

DISSERTATION

Einfluss dopaminergischer Neurotransmission und Stress auf
Lernfunktionen und ihre Relevanz für Psychosen

Impact of dopaminergic neurotransmission and stress on
functions of learning and their relevance for psychosis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor of Philosophy (PhD)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Lara Wieland

Erstbetreuung: Prof. Dr. Florian Schlagenhaut

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	3
1.1 Theoretischer Hintergrund	3
1.1.1 Messung dopaminerger Neurotransmission	4
1.1.2 Lernfunktionen und Psychose	5
1.1.3 Lernfunktionen unter Stress	7
1.2 Zielstellung	8
2 Methodik	10
2.1 Studiendesign	10
2.1.1. Studie 1	10
2.1.2. Studie 2	10
2.1.3. Studie 3	10
2.2 Versuchsp Paradigmen	11
2.2.1. Versuchsp Paradigma in Studie 2	11
2.2.2. Versuchsp Paradigma in Studie 3	12
2.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie	13
2.4 Statistische Datenanalysen	14
2.4.1. Datenanalyse in Studie 1	14
2.4.2. Datenanalyse in Studie 2	14
2.4.3. Datenanalyse in Studie 3	15
3. Ergebnisse	17
3.1. Ergebnisse von Studie 1	17
3.2. Ergebnisse von Studie 2	18

3.3. Ergebnisse von Studie 3.....	19
4. Diskussion	21
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	21
4.1.1. Messung dopaminerger Neurotransmission	21
4.1.2. Lernfunktionen und Psychose	22
4.1.3. Lernfunktionen unter Stress.....	23
4.2 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung.....	24
5. Schlussfolgerungen.....	26
Literaturverzeichnis.....	27
Eidesstattliche Versicherung	36
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	37
Druckexemplar der Studie 1	38
Druckexemplar der Studie 2.....	45
Druckexemplar der Studie 3.....	57
Lebenslauf.....	73
Komplette Publikationsliste.....	74
Danksagung.....	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Regressionskoeffizienten	18
Tabelle 2: Subjektive und physiologische Stressreaktion	19

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuromelanin	5
Abbildung 2: Studiendesign	11
Abbildung 3: Ablauf des Change-Point-Paradigmas	12
Abbildung 4: Ablauf des Reversal-Learning-Paradigmas	13
Abbildung 5: Forest Plot der Gruppenunterschiede	17
Abbildung 6: Neuronale Aktivierung	20
Abbildung 7: Neuronale Aktivierung bei separater Modellierung von Gewinnen und Verlusten	20

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
CPP	Change Point Probability
EPI	Echo Planar Imaging
FWE	Family Wise Error Correction
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie/Functional Magnetic Resonance Imaging
HR	Hazard Rate
MRT	Magenetresonanztomographie
OR	Odd's Ratio
PCC	Posteriorer zingulärer Kortex/Posterior Cingulate Cortex
PET	Positronenemissionstomographie
PXP	Protected Exceedance Probability
qMRI	quantitative Magnetresonanztomographie/Quantitative Magnetic Resonance Imaging
RDoC	Research Domain Criteria
ROI	Regions of Interest
RU	Relative Uncertainty
SN	Substantia Nigra
SPECT	Einzelphotonenemissionscomputertomographie/Single Photon Emission Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
TSST	Trier Social Stress Test
VMPFC	Ventromedialer präfrontaler Kortex/Ventromedial Prefrontal Cortex
WEIRD	White Educated Industrialized Rich Democratic

Zusammenfassung

Dopaminerge Neurotransmission ist maßgeblich für menschliches Belohnungslernen und steht im Zusammenhang mit psychotischen Erkrankungen. Traditionell wird dopaminerge Neurotransmission *in vivo* mit molekularer Bildgebung untersucht, die invasiv, teuer und zeitaufwändig ist und damit in Patientengruppen selten Anwendung findet. Neue Methoden wie die quantitative Bildgebung von Neuromelanin (qMRI) könnten hier Abhilfe schaffen. Bisher durchgeführte Originalstudien zu qMRI mit kleinen Stichprobengrößen bedürfen aber noch einer statistischen Aggregation. Daher wurde eine Metaanalyse durchgeführt, in der sich eine eindeutige Erhöhung von Neuromelanin in Patientenstichproben mit psychotischen Symptomen zeigt. Wie genau sich Belohnungslernen unter psychotischen Symptomen verändert, ist noch unklar und in chronisch erkrankten Stichproben durch Faktoren wie antipsychotische Medikation oder Krankheitsdauer konfundiert. Aus diesen Gründen sind Onlinestudien in subklinischen Stichproben gut geeignet, ein mechanistisches Verständnis von Belohnungslerndefiziten zu erlangen. In der durchgeführten Onlinestudie zeigten sich spezifische Lerndefizite im Zusammenhang mit subklinischen psychotischen Symptomen vor allem in verlangsamtem Lernen und veränderter Gewichtung der Vorhersagefehler. Akuter Stress ist häufig in der Entstehung psychotischer Erkrankungen relevant und kann ebenfalls Auswirkungen auf Lernfunktionen haben. Daher wurden in der hier vorliegenden Studie neuronale Korrelate des Belohnungslernen bei gesunden männlichen Probanden nach einer standardisierten Stressinduktion untersucht. Während sich Stress nur leicht auf die Lernfunktionen auswirkte, waren insbesondere dopaminerge Gehirnareale wie das Striatum unter Stress stärker aktiviert, wenn es um Belohnungslernen von Gewinnen ging. Die aufgeführten Studien tragen zu einem verbesserten Verständnis von dopaminergem Neurotransmission, Lernfunktionen und Stress bei und sind daher sowohl für die Diagnostik als auch Prognose und Behandlung psychotischer Erkrankungen relevant.

Abstract

Dopaminergic neurotransmission is crucial for human reward learning and related to psychiatric disorders. Traditionally, dopaminergic neurotransmission has been investigated in vivo using molecular imaging, which is highly invasive, time-consuming and expensive and therefore rarely used in patient samples. New methods, such as quantitative magnetic imaging of neuromelanin (qMRI) may be a solution to this problem. Several studies on qMRI with small samples have not been aggregated statistically so far. Therefore, we conducted a meta-analysis, which clearly shows an increase of neuromelanin in patient samples with psychotic symptoms. It is unclear how exactly reward learning is altered in relation to psychotic symptoms and chronically ill patient samples may be confounded by factors such as antipsychotic medication and long illness duration. For this reason, online studies in subclinical samples are well-suited to attain a mechanistic understanding of reward learning deficits. In our online study subclinical symptoms were related to slower learning and an aberrant weighing of reward prediction errors. Another crucial factor to the aetiology of psychosis is acute stress, which also affects reward learning. Based on these findings we investigated the neural correlates of reward learning after a standardized stress induction. While stress only subtly affected behavioral learning, dopaminergic brain areas such as the striatum were particularly affected in learning from wins. The studies described above improve our understanding of dopaminergic neurotransmission, reward learning and stress and are therefore relevant for the diagnosis, prognosis and treatment of psychotic illness.

1 Einleitung

1.1 Theoretischer Hintergrund

Dopamin hat maßgeblichen Einfluss auf grundlegende kognitive Funktionen, wie beispielsweise Belohnungslernen, Motivation und Gedächtnisleistungen (Cools & D'Esposito, 2011; Schultz, 2016). Dopaminerge Veränderungen liegen auch verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen zugrunde. Anfangs nur auf die Schizophrenie bezogen postuliert die Dopaminhypothese eine Veränderung der dopaminergen Neurotransmission als ursächlich für psychotische Symptome (Howes et al., 2012; Howes & Kapur, 2009). Schizophrenie wird als Syndrom verstanden, das sowohl psychotische Positivsymptomatik (z.B. Halluzinationen, Wahnvorstellungen), Negativsymptomatik (z.B. Anhedonie, Amotivation) als auch kognitive Veränderungen umfasst. Im Hinblick auf ätiologische Faktoren ergibt sich ein multifaktorielles Bild: Sowohl psychosoziale Stressoren, wie Urbanität, Migrationserfahrungen oder traumatische Erfahrungen im Kindesalter, als auch immunologische Erkrankungen oder psychoaktive Substanzen wie Cannabis erhöhen das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie (Howes, McCutcheon, Owen, & Murray, 2017). Vermutlich wirken die genannten Umweltfaktoren sich im Zusammenspiel mit einer erhöhten genetischen Vulnerabilität aus und bewirken im neuroentwicklungsgeschichtlichen Verlauf dopaminerge Veränderungen auf neuronaler Ebene (Thompson, Pogue-Geile, & Grace, 2004).

Jedoch liegen dopaminerge Veränderungen nicht nur bei an Schizophrenie erkrankten Personen, sondern auch in geringerer Ausprägung bei Familienmitgliedern ersten Grades oder in einer gesunden Population mit subsyndromaler psychotischer Symptomatik vor (Howes & Kapur, 2009). Auch im Rahmen anderer psychiatrischer Erkrankungen (z.B. Bipolare Störung oder Schizoaffektive Störung) treten psychotische Symptome und dopaminerge Veränderungen auf. Beispielsweise liegt eine erhöhte Dopaminsynthesekapazität sowohl bei Patient*innen mit einer Psychose im Rahmen einer Schizophrenie als auch im Rahmen einer Bipolaren Störung vor (Jauhar et al., 2017). Daher wird zunehmend von einem transdiagnostischen dimensional Phänotyp der Psychose ausgegangen (van Os & Reininghaus, 2016). Dieser Ansatz lässt sich vereinen mit den 2009 begründeten *Research Domain Criteria* (RDoC), in denen psychiatrische Erkrankungen abseits bestehender Diagnosekriterien auf grundlegenden

Dimensionen (z.B. kognitiv, motivational, sozial) verortet werden. Ein Ziel ist, transdiagnostisch vorhandenen Symptomen neuronale Korrelate zuzuordnen, wie beispielsweise Dopaminfunktion im Fall von Psychose (Insel et al., 2010; van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul, & Krabbendam, 2009). Da bei traditionellen Fall-Kontroll-Studien außerdem antipsychotische Medikation und kognitive Defizite (Fioravanti, Bianchi, & Cinti, 2012) konfundierend wirken können, fokussieren sich neuere Studien oft auch auf (noch) nicht erkrankte Menschen mit subsyndromaler psychotischer Symptomatik.

Ein verbessertes Verständnis neurobiologischer dopaminerger Veränderungen im Hinblick auf psychotisches Erleben kann sowohl die Diagnostik und Entwicklung möglicher Biomarker als auch die psychopharmakologische Behandlung psychotischer Symptome unterstützen.

1.1.1 Messung dopaminerger Neurotransmission

Während die anfängliche Forschung sich indirekter Evidenz bediente, wie beispielsweise die Wirksamkeit antidopaminerger Medikation bei Psychosen oder auch *postmortem* Untersuchungen des Gehirns und Tierstudien, können mithilfe von (molekularer) Bildgebung auch Studien *in vivo* durchgeführt werden. Neben der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) mit der BOLD-Response als indirektem Maß für neuronale Aktivität in dopaminergen Gehirnarealen, bieten die Positronenemissionstomographie (PET) oder die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) Proxymaße für dopaminerge Gehirnfunktionen. In metaanalytischen Studien ließen sich damit dopaminerge Veränderungen im Zusammenhang mit psychotischen Symptomen bestätigen (Brugger et al., 2020; Howes et al., 2012). Allerdings sind diese Methoden zeit- und kostenaufwändig und aufgrund der verwendeten Radiopharmaka invasiv. Daher ist das neuromelanin-sensitive qMRI (quantitative Magnetresonanztomographie) ein vielversprechender neuer Ansatz für die Bildgebung (Bradberry, 2020). Neuromelanin ist ein Abbauprodukt von Dopamin, das vor allem in der Substantia Nigra vorliegt und sowohl mit dopaminergen als auch psychotischer Symptomatik im Zusammenhang steht (Cassidy et al., 2019). Aufgrund seiner paramagnetischen Eigenschaften in Verbindung mit Eisen weist Neuromelanin eine spezifische MR-Signatur auf (Sasaki et al., 2006; Zecca et al., 2002). In mehreren Übersichtsarbeiten zeigt sich anhand einer begrenzten Anzahl von Originalstudien eine Erhöhung von Neuromelanin im Zusammenhang mit

Psychose und Schizophrenie (siehe Abbildung 1 und Schulz, Zimmermann, Sorg, Menegaux, & Brandl, 2022; Ueno et al., 2022; Wieland, Fromm, Hetzer, Schlagenhaut, & Kaminski, 2021).

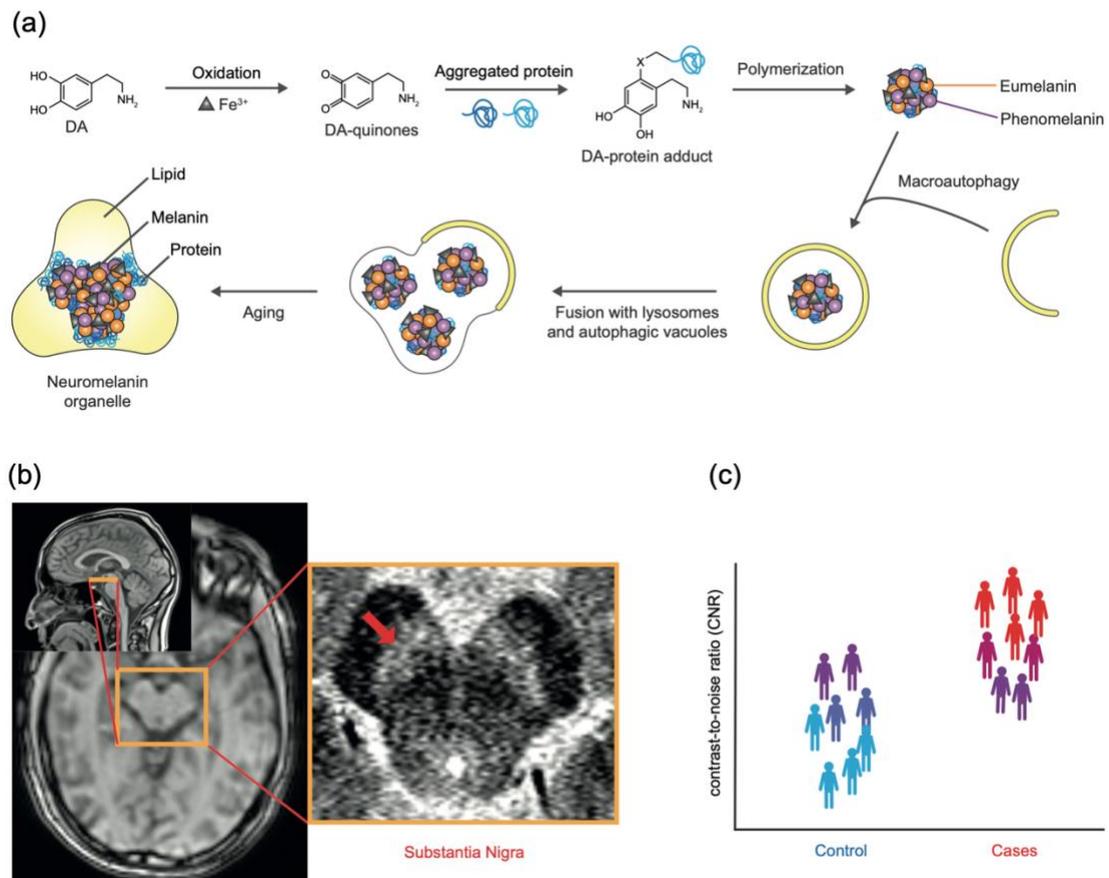


Abbildung 1: Neuromelanin, (a) Biosynthese, (b) Verortung im Gehirn, (c) Hypothetischer Biomarker (aus Wieland et al., 2021).

1.1.2 Lernfunktionen und Psychose

Die dopaminerge Enkodierung von Lernsignalen wurde zunächst bei Primaten entdeckt und im Rahmen der komputationalen Modellierung als sogenannter Vorhersagefehler (*Prediction Error; PE*) mathematisch formalisiert (Schultz, Dayan, & Montague, 1997). Als Unterschied zwischen erwarteter und erhaltener Belohnung wurde der Vorhersagefehler später auch als kausal relevant für den menschlichen Lernprozess identifiziert (Steinberg et al., 2013). Während Vorhersagefehler bei gesunder Gehirnfunktion adaptive Erwartungsanpassung auslösen, könnte in der Psychose chaotisches dopaminerges Feuern zu unpassenden oder falsch gewichteten Vorhersagefehlern führen (Heinz & Schlagenhaut, 2010; Howes & Kapur, 2009). Infolgedessen würde andernfalls neutralen

Reizen eine erhöhte Bedeutung beigemessen und psychotische Symptome entstehen. Gestützt wird diese *Hypothese der aberranten Salienz* durch den Befund, dass Personen mit psychotischer Symptomatik im Rahmen einer Schizophrenie erhöhte Aktivität in Gehirnarealen mit starker dopaminerger Neurotransmission aufweisen (Maia & Frank, 2017). Verändertes Belohnungslernen und eine veränderte Aktivierung im ventralen Striatum lagen beispielsweise auch bei Antipsychotika-naiven Personen mit Schizophrenie vor (Murray et al., 2008; Schlagenhauf et al., 2014).

Die Erwartungsanpassung durch Vorhersagefehler findet nicht isoliert, sondern im Kontext der Volatilität der Umwelt statt. Eine instabile Umwelt erfordert eine starke Gewichtung von Vorhersagefehlern und daraus folgende Erwartungsanpassung, während bei stabiler Umwelt das Gegenteil der Fall ist. Dieses sogenannte Flexibilität-Stabilitäts-Dilemma wird auch durch dopaminerge Signale in verbundenen Gehirnregionen geregelt: Während striatale Regionen mit flexibler Erwartungsanpassung in Verbindung gebracht wurden, erhalten präfrontale Gehirnareale stabile Repräsentationen der Umwelt aufrecht (Cools & D'Esposito, 2011). Mögliche der Psychose zugrundeliegende Beeinträchtigungen in der Erwartungsanpassung an volatile Umwelten kann in unterschiedlichen Lernparadigmen und Modellierungsansätzen abgebildet werden (für eine Übersicht siehe Katthagen, Fromm, Wieland, & Schlagenhauf, 2022). Beispielsweise wählen Proband*innen in *Reversal Learning-Paradigmen* (z.B. Reiter et al., 2016; Schlagenhauf et al., 2014) zwischen zwei Stimuli mit antikorrelierten Belohnungskontingenzen aus, deren Belohnungskontingenzen sich bei einem *Reversal* umkehren. Immer dann ist eine flexible Erwartungsanpassung erforderlich, um eine Anpassung zu gewährleisten. Zugleich erfordern stabile Phasen ohne *Reversal*, dass auch bei Unsicherheit die Erwartung stabil gehalten und nicht angepasst wird. Die neuronalen Korrelate dieser Erwartungsanpassung an einen neuen Umweltzustand finden sich zuverlässig in frontostriatalen Regelkreisen (Izquierdo, Brigman, Radke, Rudebeck, & Holmes, 2017). Möglicherweise überschätzen Personen in einer Psychose die Volatilität der Umwelt und reagieren mit beschleunigter Erwartungsanpassung (Stephan, Diaconescu, & Iglesias, 2016). Jedoch sind pathologische Lernmechanismen und ihr Zusammenhang mit psychotischen Symptomen noch nicht umfassend verstanden und müssen auch mit Ergebnissen zur verlangsamten Erwartungsanpassung (Reddy, Waltz, Green, Wynn, & Horan, 2016) vereint werden. Eine Erklärung könnte sein, dass beide Mechanismen in unterschiedlichen Stadien der Psychose wirken (Diaconescu, Hauke, & Borgwardt, 2019; Katthagen et al., 2022).

Auch die sogenannte *Change Point Detection Theory* (Kaplan et al., 2016; Nassar, Waltz, Albrecht, Gold, & Frank, 2021; Stephan et al., 2016) basiert auf der Annahme, dass Erwartungsanpassung an einen veränderten Umweltzustand Lernen ermöglicht. Hier entsprechen sogenannte *Change Points* den *Reversals*, insofern, dass ein neuer Umweltzustand eintritt. Im Gegensatz zum *Reversal Learning* findet die Erwartungsanpassung nicht nur über die Auswahl diskreter Stimuli, sondern auf einer kontinuierlichen Antwortskala statt. In den *Change Point*-Paradigmen (Kaplan et al., 2016; Nassar, Wilson, Heasley, & Gold, 2010) werden Stimuli aus einer Gaußschen Verteilung mit wechselnden Mittelwerten präsentiert und Proband*innen müssen entscheiden, ob ein grundlegend neuer Umweltzustand (nach einem *Change Point*) vorliegt oder nur Zufallsrauschen. Patient*innen mit Schizophrenie wiesen hier im Vergleich mit gesunden Proband*innen entweder zu wenig oder zu viel Erwartungsanpassung auf (Nassar et al., 2021). Allerdings bleibt unklar, ob die kognitiven Anforderungen des Lernparadigmas ausschlaggebend für diese Unterschiede waren, ob Lerndefizite erst im chronischen Verlauf der Erkrankung entstanden sind und ob sie spezifisch für die Diagnose einer Schizophrenie oder transdiagnostisch vorhanden sind. Zum einen werden weitere Longitudinalstudien zu verschiedenen Stadien der schizophrenen Erkrankung oder anderen psychiatrischen Stichproben benötigt. Zum anderen ermöglichen Onlinestudien unkompliziert und vergleichsweise kostengünstig die Anwendung kognitiv anspruchsvoller Paradigmen in großer subklinischer Stichproben um transdiagnostisch Lerndefizite zu untersuchen (Seow & Gillan, 2020). Die Untersuchung von Lerndefiziten im Zusammenhang mit (subklinisch) psychotischen Symptomen können sowohl zu einem verbesserten mechanistischen Verständnis von Psychose als auch zu einer personalisierten Psychotherapie auf der Basis spezifischer Defizite führen.

1.1.3 Lernfunktionen unter Stress

Sowohl chronischer als auch akuter Stress aktivieren das dopaminerge System (Pruessner, Champagne, Meaney, & Dagher, 2004) und sind entscheidende Faktoren in der Ätiologie psychotischer Erkrankungen (Holtzman et al., 2013). Tierstudien weisen daraufhin, dass *Reversal Learning* sich durch akuten und chronischen Stress psychopathologisch verändert (Hurtubise & Howland, 2017; Lamontagne, Wash, Irwin, Zucconi, & Olmstead, 2022). In Bezug auf menschliche Lerndefizite wirkt sich Stress heterogen auf verschiedene Konzepte wie Risikobereitschaft (Starcke & Brand, 2016) oder kognitive Flexibilität (Shields, Sazma, & Yonelinas, 2016) aus. Vermutlich ist diese

Heterogenität auch in der Operationalisierung unterschiedlicher Lernfunktionen und verschiedener Arten der Stressinduktion begründet. In bisherigen Studien werden außerdem häufig aggregierte Maße genutzt, die nicht dieselbe dynamische Abbildung wie komputationale Modellierung ermöglichen. Um einen besseren Einblick in dynamische Lernprozesse zu erhalten ist der Einfluss von Stress auf *Reversal Learning* bei gesunden Menschen von Interesse. Da in verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen Defizite im *Reversal Learning* vorliegen (Bernardoni et al., 2017; Reiter et al., 2016; Reiter, Heinze, Schlagenhaut, & Deserno, 2017) ist das Verständnis von stressinduzierten Lernveränderungen bei gesunden Menschen auch relevant für neuropsychiatrische Erkrankungen, wie unter anderem Psychose.

1.2 Zielstellung

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, die Relevanz dopaminerger Neurotransmission und Stress für beeinträchtigte Lernfunktionen im Hinblick auf psychotisches Erleben zu untersuchen. Dafür wurde zunächst eine Metaanalyse über quantitative Bildgebungsstudien bei psychotischem Erleben/Schizophrenie durchgeführt. Die quantitative Bildgebung misst Neuromelanin, das als Abbauprodukt von Dopamin, einen Proxy für veränderte dopaminerge Neurotransmission darstellt (Studie 1). Weiterhin wurden Lernfunktionen in einem großen gesunden Onlinesample in Verbindung mit subklinischem psychotischem Erleben untersucht (Studie 2). Schließlich wurde der Einfluss von akutem psychosozialen Stress auf Lernfunktionen und die Aktivität dopaminerger Gehirnregionen bei gesunden männlichen Probanden in einer Laborstudie ermittelt (Studie 3). Dabei sollen im Einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Unterschiede bestehen bei dopaminerger Neurotransmission in Form von Neuromelanin zwischen gesunden und schizophrenen Personen? Ist die Ansammlung von Neuromelanin studienübergreifend verändert und in welche Richtung weisen die Unterschiede?
2. Welcher Zusammenhang besteht zwischen Lernfunktionen und subklinischen psychotischen Symptomen? Gibt es transdiagnostische Defizite oder zeigen sich spezifische pathologische Mechanismen in subklinischen Stichproben?
3. Wie wirkt sich akuter psychosozialer Stress auf das Belohnungslernen gesunder männlicher Probanden aus? Verändert sich das Lernen unter Stress auf behavioraler

Ebene? Welche Gehirnareale sind beim Belohnungslernen aktiviert und wie verändert sich diese Aktivierung unter Stress?

2 Methodik

Studie 1: <https://osf.io/fykum>

Studie 2: <https://osf.io/23gfb>

Studie 1 und Studie 2 wurden vor der Datenanalyse auf dem Open Science Framework (OSF) präregistriert. Studie 3 enthält einen bereits erhobenen Datensatz und die Datenanalyse war bereits vor einer Gelegenheit zur Präregistrierung begonnen worden.

2.1 Studiendesign

2.1.1. Studie 1

In die erste Studie (Wieland et al., 2021) wurden sechs Originalstudien mit jeweils 183 Patient*innen mit psychotischen Erkrankungen (im Rahmen einer Schizophrenie) und 162 Kontrollproband*innen einbezogen. Die eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien wurden im Hinblick auf die Neuromelaninanhäufung in der Substantia Nigra verglichen. Zusätzliche Analysen wurden bezüglich eventueller Moderatorvariablen durchgeführt.

2.1.2. Studie 2

In die zweite Studie (Fromm et al., 2023) wurden in einer internationalen Online-Erhebung 300 Proband*innen eingeschlossen. Sowohl subklinisches psychiatrisches Erleben im Hinblick auf psychotisches Erleben als auch auf andere subklinische transdiagnostische Symptome wurden erhoben.

2.1.3. Studie 3

In die dritte Studie (Wieland et al., 2023) wurden in eine Laborstudie 38 erwachsene männliche gesunde Probanden eingeschlossen. Zunächst wurden die Probanden im Rahmen des Trier Social Stress Tests (TSST; Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993) entweder mithilfe einer standardisierten Prozedur gestresst (Stressbedingung) oder lasen einen neutralen Text (Kontrollbedingung) im *Within-Subjects-Design* mit einem Abstand von jeweils einer Woche (siehe Abbildung 2). Die Reihenfolge der Bedingungen war counterbalanciert. Daraufhin absolvierten sie ein probabilistisches *Reversal Learning-Paradigma* während einer funktionellen Magnetresonanztomographie. Wiederholt fanden über den gesamten Studienverlauf sowohl subjektive als auch physiologische Messungen des Stresslevels der Probanden statt.

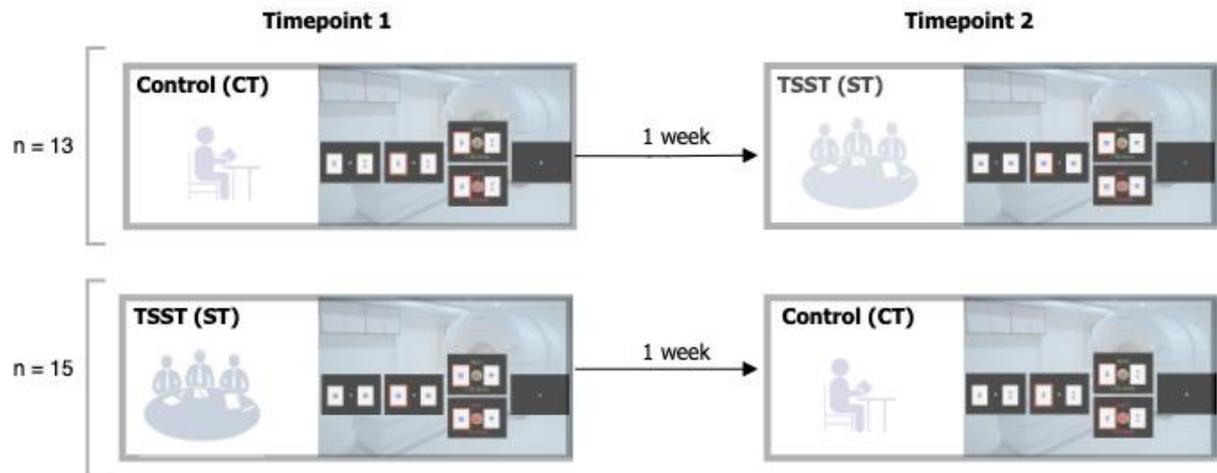


Abbildung 2: Studiendesign (modifiziert aus Wieland et al., 2023).

2.2 Versuchsp Paradigmen

2.2.1. Versuchsp Paradigma in Studie 2

Eine adaptierte Variante des *Change Point Detection*-Paradigma (Nassar et al., 2021, 2010) wurde in Java programmiert und auf der Plattform JATOS (Lange, Kühn, & Filevich, 2015) gehostet. Proband*innen gaben in jedem Durchgang ihre Erwartung der ungefähren Position eines von Wolken verborgenen Helikopters an, indem sie ihren Cursor (als stilisierten Eimer) auf einer Skala mit 100 Einheiten platzierten, um eine Belohnung aufzufangen (siehe Abbildung 3). Die Position des Helikopters wurde aus einer unterliegenden Verteilung gezogen, deren Streuung in zwei Bedingungen in je zwei Experimentdurchläufen à 70 Durchgängen variierte: mit einer niedrigen Varianz (Standardabweichung von 3.33 Einheiten) oder einer hohen Varianz (Standardabweichung von 8.33 Einheiten). Die Abfolge der Experimentdurchgänge war über Proband*innen hinweg randomisiert. In jedem Experimentdurchlauf gab es 4-6 stabile Phasen, die durch sogenannte *Change Points*, die mit einer Basiswahrscheinlichkeit von 0.125 auftraten. Diese Struktur war bei allen Proband*innen identisch. Als Ergebnisvariablen wurden zum einen die Entfernung der Cursors vom wahren Mittelwert der Helikopterposition (Performanzfehler) und zum anderen die Entfernung des Cursors von der abgeworfenen Belohnung (Vorhersagefehler) erhoben. Die Proband*innen wurden instruiert so viel Geld wie möglich zu verdienen und erhielten zusätzlich zu einer Aufwandsentschädigung von 8,-€ pro Stunde ihren tatsächlichen Gewinn ausgezahlt.

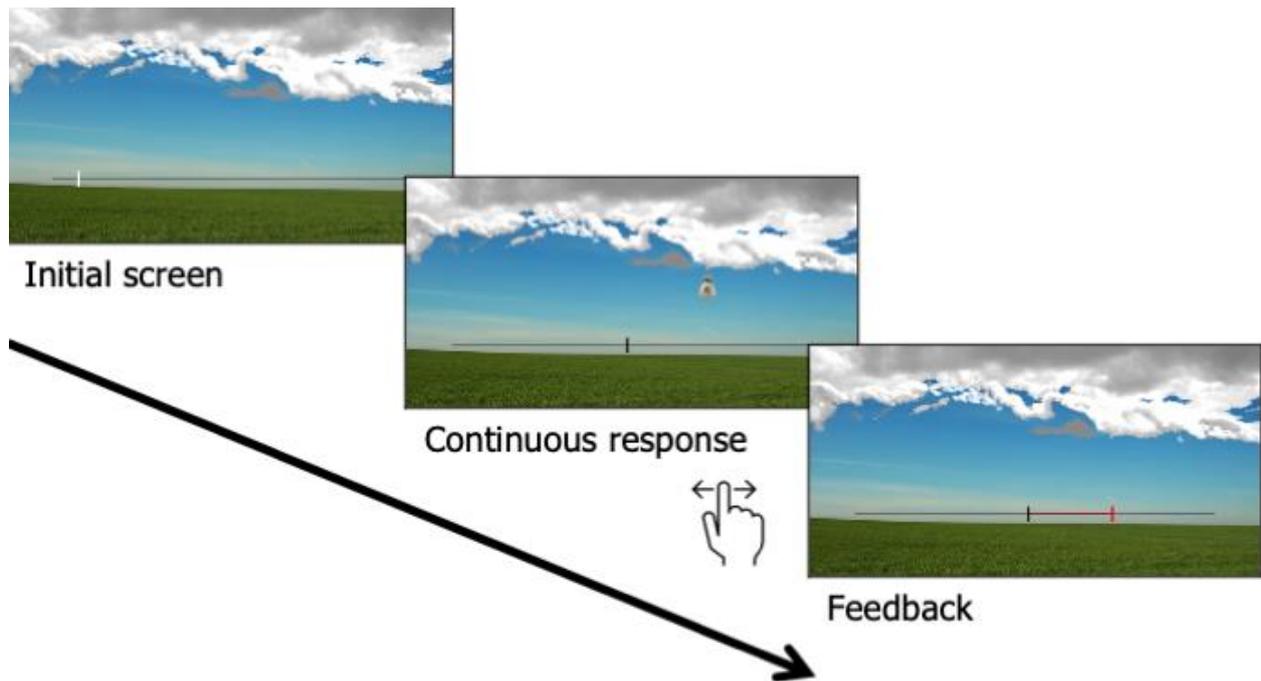


Abbildung 3: Ablauf des Change-Point-Paradigmas (modifiziert aus Katthagen et al., 2022).

2.2.2. Versuchsparadigma in Studie 3

Das probabilistische *Reversal Learning*-Paradigma (Reiter et al., 2016; Schlagenhaut et al., 2014) wurde in Matlab (TheMatchWorks, Natick, MA) mit Psychtoolbox programmiert (Brainard, 1997). Die Probanden entschieden sich in jedem Durchgang zwischen zwei geometrischen Stimuli und erhielten dann eine Rückmeldung über ihren Gewinn oder Verlust. Die Stimuli wurden probabilistisch und antikorreliert mit 10 Eurocent pro Durchgang belohnt/bestraft, sodass wenn Stimulus A in 80% der Fälle gewann und in 20% der Fälle verlor, Stimulus B in 80% der Fälle verlor und in 20% der Fälle gewann und umgekehrt (siehe Abbildung 4). Bei jedem *Reversal* fand eine Umkehrung der Belohnungswahrscheinlichkeiten statt, die nicht explizit instruiert wurde. Als Ergebnisvariable wurde die Anzahl korrekter Antworten gemessen. Das Paradigma enthielt 160 Durchgänge, die sich in drei Phasen unterteilen. In der ersten stabilen Phase von 55 Durchgängen fanden keine *Reversals* statt; in der zweiten Phase gab es vier *Reversals* und ab dem 126. Durchgang fand eine weitere stabile Phase ohne *Reversals* statt. Diese Struktur war bei allen Probanden identisch. Die Probanden wurden instruiert so viel Geld wie möglich zu verdienen und erhielten zusätzlich zu einer Aufwandsentschädigung von 8,-€ pro Stunde ihren tatsächlichen Gewinn ausgezahlt.

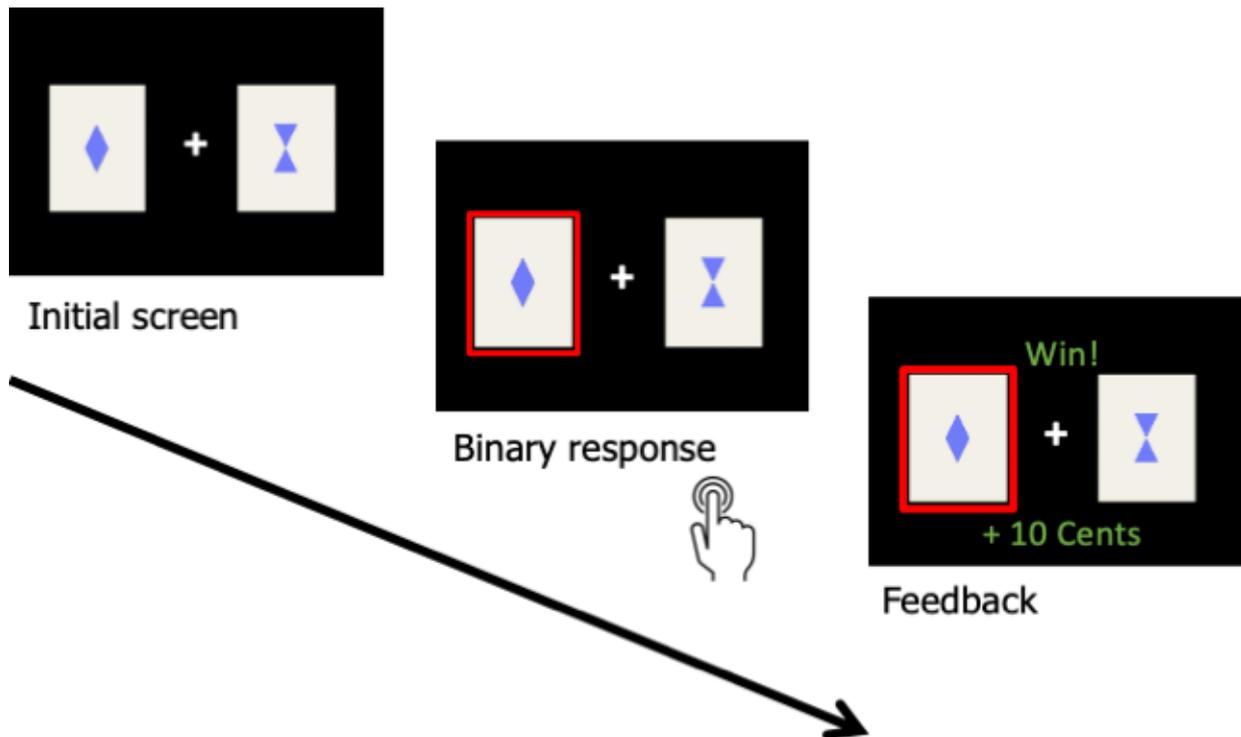


Abbildung 4: Ablauf des Reversal-Learning-Paradigmas (modifiziert aus Katthagen et al., 2022).

2.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die fMRT-Daten wurden an einem Siemens 3 T PRISMA MR-Scanner mit einer 20-Kanal-Kopfspule gemessen. Es wurden an den Studientagen eine EPI (Echo Planar Imaging)-Sequenz und *Field Maps* zur Korrektur von Magnetfeldinhomogenitäten genutzt. Außerdem wurde eine Magnetisierung Prepared-2-Rapid Gradient Echo-Sequenz (MP2RAGE) als anatomisches Bild mit einer 32-Kanal Kopfspule sieben Tage vor dem ersten Studientag gemessen.

In der Vorverarbeitung, sowie späteren Analysen wurden die fMRT-Daten mit SPM (*Statistical Parametric Mapping*) 12 ausgewertet. Auf Probandenebene (*First Level*) wurden separate Einzelmodelle für die Stress- und die Kontrollbedingung berechnet. Als Regressoren wurde der Beginn (*Onset*) der Rückmeldung und als parametrischer Modulator der Vorhersagefehler genutzt. Ein zusätzliches Einzelmodell wurde berechnet, um Durchgänge, in denen Gewinne und Verluste gemacht wurden, zu unterscheiden. Auf Gruppenebene (*Second Level*) wurden Kontraste für den Vorhersagefehler im abhängigen t-Test verglichen.

Im statistischen Test wurde die *Family-Wise Error Correction (FWE)* auf einem Signifikanzniveau von $p < .05$ genutzt.

2.4 Statistische Datenanalysen

Alle Daten außer den bereits in Kapitel 2.3 beschriebenen Bildgebungsdaten wurden in der statistischen Software R (Version 3.6.3; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) ausgewertet.

2.4.1. Datenanalyse in Studie 1

Einschlusskriterien waren Fall-Kontroll-Studien mit Patient*innen, die eine F2x-Diagnose aufwiesen, neuromelaninsensitives MRT und als Zielvariable eine sogenannte Kontrastratio nutzten. Die Kontrastratio ermöglicht eine individuelle Normalisierung der Signalintensität von Neuromelanin. Zu diesem Zweck wird eine Gewichtung der Signalintensität in der Substantia Nigra an neuronalen Regionen, in denen kein Neuromelanin erwartet wird, vorgenommen. Zur Überprüfung der Spezifität des Ergebnis wurde außerdem in einer Subgruppe von Originalstudien ein Vergleich mit der noradrinergen Region des Locus Ceruleus (LC) durchgeführt (Sasaki et al., 2006; Shibata et al., 2008; Watanabe et al., 2014).

Mithilfe des *meta* Packages in R (Balduzzi, Rücker, & Schwarzer, 2019) wurde ein Random-Effects gerechnet. Desweiteren wurden Metaregressionen für das Publikationsjahr und mittlere Alter über beide Gruppen gerechnet, um den Effekt von möglichen Moderatorvariablen auf Effektstärken zu ermitteln. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von $p < .05$ genutzt, um statistische Signifikanz zu bewerten.

In der Durchführung der Metaanalyse wurden die Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)-Richtlinien (Moher et al., 2009) befolgt. Außerdem wurden die Originalstudien mithilfe der Newcastle-Ottawa Skala (NOS) (Wells et al., 2014) für die Qualitätsbewertung nichtrandomisierter Studien in Metaanalysen eingeordnet.

2.4.2. Datenanalyse in Studie 2

Ein aggregiertes Maß aus mehreren Fragebögen zu subklinischen psychotischen Symptomen wurde genutzt, um psychoseartige Erfahrungen (*Psychotic Like Experiences*; PLE) zu erheben. Der durchschnittliche Performanzfehler wurde berechnet, um ein grundlegendes Verständnis des Paradigmas sicherzustellen. Weiterhin wurde der Vorhersagefehler genutzt, in der Annahme, dass dieser durch verschiedene folgende Parameter der Umweltsvolatilität aus einem Bayesianischen Modellierungsansatz

(Nassar et al., 2010) beeinflusst wird: Zum einen gibt die sogenannte *Change Point Probability* (CPP) die Wahrscheinlichkeit eines Zustandswechsels der Umwelt an. Zum anderen sinkt die *Relative Uncertainty* (RU) mit steigendem Abstand zum letzten *Change Point*. In einer stabilen Umwelt ist die CPP klein. Bei sehr großen Vorhersagefehlern ist die CPP am höchsten und infolgedessen steigt im darauffolgenden Durchgang die RU an und sinkt infolge wiederholter Beobachtungen langsam ab. Die CPP hängt auch von der sogenannten *Hazard Rate* (HR) ab, die die Grundwahrscheinlichkeit für *Change Points* in der entsprechenden Umwelt angibt (Formeln siehe Nassar et al., 2021): In einer volatilen Umwelt mit hoher HR und vielen *Change Points* lassen PE die CPP stärker ansteigen als in einer stabilen Umwelt. Für eine optimale Anpassung an die Umwelt sollten die Vorhersagefehler durch die CPP und RU moduliert werden.

In der vorliegenden Studie wurde mithilfe der Vorhersagefehler der Proband*innen ein normatives Modell berechnet und somit für jeden Durchgang eine individuelle Schätzung der CPP und RU berechnet. Die tatsächlich getätigten *Belief Updates* in jedem Durchgang wurden daraufhin mithilfe des Vorhersagefehlers und den individuellen Schätzungen der CPP und RU in Interaktion mit dem Vorhersagefehler auf Probandenebene vorhergesagt. Im Anschluss wurden die Regressionskoeffizienten probandenweise extrahiert und auf Gruppenebene genutzt, um PLE vorherzusagen. Damit sollte ermittelt werden, zu welchem Ausmaß CPP und RU in den *Belief Updates* genutzt wurden.

Die Interaktion der PLE mit den anderen Koeffizienten wurde zugelassen, um den Einfluss von subklinischen psychotischen Symptomen auf den Gebrauch von CPP und RU zu schätzen.

2.4.3. Datenanalyse in Studie 3

Ausschlusskriterien für die Studie waren, dass medizinische, neurologische und aktuelle oder vergangene psychiatrische Erkrankungen vorlagen. Die Probanden unterzogen sich dazu mehreren Fragebögen und neuropsychologischen Untersuchungen (für Details siehe Luettgau, Schlagenhauf, & Sjoerds, 2018), von denen hier nur der Wortschatztest (Schmidt & Metzler, 1992) berichtet wird.

Zunächst wurde ermittelt, ob die Stressinduktion erfolgreich war und sich auf das physiologische und subjektive Stresslevel der Probanden ausgewirkt hat. In der *Area under the curve with respect to ground* (AUC_g) (Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmid, & Hellhammer, 2003) wurde sowohl die probandenspezifische Baseline als auch zeitliche

Abweichungen vom Protokoll für jede Bedingung bestimmt und als Referenzlevel einbezogen. Die AUCg für beide Studienbedingungen (Stress- oder Kontrollbedingung) wurden mithilfe von t-Tests verglichen.

Die Auswertung der behavioralen Daten im *Reversal Learning* fand auf Ebene einzelner Durchgänge (*Trials*) statt, die in ein Gemischtes Modell (*Mixed Model*) mit einem probandenspezifischen zufälligen Effekt (*Random Effect*) einbezogen wurden. Dieses Modell erwies sich im χ^2 -Test als Modell mit der höchsten signifikant zusätzlichen Varianzaufklärung bei gleichzeitiger Minimierung von Parametern. Für das am besten passende Modell wurde Odd's Ratio (OR) berechnet, um die Effektgröße zu ermitteln. Sowohl die Studienbedingung (Stress- oder Kontrollbedingung) als auch die experimentelle Phase wurden als feste Effekte (*Fixed Effect*) zur Vorhersage der korrekten Antworten genutzt.

Neben der Auswertung der behavioralen Daten wurde eine computationale Modellierung in Matlab R2018a mithilfe der cbm toolbox (Piray & Daw, 2020) durchgeführt. Unter den verschiedenen Lernprozessen, die die Daten generiert haben könnten, befanden sich verschiedene Variationen von Rescorla-Wagner-Modellen (Rescorla & Wagner, 1972), ein Pearce-Hall-Modell (Pearce & Hall, 1980) und ein Nullmodell, das von Nicht-Lernen ausging. Zunächst wurden nur die Daten aus der Kontrollbedingung modelliert und das am besten passende Modell ausgewählt. In der Stressbedingung wurde dieses Modell mit sogenannten "Stressgewichten" auf den freien Parametern modelliert. In der cbm Toolbox findet ein Bayesianische Modellvergleich mithilfe von Protected Exceedance Probabilities (PXP) statt.

Bei allen statistischen Analysen in Studie 3 wurde ein Signifikanzniveau von $p < .05$ genutzt.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse von Studie 1

Wie bei Wieland et al. (2021) berichtet führte ein Screening der extrahierten neun Originalstudien zum Einschluss von fünf Studien, die insgesamt 183 Patient*innen mit Schizophrenie und 162 gesunde Kontrollproband*innen enthielten. Eine Studie (Cassidy et al., 2019) enthielt zwei separate Patientenstichproben (mit Schizophrenie oder Hochrisikostatus) mit jeweils dazugehörigen Kontrollstichproben. Aus dieser Studie wurde entweder (im hier berichteten Random-Effects-Modell) nur die Schizophreniestichprobe einbezogen oder in den Moderatoranalysen beide Stichproben als separate Studien behandelt.

In allen Originalstudien fand ein Matching nach Alter und in fünf von sechs Originalstudien ein Matching nach Geschlecht statt. In der Ergebnisvariable der Kontrastratio ergab ein Random-Effects-Modell eine signifikante Erhöhung von Fällen gegenüber Kontrollen ($d = 0.42$ [0.187; 0.655], $z = 3.521$, $p < .001$, in Abbildung 5). Der Vergleich mit der Region des LC, in der kein Neuromelanin zu erwarten ist, war über drei der Originalstudien hinweg möglich und ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen ($d = -0.07$ [-0.446; 0.302], $z = -0.376$, $p = .706$).

Im Hinblick auf mögliche Moderatorvariablen ergab eine Metaregression nicht signifikante Effekte für das Publikationsjahr ($QM = 3.26$, $p = .071$) und das Alter der untersuchten Personen ($QM = 1.60$, $p = .205$). Im Funnelplot ergaben sich keine Hinweise auf einen Publikationsbias ($t(4) = -0.40$, $p = .709$).

In der Qualitätsbewertung der Studien erhielten alle Studien zumindest ein Rating von fünf Sternen ("fair quality"), alle bis auf eine Studie ein Rating über sechs Sternen ("good quality") auf der Newcastle Ottawa Scale (Wells et al., 2014).

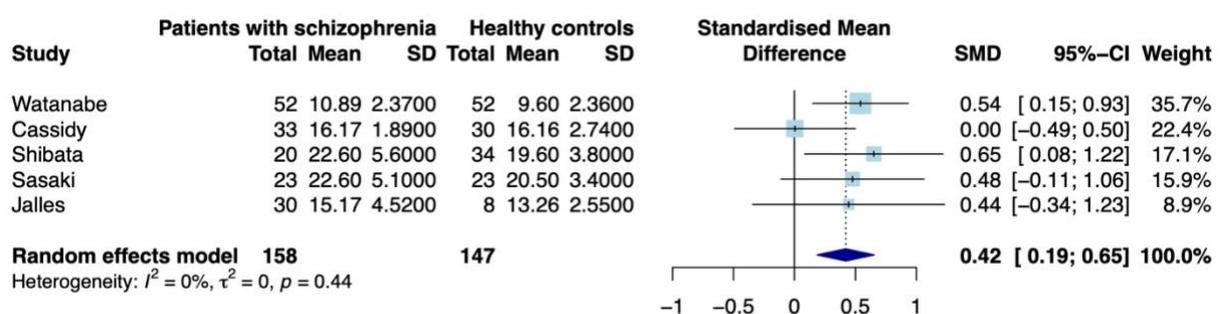


Abbildung 5: Forest Plot der Gruppenunterschiede (aus Wieland et al., 2021).

3.2. Ergebnisse von Studie 2

Wie bei Fromm et al. (2023) berichtet beläuft sich die Stichprobengröße auf 300 Proband*innen zwischen 18 und 60 Jahren mit einem mittleren Alter von 25.6 und einer Standardabweichung (SD) von 6.95, von denen sich 47.3% als weiblich, 51.3% als männlich und 1.3% als divers identifizieren. Insgesamt gab es über alle Proband*innen einen mittleren Performanzfehler von $M = 8.64 \pm SD = 1.53$ Einheiten (Skala 0 – 100 Einheiten), was ein gutes Verständnis, bzw. Durchführung des Paradigmas nahelegt.

Proband*innen mit höheren subklinischen psychoseartigen Erfahrungen (PLE) wiesen in der Ergebnisvariable Performanzfehler höhere Abweichungen auf (Haupteffekt der PLE: $\beta = 0.26$, $SE = .11$, 95% CI = [.11, .16], $p = .018$), waren also weniger gut in der Lage ein akkurates *Belief Update* durchzuführen.

In einem linearen Modell, das die *Belief Updates* mithilfe der Vorhersagefehler (*Prediction Error*; PE) und Interaktionen der PE jeweils mit CPP und RU vorhersagte, trugen alle Regressionskoeffizienten signifikant zur Vorhersage bei (siehe Tabelle 1) und die Varianzaufklärung betrug 78% der gesamten Varianz. Die Proband*innen machten daher offenbar Gebrauch von den Parametern.

Im Hinblick auf PLE wurden individuelle PLE durch niedrigere β_{PE} ($\beta = -1.00$, $t = -2.21$, $p = .028$) und niedrigere β_{CPP} ($\beta = -.84$, $t = -2.19$, $p = .030$) aber nicht durch β_{RU} ($\beta = .02$, $t = .09$, $p = .932$) vorhergesagt. Daher bestehen Defizite im Zusammenhang mit höheren subklinischen Psychosesymptomen in der Anpassung der PE und der dynamischen Modulation der *Belief Updates* durch Nutzung des Wissens, ob ein *Change Point* wahrscheinlich ist.

Tabelle 1: Regressionskoeffizienten (gemittelt über Proband*innen und Bedingungen; modifiziert aus Fromm et al., 2023)

Prädiktor	β -Gewicht [95%-KI]	t	p
Vorhersagefehler (PE)	.77 [.76, .79]	90.52	< .001
PE : CPP	.08 [.06, .10]	7.87	< .001
PE : RU	.07 [.04, .11]	4.77	< .001

CPP = Change Point Probability, KI = Konfidenzintervall, PE = Prediction Error, RU = Relative Uncertainty

3.3. Ergebnisse von Studie 3

Wie bei Wieland et al. (2023) berichtet, wurden nach Ausschluss aufgrund eines Programmierfehlers (6), technischer Schwierigkeiten (2) und unzureichender Performanz (1) $n = 28$ gesunde männliche Probanden in die Analyse einbezogen. Sie wiesen ein mittleres Alter von 26.9 mit einer Standardabweichung (SD) von 5.7, eine mittlere Anzahl von Ausbildungsjahren von 12.2 mit einer SD von 1.2 und eine mittlere verbale Intelligenz im Wortschatztest von 103.8 mit einer SD von 10.1 auf. Die standardisierte Stressinduktion mithilfe des TSST erhöhte die subjektive und physiologische Stressreaktion, beziehungsweise reduzierte die subjektive Valenz der Situation deutlich im Vergleich zur Kontrollbedingung (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Subjektive und physiologische Stressreaktion

Stressreaktion	Mittlerer Unterschied	t	p
Subjektive Erregung (AUC-G)	1028 (ST-CT)	-4.9	< .001
Subjektive Valenz (AUC-G)	-786.1 (ST-CT)	4.2	< .001
Subjektiver Stress (AUC-G)	1194 (ST-CT)	-6.7	< .001
Kortisol (AUC-G)	333.4	-2.6	.02

Stichprobe von $n = 27$ aufgrund eines fehlenden Cortisolwerts für einen Probanden. AUC-G = *Area under the curve with respect to ground*, CT = Kontrollbedingung, ST = Stressbedingung

Das am besten passende Modell ergab einen subtilen Haupteffekt für die Studienbedingung (Estimate = 0.12, $p = 0.020$) und mit einer Wahrscheinlichkeit von 1.13 (OR) lagen eher korrekte Antworten unter Stress vor. Auch für die verschiedenen experimentellen Phasen ergaben sich signifikante Haupteffekte für eine Reduzierung der korrekten Antwort in der mittleren instabilen Phase (Estimate = 0.96, $p < .001$) sowie der letzten stabilen Phase (Estimate = 0.8, $p < .001$) gegenüber der ersten stabilen Phase. Dieser Effekt des Paradigmas bestätigt die beabsichtigte Wirkung des Paradigmas und entspricht bisherigen Studien (Reiter et al., 2016; Schlagenhaut et al., 2014).

In der komputationalen Modellierung ergab sich eines der Rescorla-Wagner-Modelle als am besten passenden Modelle mit einer PXP = 0.62. In Bezug auf die Stressbedingung gewann das Modell mit zusätzlichen "Stressgewichten" auf den freien Temperaturparametern, die die Zufälligkeit in der Nutzung gelernter Werte bemessen. Eine zusätzliche Analyse mit "Reihenfolgewichten", um konfundierende

Reihenfolgeeffekte in den Lernprozessen auszuschließen, ergab, dass in der Stressbedingung weniger Zufälligkeit in der Nutzung gelernter Werte vorlag.

Über beide Bedingungen hinweg ergab sich ein Haupteffekt der Task in der Aktivierung im ventromedialen präfrontalen Kortex (VMPFC), dem bilateral ventralen Striatum, dem posterioren zingulären Kortex (PCC) und der bilateralen Insel (siehe Abbildung 6).

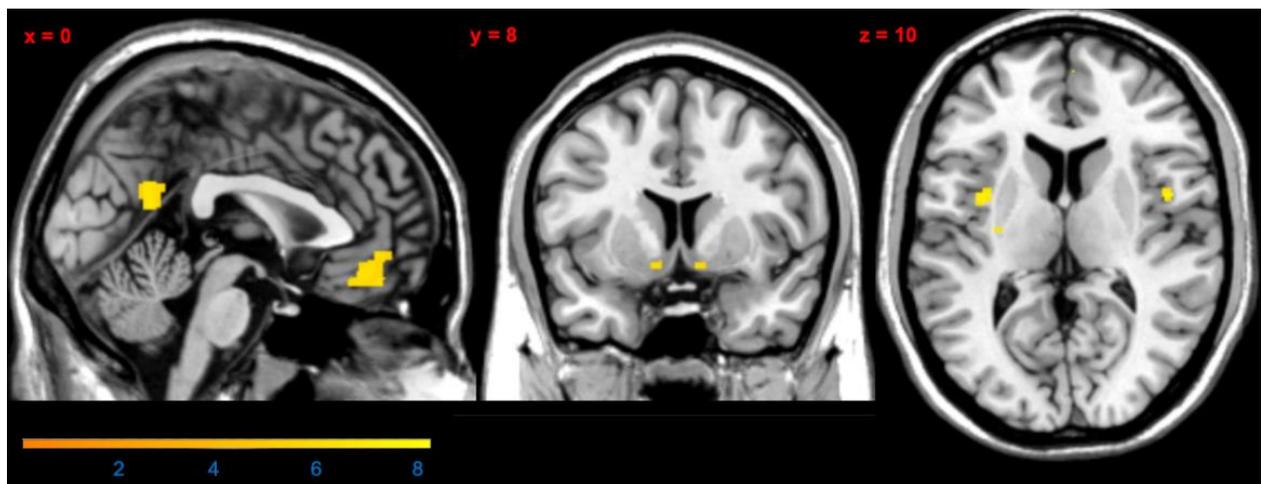


Abbildung 6: Neuronale Aktivierung im Zusammenhang mit dem Vorhersagefehler über die Stress- und Kontrollbedingung hinweg. Abgebildet sind Cluster mit einer signifikanten Enkodierung des Vorhersagefehlers auf $p_{FWE} < .05$ korrigiert (aus Wieland et al., 2023).

In der separaten Untersuchung von Gewinn- und Verlustdurchgängen zeigte sich eine signifikante Aktivierung des ventralen Striatums (Haupteffekt von Stress: $[-10\ 10\ 2]$, $t = 6.43$, $p_{FWE\ whole\ brain\ corrected} = .041$, siehe Abbildung 7).

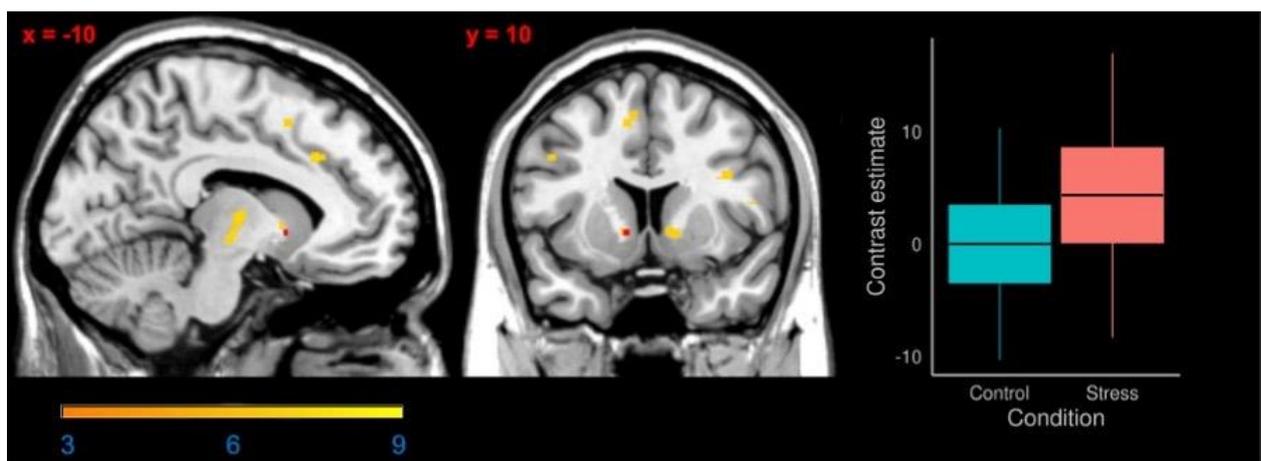


Abbildung 7: Linkes und mittleres Panel: neuronale Aktivierung des Vorhersagefehlers bei einer separaten Modellierung von Gewinnen und Verlusten, Haupteffekt des Vorhersagefehlers während GewinnDurchgängen über beide Bedingungen (gelb-orange) und der Stresseffekt (Stressbedingung > Kontrollbedingung; rot) im linken Striatum auf $p_{FWE\ whole\ brain\ corrected} < .05$ Rechtes Panel: Boxplot der Kontrastschätzungen für den Vorhersagefehler bei Gewinnen für die Stress- und Kontrollbedingung auf dem Peak-Voxel ($x = -10$, $y = 10$, $z = -2$; aus Wieland et al., 2023).

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende metaanalytische Arbeit (Studie 1) zeigt, dass Neuromelanin in der Substantia Nigra als dopaminerges Proxymaß bei Patient*innen mit Schizophrenie studienübergreifend erhöht ist. In der Onlinestudie (Studie 2) hängt subklinisch psychotisches Erleben mit Lerndefiziten und einer veränderten Gewichtung des Vorhersagefehlers bei plötzlichen *Change Points* in der Umwelt zusammen. Schließlich zeigt die Laborstudie (Studie 3), dass Auswirkungen von akutem Stress auf Belohnungslernen trotz interindividueller Unterschiede positiv sind und sich auf die neuronale Kodierung von Lernsignalen abbilden.

4.1.1. Messung dopaminerger Neurotransmission

Obwohl die Ergebnisse der Metaanalyse eindeutig in eine Richtung wiesen, bleibt unklar, warum Positivsymptomatik nur im Fall der Hochrisikostichprobe in einer Studie (Cassidy et al., 2019) mit der Ergebnisvariable korreliert war. Eine Erklärung könnte sein, dass die nach dem Hochrisikostadium antipsychotisch medizierten Patient*innen in den anderen untersuchten Originalstudien (Sasaki et al., 2010; Yamashita et al., 2016) verminderte Symptomatik aufwiesen und daher nicht genügend Varianz vorlag (Wieland et al., 2021). Eine andere Erklärung könnte sein, dass unbeabsichtigt Patient*innen mit anderen Diagnosen als einer Schizophrenie eingeschlossen wurden, die nicht die dopaminerge Dysfunktion von Interesse aufwiesen (Ueno et al., 2022). Im Hinblick auf antipsychotische Medikation und Diagnosestellung waren nicht alle Stichproben gut genug charakterisiert, um verlässliche Schlüsse daraus zu ziehen. Daraus ergibt sich, dass in zukünftigen Studien eher die Stärke psychotischer Symptomatik ausschlaggebend für die Stichprobenauswahl sein sollte. Die Originalstudien wiesen kleine Stichprobengrößen und infolgedessen eine reduzierte Teststärke auf. Aus diesem Grund konnten auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. In Anbetracht der Neuheit der Methode, zumindest in der Anwendung auf Schizophrenie und Psychose (Cassidy et al., 2019) stellt dies den aktuellen Stand der Forschung dar. Außerdem wurden alle verfügbaren Originalstudien in die Metaanalyse eingeschlossen und in ihrer Qualität als zufriedenstellend beurteilt.

Ein weiterer Kritikpunkt liegt in der Bestimmung der *Regions of Interest* (ROI) der Originalstudien, die nur in einer Studie semiautomatisch (Cassidy et al., 2019) und in den anderen Studien durch ein manuelles Verfahren bestimmt wurden (Jalles, Chendo, Levy, & Reimão, 2020; Sasaki et al., 2010; Shibata et al., 2008; Watanabe et al., 2014). Obwohl hier noch kein Goldstandard vorliegt, muss kritisch angemerkt werden, dass manuelle Verfahren Objektivität und Retest-Reliabilität reduzieren und zu erhöhter Fehleranfälligkeit führen könnten. In einem systematischen Vergleich verschiedener Analysemethoden (Pluijm, Cassidy, & Zandstra, 2020) wird ein semiautomatisiertes Verfahren empfohlen.

4.1.2. Lernfunktionen und Psychose

Diese Studie leistet einen Beitrag zur Erklärung von Lerndefiziten im Zusammenhang mit subklinischen Symptomen einer Psychose. In der *Change Point Detection* lassen sich Lerndefizite vor allem mit einer veränderten Gewichtung der Vorhersagefehler durch die Einschätzung von Umweltzustandsänderung erklären. Menschen mit psychose-ähnlichen Erfahrungen nutzten die geschätzte Wahrscheinlichkeit von Umweltzustandsveränderung nicht, um dem Vorhersagefehler mehr Gewicht zu verleihen, was zu schnellerem Lernen und einer höheren Flexibilität führen würde. Diese verminderte Flexibilität ist analog zu Wahnsymptomen, die per Definition durch erhöhte Rigidität gekennzeichnet sind. Dies stützt die These, dass die hier beschriebenen Veränderungen ein potenzieller Lernmechanismus sein könnte, der Wahn unterliegt (Fromm et al., 2023).

In der Onlinestudie ist eine hinreichende Stichprobengröße gegeben, auch wenn die Varianz subklinischer psychotischer Symptome nicht sehr groß ist. Die internationale Herkunft der Teilnehmenden in der Onlinestudie erhöht die externe Validität deutlich im Vergleich zu herkömmlichen WEIRD (*White Educated Industrialized Rich Democratic*)-Stichproben, die häufig unhinterfragt als generalisierbar betrachtet werden (Cheon, Melani, & Hong, 2020). Allerdings könnte die interne Validität der Onlinestudie durch verminderte Aufmerksamkeit während der Versuchsdurchführung beeinträchtigt sein. Diese den Onlinestudien innewohnenden Schwierigkeit wurde bestmöglich durch sogenannte *Attention Checks*, Testfragen und Überprüfung der Datenqualität im Nachhinein vorgebeugt. Der konfundierende Einfluss kognitiver oder motivationaler konfundierender Variablen kann allerdings nicht ausgeschlossen werden und wurde nicht separat erhoben.

4.1.3. Lernfunktionen unter Stress

Obwohl ein Within-Subjects-Studiendesign mit multimodalen Messmethoden und komplexe Analysen verwendet wurden, bleibt der Einfluss von akutem Stress auf Lernprozesse sehr subtil. Ein Grund dafür liegt in der kleinen Stichprobengröße, die nicht die nötige Teststärke aufweist. Vermutlich ist der behaviorale Effekt subtil, weil interindividuelle Unterschiede in der Performanz unter Stress die Unterschiede auf Gruppenebene verwischen. Hier trägt die komputationale Modellierung zu einer differenzierten Perspektive bei. Trotz höherer Parameteranzahl erwies sich ein Rescorla-Wagner-Modell mit zusätzlichen "Stressgewichten" auf den sogenannten Temperaturparametern als das passendste Modell. Dass die Probanden unter Stress besser lernen, wird von diesem Ergebnis bestätigt und ergänzt. Offenbar drückt sich verbessertes Lernen nicht im Lernen der Werte selbst, sondern vor allem in der wenig zufälligen Nutzung der gelernten Werte beider Optionen aus (Wieland et al., 2023). Es ist ratsam in zukünftigen Studien beide Teile des Lernprozesses zeitlich zu separieren und dadurch einer Modellierung im Zusammenhang mit dem fMRT zugänglich machen.

Auf neuraler Ebene sind die für *Reversal Learning* metaanalytisch (Fouragnan, Retzler, & Piliastides, 2018) und aus anderen Studien (Katthagen, Kaminski, Heinz, Buchert, & Schlagenhaut, 2020; Schlagenhaut et al., 2014) bekannten Areale, wie der vmPFC, der PCC, das bilaterale ventrale Striatum und die Insel aktiviert. Bei getrennter Analyse von Gewinnen und Verlusten zeigt sich außerdem eine erhöhte Aktivierung bei Vorhersagefehlern unter Stress im ventralen Striatum. Dieses Ergebnis stimmt überein mit einer verbesserten appetitiven Lernleistung und einer erhöhten Dopaminausschüttung im ventralen lateralen Striatum bei Nagetieren nach akutem Stress (Stelly, Tritley, Rafati, & Wanat, 2020). Im Hinblick auf menschliche Gehirnforschung steht das Ergebnis jedoch im Widerspruch zu einer vorherigen Studie, die eine abgeschwächte Enkodierung von Vorhersagefehlern unter Stress im dorsalen Striatum ermittelte (Carvalho, Conceição, Mesquita, & Seara-Cardoso, 2021). Allerdings unterscheidet sich die vorherige Studie insofern von der hier vorgelegten Studie, dass die Stressreduktion zeitgleich und nicht vor der fMRT-Untersuchung durchgeführt wurde. Außerdem wurden aversive Geräusche statt psychosozialen Stressoren genutzt und keine physiologische Überprüfung der Stressreaktion vorgenommen. Die vielfältigen Möglichkeiten zur Stressinduktion und zur Operationalisierung von Lerndefiziten ergeben ein heterogenes Bild. Umso wichtiger ist,

dass in zukünftigen Studien ebenso wie in der vorgelegten Arbeit neben einer subjektiven auch eine physiologische Stressreaktion erhoben wird.

Das Within-Subjects Design erhöht die Teststärke deutlich und ist außerdem in der bisherigen Forschung zu Stress und Lerndefiziten eine Seltenheit. Soweit der Autorin bekannt existieren nur zwei weitere Studien die dieses Design nutzen, um Stress und Lernen mithilfe von komputationaler Modellierung und fMRT zu untersuchen (Carvalho et al., 2021; Robinson, Overstreet, Charney, Vytal, & Grillon, 2013), beide jedoch ohne eine physiologische Überprüfung der Stressmanipulation. Die externe Validität ist jedoch durch die Erhebung an ausschließlich männlichen Probanden deutlich reduziert. Daher wird empfohlen, dass in zukünftigen Studien Proband*innen mit diversen Geschlechtsidentitäten untersucht werden (Wieland et al., 2023).

4.2 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Die hier vorgestellten Studien legen klinische Implikationen im Hinblick auf Diagnostik (1), Prognostik (2), sowie möglicher psychotherapeutische und psychopharmakologische Interventionen (3) psychotischer Erkrankungen nahe.

Im Folgenden wird ein bereits bestehender Ansatz zur Prognose psychotischer Erkrankungen aus dem Forschungsfeld der Früherkennung zur Veranschaulichung genutzt. Die Prognose basiert auf der Identifikation verschiedener prodromaler Subtypen einer Psychose, wie beispielsweise attenuierter Positivsymptomatik (Fusar-Poli, 2017). Im Zusammenspiel mit genetischen, neuronalen und anderen Variablen kann mithilfe von *Machine Learning*-Algorithmen der Übergang von diesen Subtypen in eine Psychose mit hoher Spezifität und Sensitivität berechnet werden (Koutsouleris et al., 2021). Ähnliche Vorgehensweisen sind für die Diagnostik (1), die Prognose des Krankheitsverlaufs (2) sowie das Ansprechen auf spezifische Interventionen (3) vorstellbar. Dafür ist jedoch ein umfassendes Verständnis möglicher relevanter Bestandteile für einen solchen Algorithmus die Voraussetzung, welches durch Arbeiten wie die hier vorgelegte vorangebracht wird. In einem späteren Forschungsstadium könnte quantitatives Imaging mit Neuromelanin als Biomarker die Erstdiagnose (1) und den chronischen Verlauf einer psychotischen Erkrankung (2) quantifizieren. Dafür ist wie in Studie 1 die statistische Synthese der bereits bestehenden Studien notwendig. Mithilfe von Belohnungslernparadigmen könnte die Klassifikation von Belohnungslerndefiziten im Zusammenhang mit Subgruppen von Symptomen als Prädiktor für das Ansprechen auf

bestimmte Interventionen (3) fungieren. Hier ist die vorliegende Studie 2 ein wichtiges Fundament für das bessere Verständnis von Lerndefiziten in subklinischen Stichproben, um zukünftig auch klinische Stichproben in Kombination mit weiteren Biomarkern oder neuronalen Signaturen zu erforschen. Schließlich ist auch der Einfluss von akutem Stress auf Lernfunktionen, sowie deren neuronale Signaturen, einer von mehreren relevanten Umweltfaktoren, der sich sowohl auf die Prognose (2) als auch auf die Wirksamkeit von Interventionen (3) auswirkt.

Bevor es dazu kommen kann, müssen die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse auch in klinischen Stichproben und Longitudinalstudien erforscht werden. Im Hinblick auf behaviorale und neuronale Belohnungslerndefizite steht zum jetzigen Zeitpunkt die unzureichende Retest-Reliabilität vieler Paradigmen (Enkavi et al., 2019) einer weitreichenderen Nutzung im Weg. Auf lange Sicht scheint es durchaus realistisch, psychotherapeutische Interventionen "maßgeschneidert" an den individuellen (neuro)komputationalen Defiziten von Patient*innen auszurichten (Nair, Rutledge, & Mason, 2020). Auch im psychopharmakologischen Bereich gibt es bereits Forschung (Nielsen et al., 2012; Schlagenhaut et al., 2008) zu neuronalen Signaturen von Lerndefiziten und deren Veränderung unter der Einnahme verschiedener Antipsychotika. Hier ist insbesondere die Kombination multimodaler Imagingmethoden und komputationaler Modellierung zielführend (Deserno, Schlagenhaut, & Heinz, 2016), wie beispielsweise bei Katthagen et al. (2020).

5. Schlussfolgerungen

Die aufgeführten Studien tragen im Hinblick auf die dopaminerge Neurotransmission, ihren Einfluss auf Defizite im Belohnungslernen und auch Auswirkungen von akutem Stress zur Erforschung von psychotischen Störungen bei. Übergreifendes Ergebnis der vorliegenden Promotion ist, dass nicht-invasive Methoden wie die neuromelaninsensitive Bildgebung und Onlinestudien in subklinischen Stichproben, sowie Laborstudien zum Umweltfaktor Stress an gesunden Stichproben zielführende Wege sind, um eine transdiagnostische Perspektive auf Psychosen zu ermöglichen, konfundierende Einflüsse zu reduzieren und ein verbessertes mechanistisches Verständnis von psychotischen Wirkfaktoren zu erlangen. Für zukünftige Studien sollten die Ergebnisse der Online- und Laborstudie auch in psychiatrischen und im Hinblick auf Geschlechtsidentität und Bildungsniveau diverseren Stichproben überprüft werden, um ihre Generalisierbarkeit und damit auch ihre Relevanz sicherzustellen.

Literaturverzeichnis

- Balduzzi, S., Rücker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with {R}: a practical tutorial. *Evidence-Based Mental Health*, (22), 153–160.
- Bernardoni, F., Geisler, D., King, J. A., Ritschel, F., Murr, J., Reiter, A. M. F., Rössner V., Smolka M. N., Kiebel S., & Ehrlich, S. (2017). Altered medial frontal feedback learning signals in anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, 83(3), 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.07.024>
- Bradberry, C. W. (2020). Neuromelanin MRI: Dark Substance Shines a Light on Dopamine Dysfunction and Cocaine Use. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 177, pp. 1019–1021. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20091305>
- Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, 10(4), 433–436.
- Brugger, S. P., Angelescu, I., Abi-Dargham, A., Mizrahi, R., Shahrezaei, V., & Howes, O. D. (2020). Heterogeneity of Striatal Dopamine Function in Schizophrenia: Meta-analysis of Variance. *Biological Psychiatry*, 87(3), 215–224. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.008>
- Carvalho, J., Conceição, V. A., Mesquita, A., & Seara-Cardoso, A. (2021). Acute stress blunts prediction error signals in the dorsal striatum during reinforcement learning. *Neurobiology of Stress*, 15:100412. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100412>
- Cassidy, C. M., Zucca, F. A., Girgis, R. R., Baker, S. C., Weinstein, J. J., Sharp, M. E., Bellei C., Valmadre A., Vanegas N., Kegeles L. S., Brucato G., Kang U. J., Sulzer D., Zecca L., Abi-Dargham A., & Horga, G. (2019). Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(11), 5108–5117. <https://doi.org/10.1073/pnas.1807983116>
- Cheon, B. K., Melani, I., & Hong, Y. Y. (2020). How USA-Centric Is Psychology? An Archival Study of Implicit Assumptions of Generalizability of Findings to Human Nature Based on Origins of Study Samples. *Social Psychological and Personality Science*, 11(7), 928–937. <https://doi.org/10.1177/1948550620927269>
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, 69(12), e113-25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- Deserno, L., Schlagenhaut, F., & Heinz, A. (2016). Striatal dopamine, reward, and decision making in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), 77–89.

- <https://doi.org/10.31887/dcns.2016.18.1/Ideserno>
- Diaconescu, A. O., Hauke, D. J., & Borgwardt, S. (2019). Models of persecutory delusions: a mechanistic insight into the early stages of psychosis. *Molecular Psychiatry*, 24(9), 1258–1267. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0427-z>
- Enkavi A. Z., Eisenberg I. W., Bissett P. G., Mazza G. L., MacKinnon D. P., Marsch L. A., & Poldrack R. A. Large-scale analysis of test-retest reliabilities of self-regulation measures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(12):5472-5477. <https://doi.org/10.1073/pnas.1818430116>
- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: An updated metaanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, 12:64. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>
- Fouragnan, E., Retzler, C., & Philiastides, M. G. (2018). Separate neural representations of prediction error valence and surprise: Evidence from an fMRI meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 39(7), 2887–2906. <https://doi.org/10.1002/hbm.24047>
- Fromm, S., Wieland, L., Klettke, A., Nassar, M., Katthagen, T., Markett, S., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2023). Computational mechanisms of belief updating in relation to psychotic-like experiences. *Frontiers in Psychiatry*, 14:1170168. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.117016>
- Fusar-Poli P., McGorry P. D., & Kane J. M (2017). Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry*, 16(3):251-265. <https://doi.org/10.1002/wps.20446>
- Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2010). Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: Salience Attribution Revisited. *Schizophrenia Bulletin*, 36(3), 472–485. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq031>
- Holtzman, C. W., Trotman, H. D., Goulding, S. M., Ryan, A. T., MacDonald, A. N., Shapiro, D. I., Brasfield J. L., & Walker, E. F. (2013). Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis. *Neuroscience*, 249, 172–191. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.017>
- Howes, O D, Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of General Psychiatry*, 69(8), 776–786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
- Howes, O D, McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. M. (2017). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*,

- 81(1), 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.07.014>
- Howes, Oliver D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment: Meta-analysis of imaging studies. *Archives of General Psychiatry*, 69(8), 776–786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
- Howes, Oliver D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Hurtubise, J. L., & Howland, J. G. (2017). Effects of stress on behavioral flexibility in rodents. *Neuroscience*, 345, 176–192. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.04.007>
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D., Quinn, K., Sanislow C., & Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *American Journal of Psychiatry Online*, 167(7): 748–751.
- Izquierdo, A., Brigman, J. L., Radke, A. K., Rudebeck, P. H., & Holmes, A. (2017). The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience*, 345, 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.021>
- Jalles, C., Chendo, I., Levy, P., & Reimão, S. (2020). Neuromelanin changes in first episode psychosis with substance abuse. *Schizophrenia Research*, 220:283–284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.034>
- Jauhar, S., Nour, M. M., Veronese, M., Rogdaki, M., Bonoldi, I., Azis, M., Turkheimer F., McGuire P., Young A. H., & Howes, O. D. (2017). A Test of the Transdiagnostic Dopamine Hypothesis of Psychosis Using Positron Emission Tomographic Imaging in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74(12), 1206–1213. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2943>
- Kaplan, C. M., Saha, D., Molina, J. L., Hockeimer, W. D., Postell, E. M., Apud, J. A., Weinberger D. R., & Tan, H. Y. (2016). Estimating changing contexts in schizophrenia. *Brain*, 139(7), 2082–2095. <https://doi.org/10.1093/brain/aww095>
- Katthagen, T., Kaminski, J., Heinz, A., Buchert, R., & Schlagenhauf, F. (2020). Striatal Dopamine and Reward Prediction Error Signaling in Unmedicated Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 46(6), 1535-1546. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa055>
- Katthagen, Teresa, Fromm, S., Wieland, L., & Schlagenhauf, F. (2022). Models of

- Dynamic Belief Updating in Psychosis — A Review Across Different Computational Approaches. *Frontiers in Psychiatry*, 13: 814111. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.814111>
- Kirschbaum, C., Pirke, K.-M., & Hellhammer, D. H. (1993). The ‘Trier Social Stress Test’ – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*, 28(1–2), 76–81. <https://doi.org/10.1159/000119004>
- Koutsouleris, N., Dwyer, D. B., Degenhardt, F., Maj, C., Urquijo-Castro, M. F., Sanfelici, R., Popovic D., Oeztuerk O., Haas S. S., Weiske J. Ruef A., Kambeitz-Ilankovic L., Antonucci L. A., Neufang S., Schmidt-Kraepelin C., Ruhrmann S., Penzel N., Kambeitz J., Haidl TK., Rosen M., Chisholm K., Riecher-Rössler A., Egloff L., Schmidt A., Andreou C., Hietala J., Schirmer T., Romer G., Walger P., Franscini M., Traber-Walker N., Schimmelmann B.G., Flückiger R., Michel C., Rössler W., Borisov O., Krawitz P.M., Heekeren K., Buechler R., Pantelis C., Falkai P., Salokangas R. K. R., Lencer R., Bertolino A., Borgwardt S., Noethen M., Brambilla P., Wood S.J., Upthegrove R., Schultze-Lutter F., Theodoridou A., & Meisenzahl, E. (2021). Multimodal Machine Learning Workflows for Prediction of Psychosis in Patients With Clinical High-Risk Syndromes and Recent-Onset Depression. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 195–209. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3604>
- Lamontagne, S. J., Wash, S. I. J., Irwin, S. H., Zucconi, K. E., & Olmstead, M. C. (2022). Effects of dopamine modulation on chronic stress-induced deficits in reward learning. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 22(4), 736–753. <https://doi.org/10.3758/s13415-022-01001-3>
- Lange, K., Kühn, S., & Filevich, E. (2015). “Just another tool for online studies” (JATOS): An easy solution for setup and management of web servers supporting online studies. *PLoS ONE*, 10(6), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130834>
- Luettgau, L., Schlagenhauf, F., & Sjoerds, Z. (2018). Acute and past subjective stress influence working memory and related neural substrates. *Psychoneuroendocrinology*, 96, 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.036>
- Maia, T. V., & Frank, M. J. (2017). An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 52–66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.021>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement.

- PLoS Medicine*, 6(7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Murray, G. K., Cheng, F., Clark, L., Barnett, J. H., Blackwell, A. D., Fletcher, P. C., Robbins T. W., Bullmore E. T., & Jones, P. B. (2008). Reinforcement and reversal learning in first-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 848–855. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn078>
- Nair, A., Rutledge, R. B., & Mason, L. (2020). Under the Hood: Using Computational Psychiatry to Make Psychological Therapies More Mechanism-Focused. *Frontiers in Psychiatry*, 11:140 <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00140>
- Nassar, M. R., Waltz, J. A., Albrecht, M. A., Gold, J. M., & Frank, M. J. (2021). All or nothing belief updating in patients with schizophrenia reduces precision and flexibility of beliefs. *Brain*, 144(3), 1013–1029. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa453>
- Nassar, M. R., Wilson, R. C., Heasley, B., & Gold, J. I. (2010). An Approximately Bayesian Delta-Rule Model Explains the Dynamics of Belief Updating in a Changing Environment. *The Journal of Neuroscience*, 30(37), 12366–12378. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0822-10.2010>
- Nielsen, M. O., Rostrup, E., Wulff, S., Bak, N., Broberg, B. V., Lublin, H., Kapur S., & Glenthøj, B. (2012). Improvement of brain reward abnormalities by antipsychotic monotherapy in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 69(12), 1195–1204. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.847>
- Pearce, J. M., & Hall, G. (1980). A model for Pavlovian learning: Variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychological Review*, 87, pp. 532–552. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.87.6.532>
- Piray, P., & Daw, N. D. (2020). A simple model for learning in volatile environments. *PLoS PLoS Computational Biology*, 16(7), e1007963. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007963>
- Pluijm, M. Van Der, Cassidy, C., & Zandstra, M. (2020). Reliability and reproducibility of neuromelanin-sensitive imaging of the substantia nigra : a comparison of three different sequences. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 53, 712–721. <https://doi.org/10.1002/jmri.27384>
- Pruessner, J. C., Champagne, F., Meaney, M. J., & Dagher, A. (2004). Dopamine Release in Response to A Psychological Stress in Humans and Its Relationship to Early Life Maternal Care: A Positron Emission Tomography Study Using [11C] Raclopride. *Journal of Neuroscience*, 24(11), 2825–2831. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3422-03.2004>

- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(7), 916–931. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00108-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00108-7)
- Reddy, L. F., Waltz, J. A., Green, M. F., Wynn, J. K., & Horan, W. P. (2016). Probabilistic Reversal Learning in Schizophrenia: Stability of Deficits and Potential Causal Mechanisms. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(4), 942–951. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv226>
- Reiter, A. M. F., Deserno, L., Kallert, T., Heinze, H.-J., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2016). Behavioral and Neural Signatures of Reduced Updating of Alternative Options in Alcohol-Dependent Patients during Flexible Decision-Making. *The Journal of Neuroscience*, *36*(43), 10935 LP – 10948. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4322-15.2016>
- Reiter, A. M. F., Heinze, H. J., Schlagenhauf, F., & Deserno, L. (2017). Impaired Flexible Reward-Based Decision-Making in Binge Eating Disorder: Evidence from Computational Modeling and Functional Neuroimaging. *Neuropsychopharmacology*, *42*(3), 628–637. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.95>
- Rescorla, R. A., & Wagner, A. (1972). *A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement*. In A. H. Black, & W. F. Prokasy (Eds.), *Classical Conditioning II: Current Research and Theory* (p. 64-99). New York: Appleton-Century-Crofts.
- Robinson, O. J., Overstreet, C., Charney, D. R., Vytal, K., & Grillon, C. (2013). Stress increases aversive prediction error signal in the ventral striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(10), 4129–4133. <https://doi.org/10.1073/pnas.1213923110>
- Sasaki, M., Shibata, E., Ohtsuka, K., Endoh, J., Kudo, K., Narumi, S., & Sakai, A. (2010). Visual discrimination among patients with depression and schizophrenia and healthy individuals using semiquantitative color-coded fast spin-echo T1-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroradiology*, *52*(2), 83–89. <https://doi.org/10.1007/s00234-009-0595-7>
- Sasaki, M., Shibata, E., Tohyama, K., Takahashi, J., Otsuka, K., Tsuchiya, K., Takahashi S., Ehara S., Terayama Y., & Sakai, A. (2006). Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *NeuroReport*, *17*(11), 1215–1218. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7>

- Schlagenhauf, F., Huys, Q. J., Deserno, L., Rapp, M. A., Beck, A., Heinze, H. J., Dolan R., & Heinz, A. (2014). Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients. *Neuroimage*, *89*, 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.034>
- Schlagenhauf, Florian, Juckel, G., Koslowski, M., Kahnt, T., Knutson, B., Dembler, T., Kienast T., Gallinat J., Wrase J., & Heinz, A. (2008). Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine. *Psychopharmacology*, *196*(4), 673–684. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-1016-4>
- Schmidt, K.-H., & Metzler, P. (1992). *Wortschatztest: WST*. Beltz.
- Schultz, W. (2016). Dopamine reward prediction-error signalling: a two-component response. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(3), 183–195. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.26>
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, *275*(5306), 1593–1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
- Schulz, J., Zimmermann, J., Sorg, C., Menegaux, A., & Brandl, F. (2022). Magnetic resonance imaging of the dopamine system in schizophrenia – A scoping review. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 1–20. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.925476>
- Seow, T. X. F., & Gillan, C. M. (2020). Transdiagnostic Phenotyping Reveals a Host of Metacognitive Deficits Implicated in Compulsivity. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59646-4>
- Shibata, E., Sasaki, M., Tohyama, K., Otsuka, K., Endoh, J., Terayama, Y., & Sakai, A. (2008). Use of Neuromelanin-Sensitive MRI to Distinguish Schizophrenic and Depressive Patients and Healthy Individuals Based on Signal Alterations in the Substantia Nigra and Locus Ceruleus. *Biological Psychiatry*, *64*(5), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.021>
- Shields, G. S., Sazma, M. A., & Yonelinas, A. P. (2016). The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *68*, 651–668. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.038>
- Starcke, K., & Brand, M. (2016). Effects of stress on decisions under uncertainty: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *142*, 909–933. <https://doi.org/10.1037/bul0000060>
- Steinberg, E. E., Keiflin, R., Boivin, J. R., Witten, I. B., Deisseroth, K., & Janak, P. H. (2013). A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning.

- Nature Neuroscience*, 16(7), 966-973. <https://doi.org/10.1038/nn.3413>
- Stelly, C. E., Tritley, S. C., Rafati, Y., & Wanat, M. J. (2020). Acute Stress Enhances Associative Learning via Dopamine Signaling in the Ventral Lateral Striatum. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 40(22), 4391–4400. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3003-19.2020>
- Stephan, K. E., Diaconescu, A. O., & Iglesias, S. (2016). Bayesian inference, dysconnectivity and neuromodulation in schizophrenia. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(7), 1874–1876. <https://doi.org/10.1093/brain/aww120>
- Thompson, J. L., Pogue-Geile, M. F., & Grace, A. A. (2004). Developmental pathology, dopamine, and stress: A model for the age of onset of schizophrenia symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 875–900. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007139>
- Ueno, F., Iwata, Y., Nakajima, S., Caravaggio, F., Rubio, J. M., Horga, G., Cassidy C. M., Torres-Carmona E., de Luca V., Tsugawa S., Honda S., Moriguchi S., Noda Y., Gerretsen P., & Graff-Guerrero A. (2022). Neuromelanin accumulation in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 132, 1205–1213. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.028>
- Van Os, J, Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39(2), 179–195. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003814>
- Van Os, Jim, & Reininghaus, U. (2016). Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*, 15(2), 118–124. <https://doi.org/10.1002/wps.20310>
- Watanabe, Y., Tanaka, H., Tsukabe, A., Kunitomi, Y., Nishizawa, M., Hashimoto, R., Yamamori H., Fujimoto M., Fukunaga M., & Tomiyama, N. (2014). Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron activity in the substantia nigra of patients with schizophrenia. *PLoS ONE*, 9(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104619>
- Wells, G., Shea, B., o Connell, D. L., Peterson, J., Welch, Losos, M., Robertson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2014). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses*.

- abgerufen am 06.06.2023 unter https://www3.med.unipmn.it/dispense_ebm/2009-2010/Corso%20Perfezionamento%20EBM_Faggiano/NOS_oxford.pdf
- Wieland, L., Ebrahimi, C., Katthagen, T., Panitz, M., Luettgau, L., Heinz, A., Schlagenhaut F., Sjoerds, Z. (2023). Acute stress alters probabilistic reversal learning in healthy male adults. *The European Journal of Neuroscience*, 57(5), 824-839. <https://doi.org/10.1111/ejn.15916>
- Wieland, L., Fromm, S., Hetzer, S., Schlagenhaut, F., & Kaminski, J. (2021). Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Frontiers in Psychiatry*, 12:770282. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.770282>
- Yamashita, F., Sasaki, M., Fukumoto, K., Otsuka, K., Uwano, I., Kameda, H., Endoh J., & Sakai, A. (2016). Detection of changes in the ventral tegmental area of patients with schizophrenia using neuromelanin-sensitive MRI. *NeuroReport*, 27(5), 289–294. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000530>
- Zecca, L., Fariello, R., Riederer, P., Sulzer, D., Gatti, A., & Tampellini, D. (2002). The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease. *FEBS Letters*, 510(3), 216–220. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)03269-0](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)03269-0)

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Wieland, Lara, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Einfluss dopaminerger Neurotransmission und Stress auf Lernfunktionen und ihre Relevanz für Psychosen" / "Impact of dopaminergic neurotransmission and stress on functions of learning and their relevance for psychosis" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Lara Wieland hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: [Wieland, L., Fromm, S., Hetzer, S., Schlagenhaut, F., Kaminski, J.], [Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Case-Control Studies], [Frontiers in Psychiatry], [2021]

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der konzeptuellen Planung, der Literatursynthese (Tabelle 1 in Studie 1), statistischen Auswertung und Anfertigung von Abbildungen (Konzeptualisierung von Abbildung 1 und Abbildung 3 in Studie 1), Anfertigung des Manuskriptentwurfs und hauptsächliche Mitwirkung in der Manuskriptüberarbeitung.

Publikation 2: [Fromm, S., Wieland, L., Klettke, A., Nassar, M., Katthagen, T., Markett, S., Heinz, A., Schlagenhaut, F.], [Computational mechanisms of belief updating in relation to psychotic-like experiences], [Frontiers in Psychiatry], [2023]

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung an der konzeptuellen Planung der Studie, der Literatursynthese und der statistischen Auswertung und Abbildungen (Ergebnisse in Tabelle 2 in Studie 2, Mitwirkung an Abbildung 3 und 4), sowie substanzielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.

Publikation 3: [Wieland, L., Ebrahimi, C., Katthagen, T., Panitz, M., Luettgau, L., Heinz, A., Schlagenhaut, F., Sjoerds, Z.], [Acute stress alters probabilistic reversal learning in healthy male adults], [European Journal of Neuroscience], [2023]

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der statistischen Auswertung und Abbildungen (alle Abbildungen und Tabellen, außer Abbildung 4), Mitwirkung an der komputationalen Modellierung und Durchführung der neurofunktionalen Auswertung unter Anleitung, Anfertigung des Manuskriptentwurfs und hauptsächliche Mitwirkung in der Manuskriptüberarbeitung.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar der Studie 1

Wieland, L., Fromm, S., Hetzer, S., Schlagenhaut, F., Kaminski, J. (2021). Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Frontiers in Psychiatry*.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.770282>

Druckexemplar der Studie 2

Fromm, S., Wieland, L., Klettke, A., Nassar, M., Katthagen, T., Markett, S., Heinz, A., Schlagenhauf, F. (2023). Computational mechanisms of belief updating in relation to psychotic-like experiences. *Frontiers in Psychiatry*
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1170168>

Druckexemplar der Studie 3

Wieland, L., Ebrahimi, C., Katthagen, T., Panitz, M., Luettgau, L., Heinz, A., Schlagenhauf F., Sjoerds Z. (2023). Acute stress alters probabilistic reversal learning in healthy male adults. *European Journal of Neuroscience*.

<https://doi.org/10.1111/ejn.15916>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

- Fromm, S., Wieland, L., Klettke, A., Nassar, M., Katthagen, T., Markett, S., Heinz, A., Schlagenhauf, F. (2023). Computational mechanisms of belief updating in relation to psychotic-like experiences. *Frontiers in Psychiatry*. (IF: 5.43)
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1170168>
- Wieland, L., Ebrahimi, C., Katthagen, T., Panitz, M., Luettgau, L., Heinz, A., Schlagenhauf F., Sjoerds Z. (2023). Acute stress alters probabilistic reversal learning in healthy male adults. *European Journal of Neuroscience*. (IF: 3.698)
<https://doi.org/10.1111/ejn.15916>
- Katthagen, T., Fromm, S., Wieland, L., Schlagenhauf, F., (2022). Models of Dynamic Belief Updating in Psychosis – A Review Across Different Computational Approaches. *Frontiers in Psychiatry*. (IF: 5.43)
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.814111>
- Wieland, L., Fromm, S., Hetzer, S., Schlagenhauf, F., Kaminski, J. (2021). Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Frontiers in Psychiatry*. (IF: 5.43)
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.770282>
- Wieland, L. Schlagenhauf, F. (2021). Editorial for “Cross-Scanner Harmonization of Neuromelanin-Sensitive MRI for Multisite Studies”. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. (IF: 5.12)
<https://doi.org/10.1002/jmri.27924>
- Eckert, A.-L., Huthoff, H., Riepenhausen, A., Stadlbauer, J., Wieland, L. (2021). Psychische Gesundheit im Wissenschaftsbetrieb. Welche Rolle spielt Mental Health in der Hochschullandschaft und wie kann eine präventive Personalentwicklung unterstützen? *Personal in Hochschule und Wissenschaft entwickeln*
- Banasik-Jemielniak N., Bosacki S., Mitrowska A., Wyrębek Walters D., Wisiecka K., Copeland N. E., Wieland L., Popovic L., Piper J., Siemieniuk A. (2020). “Wonderful! We’ve just missed the bus.” – Parental use of irony and children’s irony comprehension. *PLoS ONE*. (IF: 3.75)
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228538>
- Gruber, J., Maclaine, E., Avard, E., Purcell, J., Cooper, G., Tobias, M., Earls, H., Wieland, L., Boggio, P., Palermo, R. (2020). Associations between hypomania proneness and attentional bias to happy, but not angry or fearful, faces in emerging adults. *Cognition and Emotion*. (IF: 2.72)
<https://doi.org/10.1080/02699931.2020.1810638>

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Florian Schlagenhaut für seine stetige kompetente Beratung, geduldige Anleitung und große Verlässlichkeit. Ich habe sehr von seinen klugen Denkanstößen und seinem Mut, auch vermeintlich Offensichtliches zu hinterfragen, sehr profitiert. Ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können.

Auch Prof. Dr. Zsuzsika Sjoerds, Dr. Lennart Luetzgau und Dr. Martin Panitz danke ich für das "Vererben" ihres Projekts, der kontinuierlichen Beratung in digitalen Treffen und den hilfreichen Analyseideen und Überarbeitungen. Weiterhin möchte ich Dr. Stefan Hetzer für seine fachkundige Beratung zu physikalischen Grundlagen der quantitativen Bildgebung, aber auch seine handfeste Unterstützung bei praktischen Problemen am MRT-Scanner danken.

Ein besonderer Dank geht außerdem an die AG Lernen und Kognition für die tägliche moralische und inhaltliche Unterstützung in der Datenanalyse-, erhebung und im Promotionsalltag: Sophie Fromm, Tal Geffen, Milena Musial, Dr. Claudia Ebrahimi, Dr. Teresa Katthagen, Dr. Nuria Doñamayor Alonso, Dr. Jakob Kaminski. Auch den im Projekt tätigen Studierenden und medizinischen Doktorand*innen möchte ich herzlich für ihre Tatkraft, sowie ihr Durchhaltevermögen und ihre Gelassenheit im Messtrubel danken: Isabel Stephan, Alix Deneault, Anna Schädlich, Tessa Jürgensen, Arne Klettke.

Zuletzt, aber genauso entscheidend, möchte ich meiner Familie, meinem Freundeskreis und meiner Freundin für ihre liebevolle Unterstützung, die hilfreichen Gespräche und ihren beständigen Rückhalt einen großen Dank aussprechen.

Die Dissertation wurde durch ein Promotionsstipendium des Einstein Center for Neurosciences unterstützt.