Analysen durch. Für soziale Anhedonie konnten wir eine signifikante Interaktion RPE^{MB} *Gruppe ($b=0.71$; $p=0.02$) beobachten, aber keine signifikante Interaktion RPE^{MF} *Gruppe ($b=0.40$; $p=0.12$) (**Abbildung 9**). Dies weist auf einen spezifischen, Gruppendifferenzierten Zusammenhang zwischen RPE^{MB} und der sozialen Sub-Skala des Chapman-Fragebogens (RSAS) hin. Paarweise post-hoc Interaktions-Regressionsanalysen des gleichen Designs zeigten signifikante Interaktionen für RPE^{MB} *Gruppe für MDD vs. CON ($b=0.58$, $p=0.01$) und MDD vs. SZP ($b=1.61$, $p=0.02$), allerdings nicht für SZP vs. CON ($b=0.20$, $p=0.70$). Für physische Anhedonie konnten wir keine signifikanten Interaktionen nachweisen. (RPE^{MB} *Gruppe: $b=0.17$, $p=0.64$; RPE^{MF} *Gruppe: $b=-0.08$, $p=0.79$) (**Abbildung 9**).

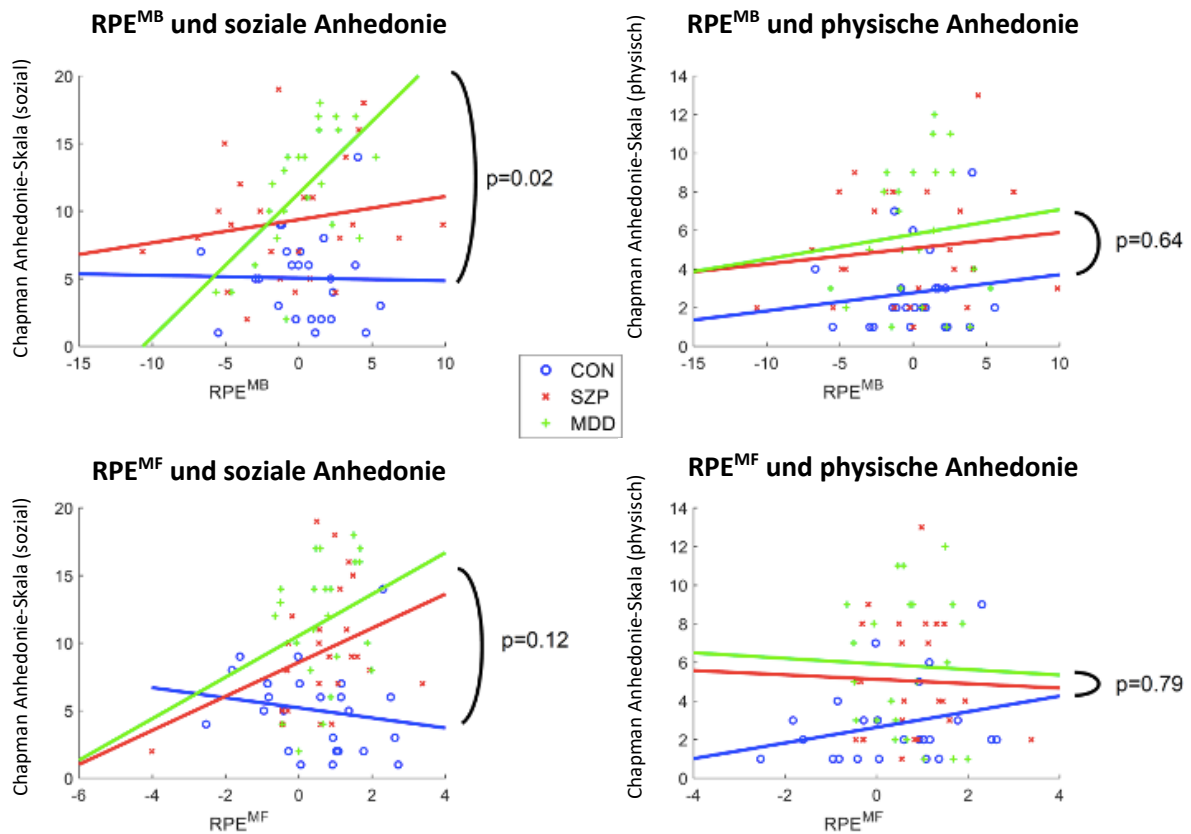


Abbildung 9: BOLD-Signale für modell-basierte (modell-freie minus modell-basierte) Belohnungserwartungsfehler.

Beziehung zwischen RPE^{MB} / RPE^{MF} und Revised Social / Physical Anhedonia Scale (deutsche Version). Die p-Werte beziehen sich jeweils auf den Interaktionseffekt $RPE^{MB} * \text{Gruppe}$ oder $RPE^{MF} * \text{Gruppe}$ in der folgenden Regressionsanalyse: abhängige Variable: RSAS / RPAS; unabhängige Variablen: RPE^{MF} , RPE^{MB} , Gruppe, $RPE^{MF} * \text{Gruppe}$, $RPE^{MB} * \text{Gruppe}$. CON = gesunde Kontrollen, MDD = unipolare Depression, SZP = Schizophrenie.

4.3.2 Kontrollanalysen für Alter und Geschlecht

Der Effekt von RPE^{MB} auf die Chapman Anhedonie-Skala in Patienten mit unipolarer Depression blieb auch nach Kontrolle für Alter und Geschlecht signifikant ($b=0.48$, $p=0.04$). Die Interaktion $RPE^{MB} * \text{Gruppe}$ mit der Chapman Anhedonie-Skala blieb trendhaft-signifikant nach Kontrolle für Alter und Geschlecht ($b=0.59$, $p=0.08$).

Der Effekt von RPE^{MB} und der sozialen Sub-Skala des Chapman-Fragebogens (RSAS) in Patienten mit unipolarer Depression blieb nach Kontrolle für Alter und Geschlecht signifikant ($b=0.63$, $p=0.003$), ebenso wie die Interaktion $RPE^{MB} * \text{Gruppe}$ mit der sozialen Sub-Skala des Chapman-Fragebogens (RSAS) ($b=0.77$, $p=0.02$).

5 Diskussion

Nach Betrachtung der Ergebnisse konnten wir feststellen, dass modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden spezifisch, unterschiedlich und positiv mit Anhedonie in Patienten assoziiert war: Spezifisch daher, weil nur modell-basierte Parameter des belohnungsbezogenen Entscheidens mit Anhedonie in Zusammenhang standen. Unterschiedlich, weil modell-basierte Parameter des belohnungsbezogenen Entscheidens auf der kognitiven Ebene in den Patientengruppen mit Anhedonie in Zusammenhang standen, auf der neuronalen Ebene allerdings nur in Patienten mit unipolarer Depression. Positiv dadurch, da in gesunden Probanden größerer modell-basierter Einfluss der Belohnungserwartung in einem Bezug zu milderer Anhedonie stand, in Patienten jedoch größerer modell-basierter Einfluss der Belohnungserwartung mit stärkerer Anhedonie zusammenhing. Ähnliche Ergebnisse diesbezüglich ergaben sich für das ventral-striatale Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signal in Patienten mit Depression. Die letztgenannte Assoziation deutet auf einen dysfunktionalen Einfluss von suboptimalen Belohnungsmodellen in Patienten hin. Bemerkenswerterweise waren diese Ergebnisse hauptsächlich im Bezug zur sozialen Anhedonie festzustellen.

Wir schließen daraus, dass in Patienten mit Schizophrenie und unipolarer Depression modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden mit Anhedonie in Zusammenhang steht. Speziell die positive und unterschiedliche Assoziation deutet dysfunktionale belohnungsbezogene Modelle in beiden Erkrankungen an, die auf verschiedenen Wegen ihren Einfluss entfalten.

5.1 Kognitive Ebene: modell-basierter Einfluss der Belohnungserwartung als Mechanismus für Anhedonie bei Patienten mit Schizophrenie und unipolarer Depression

Sowohl Patienten mit Schizophrenie als auch mit unipolarer Depression hatten signifikante Anhedonie (**Abbildung 2**). In beiden Patientengruppen zeigten die Regressionsanalysen, dass modell-basierter Einfluss der Belohnungserwartung β_1^{MB} positiv mit Anhedonie assoziiert war. Die Effektgröße war mittel bis hoch (**Abbildung 4B**). Dies deutet darauf hin, dass größerer modell-basierter Einfluss der Belohnungserwartung mit stärkerer Anhedonie in Bezug stand. Eine Interaktionsanalyse zeigte, dass die Assoziation zwischen β_1^{MB} und Anhedonie in beiden Patientengruppen signifikant unterschiedlich von der in gesunden Kontrollen war (mittlere

Effektgröße). Diese war trendhaft-signifikant negativ. Modell-basierter Einfluss der Belohnungserwartung $\beta 1^{MB}$ per se unterschied sich nicht zwischen den einzelnen Gruppen (**Abbildung 4B**). Dies deutet einerseits auf einen funktionierenden Einflussmechanismus von Belohnungserwartung auf Entscheidungen hin, andererseits darauf, dass ein etwaiger Gruppenunterschied die Assoziation zwischen $\beta 1^{MB}$ und Anhedonieschwere in Patienten nicht beeinträchtigte. Die Assoziation in den Patientengruppen zwischen $\beta 1^{MB}$ und Anhedonie war selektiv, da wir entgegengesetzte Ergebnisse für den modell-freien Einfluss der Belohnungserwartung $\beta 1^{MF}$ finden konnten: modell-freier Einfluss der Belohnungserwartung $\beta 1^{MF}$ unterschied sich zwischen den Gruppen (mit niedrigeren Werten in Schizophrenie), es konnte aber kein Effekt und keine Assoziation mit Anhedonie allgemein beobachtet werden.

Explorierende Analysen der Kategorien von Anhedonie zeigten auf, dass die Ergebnisse vor allem in Bezug zu sozialer Anhedonie feststellbar waren, für die wir im Gegensatz zur physischen Anhedonie ähnliche Resultate wie bei der Anhedonie allgemein nachweisen konnten (**Abbildung 5**). Zu berücksichtigen ist hier, dass diese Resultate für Alter, Geschlecht, Intelligenz und räumlich motorisches Lernen korrigiert sind und die Reliabilität des Tasks durch eine „Bleibe-Wechsel-Analyse“ gesichert wurde. Die Ergebnisse implizieren Verschiedenes.

Erstens, dass die beobachtete Verbindung zwischen Anhedonie und dem modell-basierten Einfluss der Belohnungserwartung allgemeine Theorien des belohnungsbezogenen Entscheidens bestätigt, vor allem den Einfluss der Belohnungserwartung als einen Mechanismus für Anhedonie. (Gold et al., 2012; Husain & Roiser, 2018; Treadway & Zald, 2011)

Zweitens spezifizieren wir diese Theorien insofern, als dass in Patienten mit Schizophrenie und unipolarer Depression selektiv modell-basierter, jedoch nicht modell-freier Einfluss der Belohnungserwartung mit Anhedonie assoziiert ist. Dies könnte auf einen gemeinsamen kognitiven Mechanismus der Anhedonie in beiden Erkrankungen hindeuten (möglicherweise neben anderen Mechanismen, die hier nicht getestet wurden). Die Überschneidung dieses Mechanismus zwischen den Erkrankungen spiegelt möglicherweise phänotypische Gemeinsamkeiten anhedoner Symptomatik wider.

Eine spekulative Erklärung für die Selektivität in Bezug auf modell-basiertes Entscheiden könnte wie folgt lauten: die mit der Chapman Anhedonie-Skala getestete hedonische Verarbeitung beinhaltet oft komplexe Überlegungen und vorausschauende Planung. Belohnungen im realen Leben werden typischerweise nicht durch die einfache Wiederholung zuvor erfolgreicher Handlungen erzielt, sondern erfordern Anpassungen an sich verändernde

Umgebungen. Dies würde modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden in einem höheren Maße als modell-freies belohnungsbezogenes Entscheiden benötigen. Hervorzuheben ist hier unsere Beobachtung, dass modell-basierter Einfluss der Belohnungserwartung per se in Patienten nicht beeinflusst war. Der Bezug zu hedonistischer Verarbeitung war verändert. Drittens tendierte höherer modell-basierter Einfluss der Belohnungserwartung in gesunden Kontrollen (bezogen auf die Richtung der Assoziationen) dazu, im Zusammenhang mit milderer Anhedonie zu stehen. Das scheint plausibel: falls Entscheidungen zum großen Teil von der vorhergesagten Belohnung abhängen, wird das zu Handlungen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Belohnungsergebnisses führen. Dies würde wiederum Gefühle der Freude erhöhen. In beiden untersuchten Erkrankungen war dieser Zusammenhang umgedreht. Größerer modell-basierter Einfluss der Belohnungserwartung und stärkere Anhedonie waren zusammengehörig.

Eine spekulative Erklärung hierfür könnten in Patienten den Belohnungserwartungen zugrunde liegende, fehlerhafte kognitive Modelle sein. Seit Jahren wird von vielen Autoren in Studien von kognitiver Verzerrung oder kognitiven Schemata in den beiden Erkrankungen gesprochen. (Beck, 1967; Everaert et al., 2017; McCutcheon et al., 2020; Nieto et al., 2020; Trotta et al., 2021) Sollten diese negativ veränderten Modelle und entsprechende Belohnungserwartungen einen größeren Einfluss auf Entscheidungen ausüben, könnte das zu stärkerer Anhedonie führen. Zukünftige Studien, die kognitive Belohnungserwartungsmodelle in Zusammenhang mit kognitiver Verzerrung und kognitiven Schemata beleuchten, sind notwendig.

Viertens waren die Resultate vor allem in Bezug auf soziale Anhedonie feststellbar. Dies ist konsistent mit einer Studie, die eine Beziehung zwischen sozialem Rückzug und modell-basiertem belohnungsbezogenem Entscheiden in gesunden Probanden herstellen konnte (Gillan et al., 2016).

Spekulativ betrachtet sind soziale Situationen oftmals sehr komplex und könnten deshalb stärker auf modell-basiertem belohnungsbezogenem Entscheiden beruhen als sehr einfache physische hedonische Prozesse wie beispielsweise das Genießen einer Mahlzeit. Unsere festgestellte Assoziation zwischen modell-freiem Einfluss der Belohnungserwartung und physischer Anhedonie in gesunden Kontrollen könnte eine solche Interpretation unterstützen (**Abbildung 5**). Im Kontrast hierzu scheinen physischer Anhedonie in Patienten andere Mechanismen zugrunde zu liegen.

5.2 Neuronale Ebene: modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden als Mechanismus für Anhedonie nur in Patienten mit unipolarer Depression

Einige unserer Regressionsanalysen zeigten, dass in Patienten mit unipolarer Depression höhere ventral-striatale modell-basierte Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signalaktivität (RPE^{MB}) selektiv mit stärkerer Anhedonie assoziiert war. Die Effektgröße war mittel. RPE^{MB} per se unterschied sich nicht von gesunden Kontrollen (**Abbildung 6**). In gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie konnten wir keine derartige Assoziation feststellen. Eine Interaktionsanalyse zeigte, dass die Assoziation zwischen ventral-striataler modell-basierter (modell-freier minus modell-basierter) Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Aktivität (RPE^{MB}) und Anhedonie in der unipolaren Depression sich trendhaft-signifikant von gesunden Kontrollen unterschied. Explorative Analysen der Anhedonie-Kategorien sozial und physisch zeigten, dass diese Resultate hauptsächlich von der sozialen Anhedonie verursacht wurden. Für diese konnten wir - im Kontrast zu physischer Anhedonie - ähnliche Resultate wie für die Anhedonie allgemein beobachten (**Abbildung 9**). Bezüglich des ventral-striatalen modell-freien Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signals (RPE^{MF}) konnten wir keinen Gruppenunterschied oder Effekt bezogen auf Anhedonie feststellen. Dies deutet auf Spezifität der Ergebnisse das modell-basierte belohnungsbezogene Entscheiden hin. Die Ergebnisse wurden nicht durch Alter oder Geschlecht beeinflusst. Unsere konsistenten Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Aktivierungen, die in allen Gruppen besonders im ventralen Striatum und medialen präfrontalen Kortex beobachtet werden konnten (**Abbildungen 7-8**), replizierten deutlich vorherige Studien in gesunden Probanden (Daw et al., 2011; Deserno et al., 2015; Kroemer et al., 2019). Dies unterstreicht die Reliabilität unseres Ansatzes und unserer Ergebnisse.

Unsere Studie testet - nach unserem Kenntnisstand zum ersten Mal - bezüglich einer Assoziation zwischen mit modell-basiertem/modell-freiem belohnungsbezogenem Entscheiden verbundener BOLD-Signalaktivität und Anhedonie in Patienten. Wir konnten einen derartigen Zusammenhang nur in Patienten mit unipolarer Depression und nur für modell-basierte (modell-freie minus modell-basierte) Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signalaktivität im ventralen Striatum feststellen. Dies deutet auf ventral-striatale modell-basierte (modell-freie minus modell-basierte) Belohnungserwartungsfehler-bezogene-Signalaktivität als einen spezifisch für unipolare Depression bestehenden neuronalen Mechanismus für Anhedonie hin. In Patienten mit Schizophrenie und in gesunden Kontrollen scheinen andere oder zusätzliche

Mechanismen einer anhedonen Symptomatik zugrunde zu liegen. Diese Erkenntnis ergänzt vorherige Literatur, die zeigt, dass ventral-striatale Signale der Belohnungsantizipation und von Feedback konsistent verändert in der unipolaren Depression vorhanden sind (Keren et al., 2018; Ng et al., 2019) und dass sich diese Belohnungserwartungsfehler-Aktivität von der Aktivität in Patienten mit Schizophrenie unterscheidet (Yaple et al., 2021). In Patienten mit Schizophrenie könnten andere Prozesse im ventralen Striatum, das schon lange mit belohnungsassoziiierter Prozessierung in Verbindung gebracht wird (Leroy et al., 2020; Radua et al., 2015), relevant sein. Infrage käme beispielsweise Aktivität, die eher mit Belohnungserwartungen assoziiert ist – im Gegensatz zu Belohnungserwartungsfehlern, auf die wir uns hier wie die meisten zweistufige-Wahlaufgabe-Studien aufgrund besserer Signalqualität konzentrierten (Daw et al., 2011; Deserno et al., 2015). Alternativ könnte Aktivität in größeren neuronalen Netzwerken als nur dem ventralen Striatum relevant sein. In Schizophrenie beispielsweise konnten dopaminerge Veränderungen (die im Bezug zu Veränderungen in der Belohnungsverarbeitung stehen) eher im dorsalen als im ventralen Striatum festgestellt werden (McCutcheon et al., 2018).

Allerdings stehen die isolierten Assoziationen für Patienten mit unipolarer Depression auf der neuronalen Ebene zwischen modell-basiertem belohnungsbezogenem Entscheiden und Anhedonie im Gegensatz zu denen auf der kognitiven Ebene für beide Erkrankungen. Über Ursachen für diese Diskrepanz können wir nur spekulieren. Neuropathophysiologische Mechanismen von Anhedonie in den beiden Erkrankungen könnten unterschiedlich sein, was möglicherweise Unterschiede im Verlauf der Symptome erklärt. Bezugnehmend auf die Einleitung besteht die Symptomatik ja eher als stabile Eigenschaft in Patienten mit Schizophrenie und eher in begrenzten Zeiträumen in Patienten mit unipolarer Depression (Blanchard et al., 2001; Katsanis et al., 1992). Die kognitiven Ergebnisse der unterschiedlichen neuronalen Prozesse scheinen allerdings ähnlich zu sein und im Querschnitt zu ähnlichen Symptomen zu führen. Längsschnittstudien, die beispielsweise Schizophreniepatienten während einer Psychose und in psychotischer Remission untersuchen, könnten hier weiterhelfen.

Weiterhin können wir erneut nur spekulieren, dass aufgrund der Selektivität für modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden Anhedonie komplexe Prozesse widerspiegelt und eher durch modell-basiertes als durch modell-freies belohnungsbezogenes Entscheiden verursacht wird. Dies gilt wie bei unseren kognitiven Ergebnissen und zumindest für Anhedonie, die durch die Chapman Anhedonie-Skala quantifiziert wird. Hervorzuheben ist, dass ventral-

striatale modell-basierte (modell-freie minus modell-basierte) Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signalaktivität per se in Patienten mit unipolarer Depression nicht verändert war. Nur die Verbindung zu hedonischer Verarbeitung war verändert.

Zudem war die Richtung dieser Verbindung auf neuronaler Ebene in Patienten mit unipolarer Depression interessant. Diese war ähnlich zu der Richtung der kognitiven Ebene im Hinblick auf den Einfluss der Belohnungserwartung in Patienten: größere ventral-striatale modell-basierte (modell-freie minus modell-basierte) Belohnungserwartungsfehler-BOLD-Signalaktivität stand in Verbindung mit stärkerer Anhedonie. Belohnungserwartungsfehler-assoziierte BOLD-Signalaktivität wird typischerweise als Aktualisierung von Belohnungserwartungen interpretiert (Fouragnan et al., 2018). Spekulativ könnte man veränderte kognitive Belohnungserwartungsmodelle in Patienten mit unipolarer Depression annehmen (wie in der Analyse des kognitiven Levels ausgearbeitet). Verstärkte Aktualisierungen von veränderten Erwartungsmodellen könnten dann zu stärkerer Anhedonie führen. Auch hier sind weitere Studien in der Zukunft nötig, um diese Spekulation zu adressieren.

Zuletzt waren die Resultate auf der neuronalen Ebene wie auch die für die kognitive Ebene hauptsächlich in Bezug zu sozialer Anhedonie festzustellen. Es bestehen ähnliche Interpretationsmöglichkeiten diesbezüglich wie schon für das kognitive Level. Die Konsistenz der Ergebnisse über das kognitive und neuronale Level hinweg deuten auf Reliabilität unserer Ergebnisse hin.

5.3 Klinische Implikationen

Die Ergebnisse in der sozialen Anhedonie-Kategorie deuten darauf hin, dass insbesondere in diesem Bereich therapeutische Ansätze, die sich auf modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden fokussieren, großes Potential aufweisen. Für physische Anhedonie könnten andere Ansätze benötigt werden. Tatsächlich fokussieren sich viele psychotherapeutische Ansätze für soziale Anhedonie – entweder implizit oder explizit – bereits auf belohnungsbezogene Entscheidungsprozesse (Leddy et al., 2013; Vita et al., 2021). In der Zukunft könnte, basierend auf unseren Ergebnissen, der Fokus von Therapien für Anhedonie noch mehr auf modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden gelegt werden. Besonders wichtig scheint zu sein, dass nicht modell-basierter Einfluss der Belohnungserwartung per se eingeschränkt ist, sondern der Einfluss möglicher suboptimaler Modelle. Daher sollten sich Therapien auf diese

dysfunktionalen Modelle, die im sozialen Bereich Entscheidungen beeinflussen, konzentrieren.

Zusätzlich scheinen die Mechanismen für Anhedonie auf der kognitiven Ebene in Patienten mit Schizophrenie und Patienten mit unipolarer Depression ähnlich zu sein. Aus diesem Grund unterstützen unsere Ergebnisse ähnliche kognitive Behandlungsansätze wie zum Beispiel kognitiv-behaviorale Therapie für beide Erkrankungen. Falls auf der anderen Seite der distinkte Mechanismus auf dem neuronalen Level tatsächlich verschiedene neuronale Mechanismen darstellt, könnte dies für unterschiedliche neuronale Therapien (beispielsweise im Bereich der Pharmakotherapie) sprechen. Da dies nicht verlässlich aus unseren Daten abgeleitet werden kann, könnten zukünftige Studien beispielsweise untersuchen, ob sich unterschiedliche Antidepressiva unterschiedlich auf ventral-striatale Funktionen auswirken. Dies wurde für Duloxetin beispielsweise schon gemacht (An et al., 2019).

5.4 Methodologische Überlegungen und Limitationen

Erstens testet die zweistufige Wahlaufgabe nicht spezifisch auf soziale oder physische Anhedonie, sondern diese beinhaltet nur sekundäre Belohnungen (Geld). Zukünftige Studien könnten sich spezifisch auf die sozialen und physischen Anhedonie-Kategorien fokussieren.

Zweitens war die Stichprobe relativ klein, was Einfluss auf die statistische Power haben könnte. Daher sollten die Resultate mit Bedacht interpretiert werden.

Drittens sollten zukünftige Studien Längsschnittdaten erheben, um den zeitlichen Verlauf der Anhedonie als stabile Eigenschaft oder als begrenztem Zustand und zugrunde liegende Mechanismen in Patienten mit Schizophrenie und Patienten mit Depression zu untersuchen.

5.5 Konklusion

Unsere Ergebnisse zeigen, dass in Patienten mit Schizophrenie und Patienten mit unipolarer Depression modell-basiertes belohnungsbezogenes Entscheiden selektiv in Zusammenhang mit Anhedonie steht. Für das kognitive Level besteht ein ähnlicher Zusammenhang zwischen den Erkrankungen, für das neuronale Level ein unterschiedlicher. Größere modell-basierte Ergebnismaße waren im Gegensatz zu gesunden Kontrollen mit stärkerer Anhedonie verknüpft.

Anhang

5.6 Erkrankungen mit anhedoner Symptomatik

5.6.1 Krankheitsbild der Schizophrenie

5.6.1.1 *Definition*

| Die Schizophrenie ist eine klinisch definierte psychische Störung (DGPPN e.V., 2019). Sie wird heutzutage als ein komplexes und heterogenes Syndrom von Verhaltens – und Kognitionsänderungen angesehen (Owen et al., 2016).

Momentan werden nach ICD 10 folgende Untergruppen der Schizophrenie abgegrenzt:

- Paranoide Schizophrenie
- Hebephrene Schizophrenie
- Katatone Schizophrenie
- Undifferenzierte Schizophrenie
- Postschizophrene Depression
- Schizophrenes Residuum
- Schizophrenia simplex
- Sonstige Schizophrenie
- Schizophrenie, nicht näher bezeichnet

Diese sind als „klinische Prägnanztypen“ [...] ohne dass Ihnen eine sichere ätiologische Eigenständigkeit oder Verlaufsspezifität zuzuschreiben wäre“ zu werten (DGPPN e.V., 2019). In zukünftigen Diagnosemanualen wie ICD 11 wird diese Unterteilung jedoch aufgrund dieser fehlenden Eigenständigkeit und Spezifität wohl weitestgehend aufgehoben werden (DGPPN e.V., 2019). \

5.6.1.2 *Epidemiologie*

| Das Lebenszeitrisko, an einer Schizophrenie zu erkranken, wurde über viele Jahrzehnte mit ungefähr einem Prozent beziffert, unabhängig von Geschlecht, Ort und Zeit (Owen, Sawa et al. 2016). Neuere Studien weisen auf eine Punktprävalenz von im Median 4,6 pro 1000

Einwohnern (Saha et al., 2005) und ein medianes Lebenszeitrisko von 7,2 pro 1000 Einwohnern hin. (McGrath et al., 2008). Die Verteilung zwischen den Geschlechtern - bei uneinheitlicher Studienlage - ist annähernd gleich. (McGrath et al., 2008) Die Jahresinzidenz liegt im Median bei 15 Fällen pro 100.000 Einwohner (McGrath, Saha et al. 2008) Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen dem 15. und dem 35. Lebensjahr auf (DGPPN e.V., 2019). Risikofaktoren einer Schizophrenie sind nach wie vor Gegenstand der Forschung. Im Fokus stehen dabei vor allem genetische Faktoren (DGPPN e.V., 2019) und Risikofaktoren, die die Entwicklung des Gehirns zu bestimmten Zeitpunkten stören (Fatemi & Folsom, 2009). Auf genetischer Ebene werden hohe Polygenität (Gottesman & Shields, 1967), Pleiotropie und diverse biologische Prozesse mit Beteiligung der Transmitter Dopamin und Glutamat vermutet (Owen et al., 2016). Beispielhaft anzuführen für als die Hirnentwicklung störende Risikofaktoren sind zu sehr frühen Lebenszeitpunkten maternaler Stress (Khashan et al., 2008), Geburts- und Schwangerschaftsunregelmäßigkeiten (Brown, 2011; Cannon et al., 2003) und maternale Infektionen (Brown, 2012). Neben Kopfverletzungen (Orlovska et al., 2014) und Substanzmissbrauch durch Tetrahydrocannabinoide (Moore et al., 2007; Radhakrishnan et al., 2014) werden auch Lebensumstände wie Immigration (Cantor-Graae & Pedersen, 2013) oder niedriger sozioökonomischer Status (DGPPN e.V., 2019) als beteiligt an der Entstehung einer Schizophrenie diskutiert. \

5.6.1.3 Ätiologie und Pathogenese

| Bislang ist noch kein definitives anatomisch-morphologisches Korrelat für die Erkrankung Schizophrenie gefunden worden (Linden, 2012). Unter Einbezug von genetischen, neurobiologischen und umweltbezogenen Risikofaktoren geht man momentan vom Neuroentwicklungsmodell (Piper et al., 2012) aus (DGPPN e.V., 2019). Schizophrenie ist demnach eine mögliche Folge von Störungen in der Hirnentwicklung durch genetische und umweltbezogene Risikofaktoren (Owen et al., 2016).

Auf genetischer Ebene scheinen Mutationen in Allelen, die zuständig für die Feinabstimmung besonders an dopaminergen und glutamatergen Synapsen sind, eine große Rolle zu spielen (Fromer et al., 2014; Owen et al., 2016; Purcell et al., 2014; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014). Neurobiologische Effekte könnten Probleme in der dopaminergen Neurotransmission mit in letzter Konsequenz der Entstehung von Psychosen sein

(Howes & Murray, 2014). Funktionsstörungen der glutamatergen Synapsen bedingen möglicherweise eine kognitive Dysfunktion (Barch & Ceaser, 2012; Kantrowitz & Javitt, 2010; Moghaddam & Javitt, 2012) und Teile der Negativsymptomatik (Kantrowitz & Javitt, 2010; Moghaddam & Javitt, 2012).

Umweltbezogene Risikofaktoren beeinflussen wahrscheinlich die Entwicklung normaler synaptischer Übertragungswege negativ (Owen et al., 2016). Außerdem scheinen dadurch resultierende Stress- und Entzündungsprozesse vorhandene synaptische Verbindungen zu modulieren (Owen et al., 2016). \

5.6.1.4 Symptomatik mit besonderer Hervorhebung der Anhedonie

| Patienten mit der Erkrankung Schizophrenie leiden neben einer kognitiven Beeinträchtigung, die sehr heterogen ausfallen kann (Joyce & Roiser, 2007), an einer Vielzahl von Symptomen (Owen et al., 2016). Die kognitive Beeinträchtigung kann der eigentlichen Erkrankung um Jahre vorausgehen (Lewandowski et al., 2011). Man unterscheidet heutzutage häufig Positiv- und Negativsymptome (DGPPN e.V., 2019). Positivsymptome sind vor allem gekennzeichnet durch Halluzinationen und Wahnvorstellungen und hinsichtlich ihres Auftretens häufig an Episoden gebunden (Owen et al., 2016). Negativsymptome zeichnen sich durch beeinträchtigte Motivation, spontanen Redefluss und sozialen Rückzug aus und überdauern oftmals die Dauer einer einzelnen Episode (Owen et al., 2016).

Bezüglich der Einordnung von Anhedonie in der Schizophrenie herrscht in der Literatur noch keine Einheitlichkeit (Romer Thomsen et al., 2015). Anhedonie als eigenständiges Symptom wird in den Diagnosekriterien DSM V nicht direkt angeführt (American Psychiatric Association, 2013; Romer Thomsen et al., 2015). Gleichwohl wird Anhedonie von manchen Autoren als ein Schlüsselsymptom in der Negativsymptomatik der Schizophrenie angesehen (Blanchard & Cohen, 2006; Bleuler, 1911). Je nach verwendeten diagnostischen Skalen oder Tests variiert die Prävalenz von Anhedonie in der Erkrankung Schizophrenie von 45 % bei Feststellung anhand von Fragebögen (Pelizza & Ferrari, 2009) bis hin zu ungefähr 80 % durch klinische Interviews (Andreasen & Flaum, 1991; Horan et al., 2006). \

In zeitlicher Hinsicht gibt es Hinweise, dass zumindest Subkomponenten von Anhedonie als eine Art chronisch-andauerndem Zustand in der Erkrankung vorhanden sind (Blanchard et al.,

2001). Generell wird Anhedonie somit eher als stabile Eigenschaft in Patienten mit Schizophrenie angesehen (Blanchard et al., 2001; Katsanis et al., 1992).

5.6.1.5 Diagnostik

| Die Diagnose Schizophrenie wird zurzeit klinisch gestellt, da noch kein spezifischer Biomarker ausfindig gemacht werden konnte (Owen et al., 2016). Durch operationalisierte Kriterien erfolgt die Diagnose anhand der Diagnosemanuale ICD-10 und DSM-V und einer ausführlichen psychopathologischen Untersuchung (DGPPN e.V., 2019).

Die Leitsymptome nach ICD-10, aufgeführt in der S3 Leitlinie Schizophrenie (DGPPN e.V., 2019) sind:

1. Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug, -ausbreitung.
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen.
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn).
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität.
6. Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss.
7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien, Negativismus oder Stupor.
8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt.

Erforderlich für die Diagnose einer Schizophrenie sind demnach mindestens ein eindeutiges Symptom der Punkte eins bis vier oder mindestens zwei Symptome der Punkte fünf bis acht. Diese müssen über mindestens einen Monat vorhanden sein. Differentialdiagnosen und vorübergehende Zustände wie Intoxikationen müssen ausgeschlossen werden (DGPPN e.V., 2019).

Im DSM-V wird die Diagnose Schizophrenie anhand folgender Kriterien gestellt:

A. Zwei oder mehr der folgenden Symptome sind in einem Zeitraum von einem Monat (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) an der Mehrzahl der Tage vorhanden. Ein Symptom muss zwingend 1), 2) oder 3) sein.

1) Wahnvorstellungen

2) Halluzinationen

3) Sprachstörungen

4) gestörte Motorik

5) Negativsymptomatik

B. An der Mehrzahl der Tage ist die Funktionsfähigkeit des Individuums in mehreren Bereichen wie dem Arbeitsplatz, sozialen Beziehungen oder der Selbstpflege im Vergleich zum Ausgangszustand herabgesetzt. Tritt die Krankheit in der Kindheit auf, gilt als Referenz das in dem entsprechenden Alter als normal festgelegte Level der Funktionsfähigkeit in sozialen, akademischen oder beruflichen Zusammenhängen.

C. Anzeichen der Störung persistieren für einen Zeitraum von sechs oder mehr Monaten. Mindestens ein Monat muss inbegriffen sein, in dem Kriterium A erfüllt ist (Symptome der aktiven Phase). Prodromal- oder Residualsymptome können ebenfalls vorkommen. Während dieser Prodromal- und Residualperioden können Anzeichen der Erkrankung nur im Rahmen der Negativsymptomatik oder durch zwei oder mehr Symptome aus A in einer abgeschwächten Form vorhanden sein.

D. Schizoaffective Erkrankung und depressive oder bipolare Störungen mit psychotischen Symptomen sind ausgeschlossen aufgrund 1.) Fehlender depressiver oder manischer Symptomatik während der akuten-Phase-Symptomatik aus A oder 2.) falls Stimmungsepisoden im Gegensatz zu den Aktive-Phase-Symptomen vorhanden waren, zeigten sich diese seltener bezogen auf die Gesamtdauer der aktiven und residualen Phasen der Erkrankung.

E. Physiologische Substanzeffekte (beispielsweise Drogen oder andere Medikamente) und andere medizinische Konstitutionen sind ausgeschlossen.

F. Sollte es bereits eine in der Kindheit gestellte Diagnose aus dem autistischen oder kommunikativen Spektrum geben, ist die additive Diagnose Schizophrenie nur bei Wahnvorstellungen oder Halluzinationen in Kombination zu den anderen geforderten Symptomen einer Schizophrenie, die für mindestens einen Monat persistieren (oder weniger, falls erfolgreich behandelt), zu stellen. (American Psychiatric Association, 2013)

Ausführlichere Spezifikationen und Erläuterungen sind dem entsprechenden Diagnosemanual zu entnehmen. \

5.6.1.6 Therapie

| Eine zufriedenstellende Behandlung der Schizophrenie erfordert Rücksichtnahme auf die entsprechende Erkrankungsphase und die Bedürfnisse und Wünsche der Patienten (DGPPN e.V., 2019).

Infrage kommende, multidisziplinäre therapeutische Maßnahmen schließen „biologisch-somatische, psychologisch-psychotherapeutische und soziotherapeutisch-rehabilitative Aspekte“ (DGPPN e.V., 2019) ein.

Antipsychotische Medikamente sind eine wichtige Komponente der biologisch-somatischen Maßnahmen (DGPPN e.V., 2019; Owen et al., 2016). Nahezu alle im klinischen Bereich verwendete Neuroleptika interagieren mit dem DRD2-Rezeptor (Dopamin-Rezeptor Typ 2) (Creese et al., 1976; DGPPN e.V., 2019; Owen et al., 2016; Seeman et al., 1976). Sie wirken gut gegen Positivsymptome, haben aber - bei nicht unerheblichen Nebenwirkungen (Leucht et al., 2012) - fast keinen Effekt auf Negativsymptome (Owen et al., 2016). Die Wirkung ist zusätzlich von Patient zu Patient unterschiedlich und schwierig vorherzusagen (Owen et al., 2016). Dementsprechend ist die Wahl des richtigen Antipsychotikums immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung (DGPPN e.V., 2019).

Spezifische pharmakologische Behandlungen mit klinisch relevantem Erfolg für die Anhedonie und die hiermit assoziierte Negativsymptomatik existieren bislang nicht (Fusar-Poli et al., 2015; Lambert et al., 2018). Psychotherapeutische Maßnahmen schließen beispielsweise Familientherapeutische Interventionen und kognitiv-behaviorale Therapie mit ein (DGPPN e.V., 2019). Da dysfunktionale Verhaltensmuster als mögliche Ursache für Anhedonie infrage kommen, scheint die kognitiv-behaviorale Therapie ein hinsichtlich dieses Symptoms

therapeutisch sinnvoller Ansatz zu sein (Strauss, 2013). Insgesamt wird auch diese Maßnahme allerdings kontrovers hinsichtlich ihrer Effektivität beurteilt (Jauhar et al., 2014).

Da sich kognitive Beeinträchtigungen als einer der größten Einflussfaktoren für die berufliche und soziale Funktionsfähigkeit herausstellen (Bell et al., 2009; Brekke et al., 2005), kommt im Spektrum der rehabilitativ-sozialen Maßnahmen der kognitiven Remediation eine wichtige Stellung zu (DGPPN e.V., 2019). Diese Therapiemaßnahme ist in der Lage, kognitive Leistungen zu verbessern und die soziale Funktionsfähigkeit zu fördern (Bordon et al., 2017; DGPPN e.V., 2019; Kurtz et al., 2016; Kurtz & Richardson, 2012; McGurk et al., 2007). \

5.6.2 Krankheitsbild der Depression

5.6.2.1 Definition

| Depressionen sind psychische Störungen, die mit großen Einschränkungen der psychosozialen Gesundheit einhergehen (DGPPN, 2015; Malhi & Mann, 2018).

Nach ICD-10 grenzt man innerhalb der affektiven Störungen die unipolare depressive Störung syndromal unter anderem von der bipolaren Störung und der Zylothymie ab (DGPPN, 2015; World Health Organization, 2004). Gehobene, euphorische oder gereizte Stimmungslagen kommen bei der unipolaren depressiven Störung per definitionem nicht vor (DGPPN, 2015). Zusätzlich werden depressive Episoden nach dem Schweregrad in eine leichte, mittlere und schwere Episode eingeteilt, hinsichtlich des Verlaufs zwischen vollremittiert und teilremittiert unterschieden und bei wiederkehrenden Erkrankungsphasen als rezidivierend bezeichnet (DGPPN, 2015; World Health Organization, 2004).

Nach DSM 5 ist die unipolare Depression als klassische Form der depressiven Erkrankungen anzusehen (American Psychiatric Association, 2013). Bilden sich depressive Episoden nicht wieder zurück, bezeichnet man dies als chronische Depression (American Psychiatric Association, 2013; Malhi & Mann, 2018). Hält die depressive Symptomatik dagegen länger als zwei Jahre ohne eine mindestens zweimonatige Remissionsperiode an, spricht man von einer Dysthymie (American Psychiatric Association, 2013; Malhi & Mann, 2018). \

5.6.2.2 Epidemiologie

| Das Lebenszeitrisko der unipolaren Depression liegt bei durchschnittlich ungefähr 15 Prozent, allerdings mit großer Variabilität zwischen verschiedenen Ländern auf der Welt (Bromet et al., 2011). Die 12-Monats-Prävalenz liegt bei ungefähr 6 Prozent, unabhängig davon, ob man Länder mit hohem Einkommen oder mit niedrigem Einkommen betrachtet (Bromet et al., 2011). Frauen sind häufiger betroffen als Männer mit einem Verhältnis von ungefähr 2:1 (Kessler, 2003). Innerhalb eines Jahres erkranken circa ein bis zwei von 100 Personen neu an einer Depression (DGPPN, 2015). Die Vielfalt depressiver Symptomatik und die interkontinentale Variabilität lassen das Zusammenspiel mehrerer Risikofaktoren genetischer, biologischer und psychosozialer Natur bei der Entstehung von Depressionen vermuten (DGPPN, 2015; Malhi & Mann, 2018).

Familiäre Vorbelastung stellt einen Risikofaktor dar und ist ein Indiz für einen genetischen Aspekt bei der Entstehung von Depressionen (DGPPN, 2015). Bislang konnte jedoch noch kein spezifischer DNA-Marker identifiziert werden (DGPPN, 2015). Neben biologischen Faktoren, wie zum Beispiel der Hormonumstellung im Wochenbett (DGPPN, 2015), sind psychosoziale Faktoren in der Entstehung affektiver Störungen – und damit von Depressionen – ein wichtiger Faktor (Berger M, 2004.; DGPPN, 2015). Prägend sind hier insbesondere frühkindliche Missbrauchs-, Verlust- oder Vernachlässigungserfahrungen (Chapman et al., 2004; Edwards et al., 2003; Felitti et al., 1998; Heim & Binder, 2012), aber auch berufliche Enttäuschungen oder Beziehungskrisen in späteren Jahren (Berger M, 2004.; DGPPN, 2015). Auch kulturelle Faktoren können an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sein (De Aquino et al., 2018). Exemplarisch sei hier ein unterschiedlicher Lebensstil (Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015; Malhi & Mann, 2018; Vos et al., 2012) genannt. \

5.6.2.3 Ätiologie und Pathogenese

| Es existieren verschiedene Konzepte für die Pathogenese von Depressionen, aber bislang kann noch keines alle Aspekte der Krankheit erklären (Malhi & Mann, 2018). In der Forschung ist die Annahme weithin akzeptiert, dass Depressionen ein Produkt genetischer Prädisposition in Zusammenhang mit negativen Erfahrungen während der Entwicklung eines Individuums sind (Heim & Binder, 2012). Nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell tritt die genetische Prädisposition beispielsweise bei entsprechendem Vorhandensein der negativen Auslösefaktoren zutage (Berger M, 2004.; DGPPN, 2015). Diverse Autoren haben eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen frühkindlichen Traumata – bezeichnet als *early-life-stress* (Heim & Binder, 2012) - und dem Risiko für Depressionen (Chapman et al., 2004) und psychischen Erkrankungen allgemein (Edwards et al., 2003) festgestellt. Felitti et. al. beispielsweise konstatierten 1998 ein mindestens 4-fach erhöhtes Risiko für Depressionen nach multiplen traumatischen Kindheitserfahrungen (Felitti et al., 1998). Solche Ereignisse wirkten sich im Tiermodell auf hormonelle Signalwege, wie zum Beispiel die Nebennierenrinden-Hypophysenachse, durch erhöhte Plasmacortisolspiegel aus (Levine & Wiener, 1988; Lupien et al., 2009). Zudem sind in bestimmten Hirnregionen, wie exemplarisch dem Hippocampus oder der Hypophyse, Veränderungen an CRH-Rezeptor-Bindungsstellen zu sehen (Anisman et al., 1998). Es besteht Evidenz, dass solche Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind (Heim & Binder, 2012).

Zusätzlich werden epigenetische Prozesse als relevant für die Krankheitsentstehung angesehen (Klengel et al., 2013; Malhi & Mann, 2018). So konnte für bestimmte Allele gezeigt werden, dass traumatische Erfahrungen in der Kindheit zu Demethylierungen an Genen, die an der Stressregulation beteiligt sind, führen (Klengel et al., 2013).

Neben diesem Einfluss von Risikofaktoren auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHN) wird noch die Rolle von Transmittern wie Monoaminen und inflammatorischen Prozessen diskutiert (Malhi & Mann, 2018). Monoaminen Transmittern schreibt man aufgrund des Wirkmechanismus antidepressiver Medikamente eine Rolle in der Entstehung von Depressionen zu (Delgado et al., 1990; Malhi & Mann, 2018). Inflammatorische Prozesse sind, ähnlich wie die Modulation molekularer Mechanismen im Gehirn durch die HHN, an der Regulation regionaler Hirnentwicklung beteiligt (Egeland et al., 2015).

Psychosoziale Erklärungsmodelle heben insbesondere kognitive Übergeneralisierungen (Beck, 1979) und fehlende Stressorenkontrolle als entscheidend für die Entstehung von Depressionen hervor (DGPPN, 2015). Eine negative Sicht auf sich selbst, die Umwelt und die Zukunft wird durch die kognitive Triade beschrieben (Beck, 1979). Die Sicht auf Handlungsmöglichkeiten im Modell der erlernten Hilflosigkeit (Seligman, 1992) und somit fehlende Stressorenkontrolle hat auch vielen tierexperimentellen Forschungsarbeiten nach großen Einfluss auf entstehende Stressreaktionen und ergo auf die beteiligten Transmittersysteme (DGPPN, 2015). \

5.6.2.4 Symptomatik mit besonderer Hervorhebung von Anhedonie

| Depressionen können sich in vielfach distinkter Symptomatik aus dem psychiatrischen, psychomotorischen und somatischen Formenkreis äußern, was eine eindeutige Abgrenzung zu anderen psychiatrischen Erkrankungen (Malhi & Mann, 2018) oft schwierig macht. Episoden sind auf psychischer und psychomotorischer Ebene vor allem durch eine gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit und Verminderung des Antriebs gekennzeichnet (DGPPN, 2015). Je nach Schweregrad der Episode sind auch psychotische Symptome und Wahnvorstellungen möglich (DGPPN, 2015). Somatische Symptome wie beispielsweise Schlafstörungen oder verminderter Appetit können eine depressive Episode begleiten (DGPPN, 2015). Eine Subtypisierung besteht im somatischen Syndrom. Klinische Relevanz besitzt diese Subtypisierung insofern, als dass betroffene Patienten mit diesen Symptomen

vermehrt zu psychotischen Symptomen neigen und stärker suizidgefährdet sind (Berger M, 2004.; DGPPN, 2015).

Anhedonie zählt nach ICD-10 und DSM-V zu den Hauptsymptomen einer depressiven Episode (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2004). Angaben zur Prävalenz von Anhedonie in Depressionen schwanken je nach verwendetem diagnostischen Tool und Studie zwischen 37 und 95 % (Haarasilta et al., 2001; Husain & Roiser, 2018; Keller et al., 1995). Anhedonie äußert sich in Depressionen durch einen ausgeprägten Aktivitätsrückgang und Interessensverlust, der sich vor allem auf Alltags- und zuvor als erfreulich empfundene Aktivitäten bezieht (DGPPN, 2015). \ Dieser Status scheint in Depressionen zumeist – außer in sehr schweren Fällen – vorübergehend und an die Dauer der Episode geknüpft zu sein (Blanchard et al., 2001; Romer Thomsen et al., 2015). | Welche Mechanismen anhedoner Symptomatik in der Depression zugrunde liegen, bleibt Gegenstand aktueller Untersuchungen. Einigkeit herrscht jedoch weitestgehend Einigkeit darüber, dass es unterschiedliche Subkomponenten des Symptoms Anhedonie in Depressionen gibt, deren Mechanismen es zu erforschen gilt. (Romer Thomsen et al., 2015; Treadway & Zald, 2011) \

5.6.2.5 Diagnostik

| Die Diagnosestellung einer depressiven Episode erfolgt klinisch (DGPPN, 2015). Anhand der Diagnosemanuale ICD-10 und DSM-V werden Haupt- und Zusatzsymptome unterschieden. Außerdem werden Spezifizierer zur weiteren Einteilung, wie exemplarisch der Verlauf oder der Schweregrad, verwendet (Malhi & Mann, 2018).

Nach ICD-10 lauten die Diagnosekriterien wie folgt:

Hauptsymptome einer depressiven Episode

- Gedrückte Stimmung
- Interessenverlust und Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit

Mindestens zwei (schwere Episode: drei) dieser Symptome müssen mindestens zwei Wochen anhalten. Bei ungewöhnlich schnell oder schwer aufgetretenen Symptomen können auch kürzere Zeiträume berücksichtigt werden.

Zusatzsymptome einer depressiven Episode

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
- Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit

Diese Zusatzsymptome helfen, den Schweregrad einer depressiven Episode einzugrenzen.

Bei einer leichten depressiven Episode (F32.0) liegen definitionsgemäß zwei, bei einer mittelschweren drei (F32.1) und bei einer schweren depressiven Episode (F32.2) mindestens vier Zusatzsymptome vor. Zusätzlich kann die schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3) klassifiziert werden, falls Wahnideen Halluzinationen oder ein depressiver Stupor auftreten. Gibt es in der Vorgeschichte mindestens eine weitere depressive Episode unterschiedlichen Schweregrades spricht man von einer rezidivierenden depressiven Episode (F33.x).

Symptome des somatischen Syndroms

- Interessenverlust oder Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten
- Mangelnde Fähigkeit, auf eine freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse emotional zu reagieren
- Frühmorgendliches Erwachen (zwei oder mehr Stunden vor der gewohnten Zeit)
- Morgentief
- Objektiver Befund einer psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit (festgestellt und berichtet von Personen der Umgebung des Kranken)
- Deutlicher Appetitverlust
- Gewichtsverlust, häufig mehr als 5 % des Körpergewichts im vergangenen Monat
- Deutlicher Libidoverlust

Ab vier dieser Symptome ist bei leichter oder mittelgradiger Episode ein somatisches Syndrom zu klassifizieren. Bei einer schweren depressiven Episode wird per se vom Vorliegen eines somatischen Syndroms (F32.01) ausgegangen. (DGPPN, 2015; World Health Organization, 2004)

In der aktuellen Ausgabe des "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-5) gelten für die unipolare Depression folgende Kriterien:

A. Fünf oder mehr der folgenden Symptome müssen für eine Zeit von zwei Wochen fast ausnahmslos vorhanden sein und eine Veränderung gegenüber einem Ausgangszustand anzeigen. Mindestens eines dieser Symptome muss 1) gedrückte Stimmung oder 2) Verlust von Interessen oder Freude sein.

1. Subjektive Beschreibung von gedrückter Stimmung (z.B. Traurigkeit, Gefühl der Leere, Hoffnungslosigkeit) die meiste Zeit des Tages oder durch Beobachtungen von anderen (z.B. die Person erscheint weinerlich). Bei Kindern oder Heranwachsenden auch gereizte Stimmung möglich.
2. Stark gemindert Interesse an fast allen alltäglichen Aktivitäten.
3. Signifikante Verminderung oder Zunahme des Gewichts (Veränderung um mehr als 5% innerhalb eines Monats)
4. Insomnie oder Hypersomnie
5. Psychomotorische Agitation oder Retardierung, vor allem bei Betrachtung durch andere Personen.
6. Fatigue oder Energielosigkeit.
7. Gefühle von Wertlosigkeit oder exzessiver und unangebrachter Schuld (Wahn möglich).
8. Konzentrations- oder Denkstörungen, Unschlüssigkeit.
9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken, Suizidabsichten oder konkrete Pläne, Suizid zu begehen.

B. Diese Symptome führen zu einer signifikanten sozialen, beruflichen oder anderweitig wichtigen Einschränkung der Funktionsfähigkeit.

C. Substanzeffekte (Drogen, Medikamente) oder andere medizinische Zustände sind ausgeschlossen.

D. Erkrankungen aus dem schizophreniformen oder psychotischen Spektrum sind ausgeschlossen.

E. Es kam zu keiner manischen oder hypomanen Episode, es sei denn diese sei durch Medikamenten-/Substanzgebrauch verursacht. (American Psychiatric Association, 2013) \

5.6.2.6 Therapie

| Die Therapie von Depressionen ist komplex, hängt von der Krankheitsphase ab und setzt sich aus den Komponenten Pharmakotherapie, Psychotherapie und anderen supportiven Komponenten wie regelmäßiger Bewegung und Schlafhygiene (Malhi et al., 2018) zusammen. Bei schweren Verläufen, vor allem in Kombination mit akuter Suizidalität oder psychotischen Symptomen, ist oftmals eine stationäre Behandlung erforderlich. (DGPPN, 2015) Das primäre Therapieziel, das Erreichen und Erhalten einer Remission, kann normalerweise durch eine Kombination aus Pharmakotherapie und Psychotherapie erreicht werden. (Gartlehner et al., 2017; Gelenberg AJ, 2010; Malhi et al., 2018; National Institute for Health and Care Excellence, 2009). In leichteren Fällen kann Psychotherapie ausreichend sein und sollte entsprechend primär angeboten werden (Malhi et al., 2018).

Als Pharmakotherapeutika für die Behandlung von depressiven Episoden stehen verschiedene Medikamente zur Auswahl. Entsprechend der im Abschnitt Ätiologie und Pathogenese erwähnten Hypothesen greifen Antidepressiva vor allem in den Stoffwechsel von Monoaminen ein, die als neuronale Transmitter fungieren. Psychotherapeutische Maßnahmen schließen vor allem kognitive Verhaltenstherapien und analytische Therapieverfahren ein. Diese sollen entsprechend der vermuteten Ätiologie von Depressionen Auslösefaktoren erkennen, destruktive Denkmodelle und Ansichten umstrukturieren und dem Patienten Problemlösemethoden aufzeigen. (DGPPN, 2015) \

5.7 Neuronale Untersuchungen von Anhedonie

5.7.1 fMRT zur Detektion spezifischer neuronaler Signalaktivität

5.7.1.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

5.7.1.1.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

| Elektrizität und Magnetismus hängen eng zusammen. In einem angelegten elektrischen Feld werden geladene Teilchen - je nach Feldrichtung - parallel oder antiparallel abgelenkt.

Durch Bewegung eines geladenen Teilchens selbst und unter Einbezug verschiedener Faktoren wie Ladungsgröße, Geschwindigkeit und Richtung der Bewegung kann ein Magnetfeld konstruiert werden. (Meschede, 2015)

Wasserstoff besteht aus einem Kern, der ein Proton (positiv geladen) beinhaltet. In der Hülle um diesen Kern befindet sich ein Elektron (negativ geladen). Die Ladung des Wasserstoffatoms insgesamt ist also elektrisch neutral. Wie alle Elementarteilchen besitzt das Proton einen „Spin“ und dreht sich folglich um seine eigene Achse. Für die Technik der Kernspintomographie sind zwei daraus folgende Eigenschaften des Wasserstoffatoms von essenzieller Bedeutung. Durch die eigene, dem „Spin“ folgende rotierende Masse besitzt es einen Drehimpuls und ist dadurch bestrebt, die räumliche Lage der eigenen Rotationsachse beizubehalten. Zusätzlich ist das Proton durch diese Bewegung und die eigene elektrische Ladung mit einem magnetischen Moment ausgestattet. Magnetfelder und elektromagnetische Wellen können das Proton somit beeinflussen. Durch Anlegung eines Magnetfeldes kann bei der Magnetresonanztomographie eine Veränderung der Rotationsachse der Wasserstoffprotonen ausgelöst werden. Dies erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, die von der einfallenden Energie des Magnetfeldes abhängig ist und Larmor-Frequenz genannt wird. Durch diese Präzessionsbewegung und im letztlich neuen, gemeinsamen Rotationszustand aller Spins entsteht eine Längsmagnetisierung, die durch ein hochfrequentes Signal genau der Larmor-Frequenz entsprechend gesteuert werden kann. Durch Umlenkung der Längsmagnetisierung durch das Hochfrequenz-Signal aus der Z- in die XY-Ebene (transversale Magnetisierung) und das daraus resultierende Kreisen eines magnetischen Summenvektors entsteht dann in registrierenden Geräten das MR-Signal. (Weishaupt et al., 2014)

Der stabile Ausgangszustand wird wieder durch eine Relaxation der Spins erreicht. Diese kann einerseits aus der XY-Ebene in Richtung der Z-Achse erfolgen. Dies wird als longitudinale Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet, da sie mit Abgabe von Energie an die

Umgebung (das „Gitter“) verbunden ist. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs bezeichnet man als T1. (Weishaupt et al., 2014)

Die transversale Relaxation ist von der longitudinalen Relaxation unabhängig. Durch Spin-Spin-Wechselwirkungen in der XY-Ebene kommt es zu einer Aufhebung der magnetischen Summenvektoren untereinander und somit zum Verlust des MR-Signals. Dieses als Dephasierung bezeichnete Verhalten der Spins beginnt mit der nicht mehr synchron ablaufenden Rotation der Spins, führt aber nicht zu einer Energieabgabe in die Umgebung. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs bezeichnet man als T2. Magnetfeld-Inhomogenitäten beeinflussen diese Dephasierung zusätzlich und führen zum Zerfall des MR-Signals mit der Zeitkonstante T2*. (Weishaupt et al., 2014) \

5.7.1.1.2 Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

| Die bildliche Darstellung nach der Erzeugung eines MR-Signals hängt nun stark von einer Kontrasterzeugung und spezifischen Eigenschaften der unterschiedlichen Gewebe ab.

Wichtig sind die Komponenten Protonendichte, T1-Zeit und T2-Zeit. Je mehr Protonen im Gewebe angeregt werden können, desto stärker ist das resultierende Signal. Die T1-Zeit beschreibt die Zeitspanne nach einer Anregung, die die Spins zur Relaxation benötigen, bevor eine erneute Anregung möglich ist. Indirekt beeinflusst dies die Signalintensität. Die T2-Zeit gibt an, wie lange das Abklingen des MR-Signals durch Spin-Spin-Wechselwirkungen in Anspruch nimmt. (Weishaupt et al., 2014)

T1- und T2-Zeit können entsprechend moduliert und gewichtet werden, sodass durch Betonung und Veränderung dieser drei Parameter in unterschiedlichen Messequenzen Bilder mit distinktem Gewebe-zu-Gewebe-Kontrast erzeugt werden können. (Weishaupt et al., 2014)

Eine Schicht wird mehrere Male nacheinander angeregt und gemessen. Die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen bezeichnet man als Repetitionszeit. Bei T1-gewichteten Bildern ist die Repetitionszeit eine bedeutende Einflussgröße. Wählt man diese kurz, kommt es durch die unterschiedlich langen Relaxationszeiten der Gewebe zu verschiedenen Signalintensitäten bei einer erneuten Anregung. Bei einer langen Repetitionszeit haben alle Gewebe weitestgehend Zeit für die Relaxation und der Einfluss der T1-Zeit auf die Kontrasterzeugung ist gering. (Weishaupt et al., 2014)

Bei T2-gewichteten Bildern ist die Echozeit wichtig. Als Echozeit bezeichnet man den zeitlichen Abstand zwischen Anregung und Messung des Signals. In dieser Zeit findet die Dephasierung der Spins statt. Gewebe mit kurzer T2 Zeit verlieren schnell das MR-Signal, entsprechend umgekehrt gilt dies für Gewebe mit langer T2-Zeit. Wählt man die Echozeit entsprechend dieser Eigenschaften der Gewebe, erhält man ebenfalls spezifische Kontraste. (Weishaupt et al., 2014) \

6 Literaturverzeichnis

- Akam, T., Rodrigues-Vaz, I., Marcelo, I., Zhang, X., Pereira, M., Oliveira, R. F., Dayan, P., & Costa, R. M. (2021). The Anterior Cingulate Cortex Predicts Future States to Mediate Model-Based Action Selection. *Neuron*, 109(1), 149-163.e147. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.10.013>
- Alsayednasser, B., Widnall, E., O'Mahen, H., Wright, K., Warren, F., Ladwa, A., Khazanov, G. K., Byford, S., Kuyken, W., Watkins, E., Ekers, D., Reed, N., Fletcher, E., McMillan, D., Farrand, P., Richards, D., & Dunn, B. D. (2022). How well do Cognitive Behavioural Therapy and Behavioural Activation for depression repair anhedonia? A secondary analysis of the COBRA randomized controlled trial. *Behav Res Ther*, 159, 104185. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2022.104185>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition. ed.). American Psychiatric Association.
- An, J., Li, L., Wang, L., Su, Y. A., Wang, Y., Li, K., Zeng, Y., Kong, Q., Yan, C., & Si, T. (2019). Striatal Functional Connectivity Alterations After Two-Week Antidepressant Treatment Associated to Enduring Clinical Improvement in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*, 10, 884. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00884>
- Andreasen, N. C., & Flaum, M. (1991). Schizophrenia: The Characteristic Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 17(1), 27-49. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.1.27>
- Anisman, H., Zaharia, M. D., Meaney, M. J., & Merali, Z. (1998). Do early-life events permanently alter behavioral and hormonal responses to stressors? *Int J Dev Neurosci*, 16(3-4), 149-164. [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(98\)00025-2](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(98)00025-2)
- Balleine, B. W., Daw, N. D., & O'Doherty, J. P. (2009). Chapter 24 - Multiple Forms of Value Learning and the Function of Dopamine. In P. W. Glimcher, C. F. Camerer, E. Fehr, & R. A. Poldrack (Eds.), *Neuroeconomics* (pp. 367-387). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374176-9.00024-5>
- Barch, D. M., & Ceaser, A. (2012). Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*, 16(1), 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.015>
- Beck, A. (1967). *Depression: Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects*. University of Pennsylvania Press: Philadelphia, PA.
- Beck, A. T. (1979). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Penguin.
- Bell, M., Tsang, H. W., Greig, T. C., & Bryson, G. J. (2009). Neurocognition, social cognition, perceived social discomfort, and vocational outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35(4), 738-747. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm169>
- Berger M, v. C. D. (2004.). Affektive Störungen. In e. In: Berger M (Ed.), *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. Urban und Fischer;.
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 194-202. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.006>
- Blakemore, S. J., & Robbins, T. W. (2012). Decision-making in the adolescent brain. *Nat Neurosci*, 15(9), 1184-1191. <https://doi.org/10.1038/nn.3177>
- Blanchard, J. J., & Cohen, A. S. (2006). The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull*, 32(2), 238-245. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj013>
- Blanchard, J. J., Horan, W. P., & Brown, S. A. (2001). Diagnostic differences in social anhedonia: a longitudinal study of schizophrenia and major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*, 110(3), 363-371. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.110.3.363>
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien* (Vol. 12). Deuticke.
- Bordon, N., O'Rourke, S., & Hutton, P. (2017). The feasibility and clinical benefits of improving facial affect recognition impairments in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 188, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.014>
- Brandl, F., Knolle, F., Avram, M., Leucht, C., Yakushev, I., Priller, J., Leucht, S., Ziegler, S., Wunderlich, K., & Sorg, C. (2022). Negative symptoms, striatal dopamine, and model-free reward decision-making in schizophrenia. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awac268>
- Brekke, J., Kay, D. D., Lee, K. S., & Green, M. F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res*, 80(2-3), 213-225. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.008>
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J. P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E., Browne, M. O., Posada-Villa, J., . . . Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*, 9, 90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>

- Brown, A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*, 93(1), 23-58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003>
- Brown, A. S. (2012). Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol*, 72(10), 1272-1276. <https://doi.org/10.1002/dneu.22024>
- Burgdörfer, G., & Hautzinger, M. (1987). Physische und soziale anhedonie Die evaluation eines forschungsinstruments zur messung einer psychopathologischen basisstörung. *European archives of psychiatry and neurological sciences*, 236(4), 223-229. <https://doi.org/10.1007/BF00383852>
- Cannon, M., Kendell, R., Susser, E., & Jones, P. (2003). Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia. In (2003) *The epidemiology of schizophrenia* (pp. 74-99). Cambridge University Press.
- Cantor-Graae, E., & Pedersen, C. B. (2013). Full spectrum of psychiatric disorders related to foreign migration: a Danish population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 427-435. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.441>
- Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Dube, S. R., Edwards, V. J., & Anda, R. F. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord*, 82(2), 217-225. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.12.013>
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol*, 85(4), 374-382. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.85.4.374>
- Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 192(4238), 481-483. <https://doi.org/10.1126/science.3854>
- Culbreth, A., Westbrook, A., & Barch, D. (2016). Negative symptoms are associated with an increased subjective cost of cognitive effort. *J Abnorm Psychol*, 125(4), 528-536. <https://doi.org/10.1037/abn0000153>
- Culbreth, A. J., Westbrook, A., Daw, N. D., Botvinick, M., & Barch, D. M. (2016). Reduced model-based decision-making in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 125(6), 777-787. <https://doi.org/10.1037/abn0000164>
- Daw, N. D., Gershman, S. J., Seymour, B., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2011). Model-based influences on humans' choices and striatal prediction errors. *Neuron*, 69(6), 1204-1215. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.027>
- Daw, N. D., Niv, Y., & Dayan, P. (2005). Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nat Neurosci*, 8(12), 1704-1711. <https://doi.org/10.1038/nn1560>
- De Aquino, J. P., Londono, A., & Carvalho, A. F. (2018). An Update on the Epidemiology of Major Depressive Disorder Across Cultures. In Y.-K. Kim (Ed.), *Understanding Depression : Volume 1. Biomedical and Neurobiological Background* (pp. 309-315). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6580-4_25
- Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., & Heninger, G. R. (1990). Serotonin Function and the Mechanism of Antidepressant Action: Reversal of Antidepressant-Induced Remission by Rapid Depletion of Plasma Tryptophan. *Archives of General Psychiatry*, 47(5), 411-418. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810170011002>
- Der-Avakian, A., & Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*, 35(1), 68-77. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.005>
- Deserno, L., Huys, Q. J., Boehme, R., Buchert, R., Heinz, H. J., Grace, A. A., Dolan, R. J., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2015). Ventral striatal dopamine reflects behavioral and neural signatures of model-based control during sequential decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(5), 1595-1600. <https://doi.org/10.1073/pnas.1417219112>
- DGPPN, B., KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression,. (2015). *S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression – Langfassung* (2. Auflage. Version 5 ed.). <https://doi.org/DOI:10.6101/AZQ/000364>
- DGPPN e.V., H. f. d. L. S. (2019). *S3-Leitlinie Schizophrenie, Langfassung. Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019.* <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html>
- Dickinson, A., & Balleine, B. (2002). The Role of Learning in the Operation of Motivational Systems. In *Stevens' Handbook of Experimental Psychology*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/0471214426.pas0312>
- Dolan, R. J., & Dayan, P. (2013). Goals and habits in the brain. *Neuron*, 80(2), 312-325. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.007>
- Doya, K. (1999). What are the computations of the cerebellum, the basal ganglia and the cerebral cortex? *Neural Netw*, 12(7-8), 961-974. [https://doi.org/10.1016/s0893-6080\(99\)00046-5](https://doi.org/10.1016/s0893-6080(99)00046-5)
- Eckblad, M., Chapman, L., Chapman, J., & Mishlove, M. (1982). The revised social anhedonia scale. *Unpublished test*.

- Edwards, V. J., Holden, G. W., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2003). Relationship between multiple forms of childhood maltreatment and adult mental health in community respondents: results from the adverse childhood experiences study. *Am J Psychiatry*, *160*(8), 1453-1460. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1453>
- Egeland, M., Zunszain, P. A., & Pariante, C. M. (2015). Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat Rev Neurosci*, *16*(4), 189-200. <https://doi.org/10.1038/nrn3855>
- Evans, A., Collins, L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. (1993). *3D Statistical Neuroanatomical Models from 305 MRI Volumes* (Vol. 1813–1817). <https://doi.org/10.1109/NSSMIC.1993.373602>
- Everaert, J., Podina, I. R., & Koster, E. H. W. (2017). A comprehensive meta-analysis of interpretation biases in depression. *Clin Psychol Rev*, *58*, 33-48. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.09.005>
- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*, *35*(3), 528-548. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn187>
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*, *14*(4), 245-258. [https://doi.org/10.1016/s0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/s0749-3797(98)00017-8)
- Fellows L.K. (2016). Behavioral Neuroscience of Learning and Memory. Current Topics in Behavioral Neurosciences, . In M. S. e. In: Clark R.E. (Ed.), *The Neuroscience of Human Decision-Making Through the Lens of Learning and Memory* (Vol. vol 37.). Springer,. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/7854_2016_468
- Fouragnan, E., Retzler, C., & Philiastides, M. G. (2018). Separate neural representations of prediction error valence and surprise: Evidence from an fMRI meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, *39*(7), 2887-2906. <https://doi.org/10.1002/hbm.24047>
- Fox, P. T., & Raichle, M. E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *83*(4), 1140-1144. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.4.1140>
- Fromer, M., Pocklington, A. J., Kavanagh, D. H., Williams, H. J., Dwyer, S., Gormley, P., Georgieva, L., Rees, E., Palta, P., Ruderfer, D. M., Carrera, N., Humphreys, I., Johnson, J. S., Roussos, P., Barker, D. D., Banks, E., Milanova, V., Grant, S. G., Hannon, E., . . . O'Donovan, M. C. (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, *506*(7487), 179-184. <https://doi.org/10.1038/nature12929>
- Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., Rocchetti, M., Carpenter, W., Shergill, S., & McGuire, P. (2015). Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull*, *41*(4), 892-899. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu170>
- Gartlehner, G., Wagner, G., Matyas, N., Titscher, V., Greimel, J., Lux, L., Gaynes, B. N., Viswanathan, M., Patel, S., & Lohr, K. N. (2017). Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Open*, *7*(6), e014912. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014912>
- Gelenberg AJ, F. M., Markowitz JC, et al. . (2010). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder third edition. Washington: American Psychiatric Association.
- Gillan, C. M., Kosinski, M., Whelan, R., Phelps, E. A., & Daw, N. D. (2016). Characterizing a psychiatric symptom dimension related to deficits in goal-directed control. *Elife*, *5*. <https://doi.org/10.7554/eLife.11305>
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, *386*(9995), 743-800. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60692-4)
- Gold, J. M., Waltz, J. A., Matveeva, T. M., Kasanova, Z., Strauss, G. P., Herbener, E. S., Collins, A. G., & Frank, M. J. (2012). Negative symptoms and the failure to represent the expected reward value of actions: behavioral and computational modeling evidence. *Arch Gen Psychiatry*, *69*(2), 129-138. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1269>
- Gottesman, I, & Shields, J. (1967). A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *58*(1), 199-205. <https://doi.org/10.1073/pnas.58.1.199>
- Haarasilta, L., Marttunen, M., Kaprio, J., & Aro, H. (2001). The 12-month prevalence and characteristics of major depressive episode in a representative nationwide sample of adolescents and young adults. *Psychological Medicine*, *31*(7), 1169-1179. <https://doi.org/10.1017/S0033291701004573>
- Harlé, K. M., Guo, D., Zhang, S., Paulus, M. P., & Yu, A. J. (2017). Anhedonia and anxiety underlying depressive symptomatology have distinct effects on reward-based decision-making. *PLoS One*, *12*(10), e0186473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186473>

- Harvey, P. O., Pruessner, J., Czechowska, Y., & Lepage, M. (2007). Individual differences in trait anhedonia: a structural and functional magnetic resonance imaging study in non-clinical subjects. *Molecular psychiatry*, 12(8), 703-775. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002021>
- Heim, C., & Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol*, 233(1), 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.032>
- Horan, W. P., Kring, A. M., & Blanchard, J. J. (2006). Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull*, 32(2), 259-273. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj009>
- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*, 383(9929), 1677-1687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)
- Hull, C. L. (1943). *Principles of behavior: an introduction to behavior theory*. Appleton-Century.
- Husain, M., & Roiser, J. P. (2018). Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci*, 19(8), 470-484. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>
- Huys, Q. J. M., & Browning, M. (2022). A Computational View on the Nature of Reward and Value in Anhedonia. *Curr Top Behav Neurosci*, 58, 421-441. https://doi.org/10.1007/7854_2021_290
- Jauhar, S., McKenna, P. J., Radua, J., Fung, E., Salvador, R., & Laws, K. R. (2014). Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry*, 204(1), 20-29. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.116285>
- Joyce, E. M., & Roiser, J. P. (2007). Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 20(3), 268-272. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3280ba4975>
- Kahneman, D. (2003). A perspective on judgment and choice: mapping bounded rationality. *Am Psychol*, 58(9), 697-720. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.58.9.697>
- Kantrowitz, J. T., & Javitt, D. C. (2010). N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull*, 83(3-4), 108-121. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.04.006>
- Katsanis, J., Iacono, W. G., Beiser, M., & Lacey, L. (1992). Clinical correlates of anhedonia and perceptual aberration in first-episode patients with schizophrenia and affective disorder. *J Abnorm Psychol*, 101(1), 184-191. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.101.1.184>
- Keller, M. B., Klein, D. N., Hirschfeld, R. M., Kocsis, J. H., McCullough, J. P., Miller, I., First, M. B., Holzer, C. P., 3rd, Keitner, G. I., Marin, D. B., & et al. (1995). Results of the DSM-IV mood disorders field trial. *Am J Psychiatry*, 152(6), 843-849. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.843>
- Keren, H., O'Callaghan, G., Vidal-Ribas, P., Buzzell, G. A., Brotman, M. A., Leibenluft, E., Pan, P. M., Meffert, L., Kaiser, A., Wolke, S., Pine, D. S., & Stringaris, A. (2018). Reward Processing in Depression: A Conceptual and Meta-Analytic Review Across fMRI and EEG Studies. *Am J Psychiatry*, 175(11), 1111-1120. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101124>
- Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*, 74(1), 5-13. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00426-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00426-3)
- Khashan, A. S., Abel, K. M., McNamee, R., Pedersen, M. G., Webb, R. T., Baker, P. N., Kenny, L. C., & Mortensen, P. B. (2008). Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry*, 65(2), 146-152. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.20>
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., Pace, T. W., Mercer, K. B., Mayberg, H. S., Bradley, B., Nemeroff, C. B., Holsboer, F., Heim, C. M., Ressler, K. J., Rein, T., & Binder, E. B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*, 16(1), 33-41. <https://doi.org/10.1038/nn.3275>
- Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Nikolakopoulou, A., & Leucht, S. (2018). Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 268(7), 625-639. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3>
- Kring, A. M., & Barch, D. M. (2014). The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: neural substrates and behavioral outputs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24(5), 725-736. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.06.007>
- Kroemer, N. B., Lee, Y., Poeseh, S., Eppinger, B., Goschke, T., & Smolka, M. N. (2019). L-DOPA reduces model-free control of behavior by attenuating the transfer of value to action. *Neuroimage*, 186, 113-125. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.075>
- Kurtz, M. M., Gagen, E., Rocha, N. B., Machado, S., & Penn, D. L. (2016). Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: A critical review and effect-size analysis of controlled studies. *Clin Psychol Rev*, 43, 80-89. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.09.003>

- Kurtz, M. M., & Richardson, C. L. (2012). Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophr Bull*, 38(5), 1092-1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr036>
- Lambert, C., Da Silva, S., Ceniti, A. K., Rizvi, S. J., Foussias, G., & Kennedy, S. H. (2018). Anhedonia in depression and schizophrenia: A transdiagnostic challenge. *CNS Neurosci Ther*, 24(7), 615-623. <https://doi.org/10.1111/cns.12854>
- Leddy, M. A., Anderson, B. L., & Schulkin, J. (2013). Cognitive-behavioral therapy and decision science. *New Ideas in Psychology*, 31, 173-183. <https://doi.org/10.1016/j.newideapsych.2013.01.001>
- Lehrl, S., Triebig, G., & Fischer, B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*, 91(5), 335-345. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb07018.x>
- Leroy, A., Amad, A., D'Hondt, F., Pins, D., Jaafari, N., Thomas, P., & Jardri, R. (2020). Reward anticipation in schizophrenia: A coordinate-based meta-analysis. *Schizophr Res*, 218, 2-6. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.12.041>
- Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379(9831), 2063-2071. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60239-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60239-6)
- Levine, S., & Wiener, S. G. (1988). Psychoendocrine aspects of mother-infant relationships in nonhuman primates. *Psychoneuroendocrinology*, 13(1), 143-154. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0306-4530\(88\)90011-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0306-4530(88)90011-X)
- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., & Ongur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*, 41(2), 225-241. <https://doi.org/10.1017/s0033291710001042>
- Linden, D. E. (2012). The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry. *Neuron*, 73(1), 8-22. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.014>
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869-878. <https://doi.org/10.1038/nature06976>
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150-157. <https://doi.org/10.1038/35084005>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 10(6), 434-445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
- Maia, T. V. (2010). Two-factor theory, the actor-critic model, and conditioned avoidance. *Learn Behav*, 38(1), 50-67. <https://doi.org/10.3758/lb.38.1.50>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392(10161), 2299-2312. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Malhi, G. S., Outhred, T., Hamilton, A., Boyce, P. M., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Lyndon, B., Mulder, R., Murray, G., Porter, R. J., Singh, A. B., & Fritz, K. (2018). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Medical Journal of Australia*, 208(4), 175-180. <https://doi.org/https://doi.org/10.5694/mja17.00659>
- McCutcheon, R., Beck, K., Jauhar, S., & Howes, O. D. (2018). Defining the Locus of Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: A Meta-analysis and Test of the Mesolimbic Hypothesis. *Schizophr Bull*, 44(6), 1301-1311. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx180>
- McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 201-210. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 30, 67-76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzler, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164(12), 1791-1802. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07060906>
- Meschede, D. (2015). *Gerthsen Physik* (25 ed.). Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-662-45977-5>
- Miller, K. J., Botvinick, M. M., & Brody, C. D. (2017). Dorsal hippocampus contributes to model-based planning. *Nat Neurosci*, 20(9), 1269-1276. <https://doi.org/10.1038/nn.4613>
- Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012). From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 4-15. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370(9584), 319-328. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61162-3)

- Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D., William T. Carpenter, J., M.D., John M. Kane, M.D., Robert A. Lasser, M.D., Stephen R. Marder, M.D., and Daniel R. Weinberger, M.D. (2005). Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 441-449. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2009). *Depression in adults: the treatment and management of depression in adults* (N. g. [CG90], Ed.). NICE.
- Ng, T. H., Alloy, L. B., & Smith, D. V. (2019). Meta-analysis of reward processing in major depressive disorder reveals distinct abnormalities within the reward circuit. *Transl Psychiatry*, 9(1), 293. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0644-x>
- Nieto, I., Robles, E., & Vazquez, C. (2020). Self-reported cognitive biases in depression: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 82, 101934. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101934>
- O'Doherty, J. P., Hampton, A., & Kim, H. (2007). Model-based fMRI and its application to reward learning and decision making. *Ann N Y Acad Sci*, 1104, 35-53. <https://doi.org/10.1196/annals.1390.022>
- Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S., & Glynn, P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*, 14(1), 68-78. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140108>
- Orlovska, S., Pedersen, M. S., Benros, M. E., Mortensen, P. B., Agerbo, E., & Nordentoft, M. (2014). Head injury as risk factor for psychiatric disorders: a nationwide register-based follow-up study of 113,906 persons with head injury. *Am J Psychiatry*, 171(4), 463-469. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020190>
- Otto, A. R., Raio, C. M., Chiang, A., Phelps, E. A., & Daw, N. D. (2013). Working-memory capacity protects model-based learning from stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(52), 20941-20946. <https://doi.org/10.1073/pnas.1312011110>
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, 388(10039), 86-97. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01121-6)
- Pelizza, L., & Ferrari, A. (2009). Anhedonia in schizophrenia and major depression: state or trait? *Ann Gen Psychiatry*, 8, 22. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-8-22>
- Piper, M., Beneyto, M., Burne, T. H., Eyles, D. W., Lewis, D. A., & McGrath, J. J. (2012). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: convergent clues from epidemiology and neuropathology. *Psychiatr Clin North Am*, 35(3), 571-584. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.06.002>
- Pizzagalli, D. A. (2022). Toward a Better Understanding of the Mechanisms and Pathophysiology of Anhedonia: Are We Ready for Translation? *Am J Psychiatry*, 179(7), 458-469. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220423>
- Purcell, S. M., Moran, J. L., Fromer, M., Ruderfer, D., Solovieff, N., Roussos, P., O'Dushlaine, C., Chambert, K., Bergen, S. E., Kahler, A., Duncan, L., Stahl, E., Genovese, G., Fernandez, E., Collins, M. O., Komiyama, N. H., Choudhary, J. S., Magnusson, P. K., Banks, E., . . . Sklar, P. (2014). A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*, 506(7487), 185-190. <https://doi.org/10.1038/nature12975>
- Radenbach, C., Reiter, A. M., Engert, V., Sjoerds, Z., Villringer, A., Heinze, H. J., Deserno, L., & Schlagenhauf, F. (2015). The interaction of acute and chronic stress impairs model-based behavioral control. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 268-280. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.12.017>
- Radhakrishnan, R., Wilkinson, S. T., & D'Souza, D. C. (2014). Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry*, 5, 54. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00054>
- Radua, J., Schmidt, A., Borgwardt, S., Heinz, A., Schlagenhauf, F., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2015). Ventral Striatal Activation During Reward Processing in Psychosis: A Neurofunctional Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1243-1251. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2196>
- Redish, A. D., Jensen, S., & Johnson, A. (2008). A unified framework for addiction: Vulnerabilities in the decision process. *Behavioral and Brain Sciences*, 31(4), 415-437. <https://doi.org/10.1017/S0140525X0800472X>
- Ribot, T. (1896). *La psychologie des sentiments*. Félix Alcan: Paris.
- Rizvi, S. J., Pizzagalli, D. A., Sproule, B. A., & Kennedy, S. H. (2016). Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. *Neurosci Biobehav Rev*, 65, 21-35. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.004>
- Romer Thomsen, K., Whybrow, P. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Front Behav Neurosci*, 9, 49. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00049>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2(5), e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Schneider, F., & Fink, G. R. (2007). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (Vol. 1). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- Schultz, W. (1998). Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1-27. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1>
- Schultz, W. (2016). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in clinical neuroscience*, 18(1), 23-32. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz>
- Sebold, M., Deserno, L., Nebe, S., Schad, D. J., Garbusow, M., Hägele, C., Keller, J., Jünger, E., Kathmann, N., Smolka, M. N., Rapp, M. A., Schlagenhauf, F., Heinz, A., & Huys, Q. J. (2014). Model-based and model-free decisions in alcohol dependence. *Neuropsychobiology*, 70(2), 122-131. <https://doi.org/10.1159/000362840>
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., & Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261(5562), 717-719. <https://doi.org/10.1038/261717a0>
- Seligman, M. E. P. (1992). *Helplessness: On Depression, Development, and Death*. W. H. Freeman. <https://books.google.de/books?id=eG50QwAACAAJ>
- Shahar, N., Moran, R., Hauser, T. U., Kievit, R. A., McNamee, D., Moutoussis, M., Consortium, N., & Dolan, R. J. (2019). Credit assignment to state-independent task representations and its relationship with model-based decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116(32), 15871-15876. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821647116>
- Sharma, A., Wolf, D. H., Ciric, R., Kable, J. W., Moore, T. M., Vandekar, S. N., Katchmar, N., Daldal, A., Ruparel, K., Davatzikos, C., Elliott, M. A., Calkins, M. E., Shinohara, R. T., Bassett, D. S., & Satterthwaite, T. D. (2017). Common Dimensional Reward Deficits Across Mood and Psychotic Disorders: A Connectome-Wide Association Study. *The American journal of psychiatry*, 174(7), 657-666. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16070774>
- Sharp, M. E., Foerde, K., Daw, N. D., & Shohamy, D. (2016). Dopamine selectively remediates 'model-based' reward learning: a computational approach. *Brain*, 139(Pt 2), 355-364. <https://doi.org/10.1093/brain/awv347>
- Strauss, G. P. (2013). The emotion paradox of anhedonia in schizophrenia: or is it? *Schizophr Bull*, 39(2), 247-250. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs192>
- Sutton RS, B. A. (2018). *Reinforcement Learning: An Introduction* (2 edn. ed.). The MIT Press: Cambridge, MA.
- Thorndike, E. L. (1911). Experimental Studies. In *Animal Intelligence*. The Macmillan Company.
- Treadway, M. T., Bossaller, N. A., Shelton, R. C., & Zald, D. H. (2012). Effort-based decision-making in major depressive disorder: a translational model of motivational anhedonia. *J Abnorm Psychol*, 121(3), 553-558. <https://doi.org/10.1037/a0028813>
- Treadway, M. T., & Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(3), 537-555. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.006>
- Trotta, A., Kang, J., Stahl, D., & Yiend, J. (2021). Interpretation bias in paranoia: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychological Science*, 9, 3-23. <https://doi.org/10.1177/2167702620951552>
- Vita, A., Barlati, S., Ceraso, A., Nibbio, G., Ariu, C., Deste, G., & Wykes, T. (2021). Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*, 78(8), 848-858. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0620>
- Voon, V., Derbyshire, K., Rück, C., Irvine, M. A., Worbe, Y., Enander, J., Schreiber, L. R. N., Gillan, C., Fineberg, N. A., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., Harrison, N. A., Wood, J., Daw, N. D., Dayan, P., Grant, J. E., & Bullmore, E. T. (2015). Disorders of compulsivity: a common bias towards learning habits. *Molecular psychiatry*, 20(3), 345-352. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.44>
- Vos, T., Flaxman, A. D., & al., e. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2163-2196. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61729-2)
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2014). *Wie funktioniert MRI?* (7 ed.). Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3>
- World Health Organization. (2004). ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems. In (2nd ed.). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>
- Wunderlich, K., Smittenaar, P., & Dolan, R. J. (2012). Dopamine enhances model-based over model-free choice behavior. *Neuron*, 75(3), 418-424. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.042>
- Yaple, Z. A., Tolomeo, S., & Yu, R. (2021). Abnormal prediction error processing in schizophrenia and depression. *Hum Brain Mapp*, 42(11), 3547-3560. <https://doi.org/10.1002/hbm.25453>
- Zhang, B., Lin, P., Shi, H., Ongur, D., Auerbach, R. P., Wang, X., Yao, S., & Wang, X. (2016). Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis. *Brain Imaging Behav*, 10(3), 920-939. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9457-6>

7 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: STRUKTUR UND ZEITLICHER ABLAUF DER DURCHGÄNGE DER ZWEISTUFIGEN WAHLAUFGABE.	20
ABBILDUNG 2: GRUPPENUNTERSCHIEDE FÜR DIE CHAPMAN-ANHEDONIE-SKALA.	33
ABBILDUNG 3 A UND B: GRUPPENUNTERSCHIEDE FÜR SOZIALE UND PHYSISCHE ANHEDONIE.	34
ABBILDUNG 4 A UND B: KOGNITIVES LEVEL DER MECHANISMEN FÜR ANHEDONIE.	38
ABBILDUNG 5: BEZIEHUNG DER ERGEBNISSE DES KOGNITIVEN LEVELS MIT SOZIALER UND PHYSISCHER ANHEDONIE.	40
ABBILDUNG 6 A-D: NEURONALES LEVEL DER MECHANISMEN FÜR ANHEDONIE.	42
ABBILDUNG 7: BOLD-SIGNALE FÜR MODELL-FREIE BELOHNUNGSERWARTUNGSFEHLER.	43
ABBILDUNG 8: BOLD-SIGNALE FÜR MODELL-BASIERTE (MODELL-FREIE MINUS MODELL-BASIERTE) BELOHNUNGSERWARTUNGSFEHLER.	43
ABBILDUNG 9: BOLD-SIGNALE FÜR MODELL-BASIERTE (MODELL-FREIE MINUS MODELL-BASIERTE) BELOHNUNGSERWARTUNGSFEHLER.	45

8 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE CHARAKTERISTIKA.	30
TABELLE 2 A UND B: PSYCHIATRISCHE MEDIKATION DER PATIENTEN.	31

9 Danksagung

Ich möchte mich für die Inspiration und jederzeit wohlwollende Förderung meiner Dissertation bei Herrn Prof. Dr. med. Claus Zimmer, Leiter der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, vielmals bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dipl. math. Christian Sorg, der das Thema dieser wissenschaftlichen Arbeit vorgeschlagen hat, mich als Betreuer dieser Dissertation stets tatkräftig unterstützte und mir wertvolle Sichtweisen im Hinblick auf Struktur und Methodik aufzeigte. Außerdem danke ich herzlich Herrn Dr. Felix Brandl, der mich in die Methodik der Datenauswertung einarbeitete und mir bei allen Fragen jederzeit zur Seite stand.

Meinen Schwestern, Freundinnen und Freunden gilt spezieller Dank für ihre offenen Ohren und ihren Beitrag zum Aufrechterhalten meiner Motivation.

Zuletzt gilt der Dank meinen Eltern, die mich immer unterstützt und mir somit die Realisierung dieser Arbeit ermöglicht haben.