

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Campus Mitte  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Dysfunktionale Belohnungsverarbeitung und der Einfluss von  
Persönlichkeitsvariablen und Medikation jenseits nosologischer  
Grenzen - drei fMRT-Studien

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claudia Hägele

aus Bielefeld

Datum der Promotion: 05.06.2016

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Zusammenfassung</b> .....	2
<b>1. Einleitung</b> .....	4
<b>2. Zielstellung</b> .....	5
<b>3. Methodik</b> .....	6
3.1. Studiendesign.....	6
3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	7
3.3. Statistische Datenanalyse.....	8
<b>4. Ergebnisse</b> .....	10
<b>5. Diskussion</b> .....	14
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	18
<b>7. Anteilserklärung</b> .....	22
<b>8. Ausgewählte Publikationen</b> .....	24
8.1. Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation Correlates with Impulsivity in Alcoholics. ....	25
8.2. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. ....	34
8.3. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. ....	47
<b>Lebenslauf</b> .....	58
<b>Komplette Publikationsliste</b> .....	59
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	62
<b>Danksagung</b> .....	63

„Dysfunktionale Belohnungsverarbeitung und der Einfluss von Persönlichkeitsvariablen und  
Medikation jenseits nosologischer Grenzen - drei fMRT-Studien“

Claudia Hägele

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Campus Mitte, Charité-Universitätsmedizin Berlin

## **Zusammenfassung**

Psychische Erkrankungen werden aus klinischen Gesichtspunkten in Kategorien eingeteilt, die aus einer komplexen Vielzahl von Symptomen mit verschiedenen zugrunde liegenden neurobiologischen Korrelaten bestehen. Der dimensionale Ansatz versucht demgegenüber, neurobiologische Korrelate einzelner Kernsymptome, wie z.B. eine dysfunktionale Belohnungsverarbeitung, zu identifizieren, die diagnoseübergreifend bestehen können.

Gegenstand der hier vorliegenden publikationsbasierten Promotion ist die Untersuchung der neurobiologischen Grundlagen der Belohnungsverarbeitung bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen. Es wurden dabei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, einer depressiven Episode, einer Schizophrenie, einer manischen Episode und mit der Diagnose Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sowie gesunde Kontrollprobanden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht. Zusätzlich wurde der Einfluss von moderierenden Variablen wie der medikamentösen Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und von Persönlichkeitsvariablen geprüft.

Während der Erwartung einer Belohnung wiesen Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, einer Depression und einer Schizophrenie verminderte Aktivierungen des ventralen Striatums (VS) auf, einer Struktur des mesolimbischen Systems, welche eng mit der Verarbeitung belohnender Reize gekoppelt ist. Darüber hinaus war bei allen Probanden diese striatale Aktivierung mit der Ausprägung depressiver Symptome assoziiert. Bei depressiven Patienten normalisierte sich die Belohnungsverarbeitung nach medikamentöser Therapie bei gleichzeitiger Abnahme der Symptomatik. Patienten mit Alkoholabhängigkeit zeigten zusätzlich eine Assoziation der Belohnungsverarbeitung mit der Impulsivität.

Die aufgeführten Studien zeigen eine diagnoseübergreifende Dysfunktion der Belohnungserwartung, die mit depressiver Symptomatik assoziiert ist. Die Befunde unterstreichen die Bedeutung des dimensionalen Ansatzes in der Psychiatrie, der zu einem besseren Verständnis von Kernsymptomen psychischer Erkrankungen und der Entwicklung neuer Therapiestrategien beitragen kann.

## **Abstract**

Mental disorders are classified as clinical categories, which consist of complex patterns of symptoms with diverse neurobiological correlates. A dimensional approach, on the other hand, tries to identify neurobiological signatures of core symptoms, e.g. dysfunctional reward processing, which may be found in diverse mental disorders.

This dissertation assesses such neurobiological signatures of reward anticipation in major psychiatric disorders. Using functional magnetic resonance imaging, we examined patients with the diagnoses of alcohol dependence, major depressive disorder (MDD), schizophrenia, an acute manic episode, attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), and healthy controls. In addition, we assessed personality factors, and, in patients with MDD, the influence of treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI).

During reward anticipation, patients with alcohol dependence, MDD and schizophrenia showed diminished functional activation in the ventral striatum (VS), a core region of the mesolimbic reward system strongly implicated in reward learning. Ventral striatal hyporesponsiveness was associated with depressive symptoms across diagnostic categories. In patients with MDD, reward anticipation normalized after successful treatment. In patients with alcohol dependence, we observed an association between reward processing and impulsivity.

The present studies identified reward dysfunction across clinical boundaries and observed that it was associated with the severity of depressive symptoms. These findings underline the relevance of a dimensional approach in psychiatry, which can lead to a better understanding of core symptoms of mental disorders, and might help to develop new therapeutic strategies.

## 1. Einleitung

Bei verschiedenen psychischen Erkrankungen konnte eine veränderte Verarbeitung belohnungsassoziierter Reize nachgewiesen werden, einhergehend mit abweichenden Aktivierungsmustern des mesolimbischen Belohnungssystems, insbesondere des ventralen Striatums (VS), als neurobiologische Korrelate dieser dysfunktionalen Verarbeitungsstrategien<sup>1-3</sup>. Dabei scheint dem Botenstoff Dopamin eine besondere Bedeutung zuzukommen: Es konnte gezeigt werden, dass die phasische Dopaminausschüttung das motivationale Verhalten moderiert, und an der Zuschreibung von Bedeutsamkeit bzw. dem motivationalen Wert („incentive salience“) eines Reizes beteiligt ist, was zielgerichtetes Verhalten begünstigt<sup>4-6</sup>. Die phasische Dopaminausschüttung enkodiert dabei das „Prädiktionsfehler-Signal“; als solches wird die Differenz zwischen einer erwarteten und der tatsächlich erhaltenen Belohnung bezeichnet. Ein Prädiktionsfehlersignal tritt beispielsweise dann auf, wenn eine Belohnung oder ein an die Belohnung gekoppelter ankündigender Reiz unerwartet eintritt, es bleibt jedoch aus, wenn eine Belohnung zuverlässig eintrifft<sup>7-9</sup>.

Suchterkrankungen werden seit langem mit Störungen des dopaminergen Belohnungssystems in Verbindung gebracht, da alle bekannten Drogen inklusive Alkohol eine Erhöhung der Dopaminausschüttung im VS bewirken<sup>10</sup>. Die Dopaminausschüttung wirkt dabei als Verstärker des Verhaltens, das die Ausschüttung ausgelöst hat, was eine erneute Ausführung dieses Verhaltens begünstigt<sup>11, 12</sup>. Langfristig werden bei Alkohol- und Drogenkonsum adaptive Veränderungen des Belohnungssystems beobachtet: auf struktureller Ebene wurde beispielsweise eine erniedrigte Verfügbarkeit der Dopamin-D2-Rezeptoren sowie eine reduzierte Dopaminsynthese beschrieben<sup>13, 14</sup>, auf Verhaltensebene fällt es Patienten schwer, nicht-drogenassoziierten Belohnungsreizen Aufmerksamkeit entgegenzubringen und ihr Verhalten entsprechend zu modulieren<sup>15</sup>. Auch scheinen Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung sofortige Belohnungen später verfügbaren vorzuziehen, selbst wenn die sofortige Belohnung geringer ist<sup>16, 17</sup>. Diese verminderte Fähigkeit zum Belohnungsaufschub kennzeichnet impulsives Verhalten<sup>16, 17</sup>; und tatsächlich wurde bei Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung häufig eine erhöhte Impulsivität beschrieben<sup>18, 19</sup>.

Auch bei klinischen Depressionen wird ein Zusammenhang mit Störungen im Belohnungssystem diskutiert<sup>20, 21</sup>. Reduziertes synaptisches Dopamin und damit einhergehende erhöhte postsynaptische Sensitivität für Dopamin sind bei Depression beschrieben<sup>22</sup> und scheinen mit reduzierten Bemühungen um eine Belohnung einherzugehen<sup>23</sup>. Die Schwere der Symptomatik, insbesondere der Anhedonie, die in Zusammenhang mit einer verminderten Anstrengung für eine

Belohnung steht <sup>24</sup>, korrelierte dabei mit einer Abnahme der VS-Aktivierung auf Belohnungen sowie Belohnungsreize<sup>25-27</sup>. Verschiedene Studien konnten außerdem zeigen, dass auch Serotonin einen Einfluss auf die Belohnungsverarbeitung hat, und dass das dopaminerge und serotonerge System eng miteinander verknüpft sind<sup>28-30</sup>. So wird durch eine Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) das dopaminerge System indirekt beeinflusst<sup>31</sup>, ihr Einfluss auf das Belohnungssystem ist jedoch bislang nicht ausreichend geklärt.

Störungen der Impulskontrolle, der Motivation sowie Anhedonie sind nicht auf einzelne psychische Erkrankungen beschränkt, und klinische Klassifikationen von psychiatrischen Erkrankungen wie Alkoholabhängigkeit und Depression umfassen komplexe Störungsbilder mit einer Vielzahl von Symptomen<sup>32, 33</sup>. Der sogenannte dimensionale Ansatz greift die einzelnen Komponenten einer psychischen Erkrankung heraus und versucht, die zugrunde liegenden neurobiologischen Korrelate der Mechanismen zu identifizieren, die über Klassifikationsgrenzen hinaus bei verschiedenen Erkrankungen gefunden werden<sup>15, 34, 35</sup>. Dies soll zu einem besseren Verständnis der Symptome beitragen und die Entwicklung neuer Therapiestrategien ermöglichen<sup>33, 36, 37</sup>. Nachdem Störungen des Belohnungssystems bereits bei einer Vielzahl psychiatrischer Erkrankungen festgestellt wurden<sup>1-3</sup>, konnte eine Studie an Jugendlichen mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen erstmals diagnoseübergreifende Veränderungen des Belohnungssystems zeigen, die darüber hinaus mit dem Ausprägungsgrad bestimmter Symptome korrelierten<sup>38</sup>. Bei Erwachsenen stand eine vergleichbare Untersuchung verschiedener Störungsbilder in Bezug auf das Belohnungssystem bisher aus.

## **2. Zielstellung**

Die vorliegenden Arbeiten sollen einen Beitrag zum Verständnis der Belohnungserwartung und ihrer Dysfunktion bei unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen leisten. Es werden Hirnaktivierungen in relevanten Arealen, insbesondere im VS, bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, Depression, Schizophrenie, akuter manischer Episode und ADHS mit denen von gesunden Kontrollprobanden verglichen. Es soll eine Aussage darüber getroffen werden, ob sich die Belohnungsverarbeitung zwischen Patienten und gesunden Probanden, aber auch zwischen den Störungsbildern untereinander unterscheidet, und ob es – möglicherweise diagnoseübergreifende – Korrelationen mit klinischen und persönlichkeitsbezogenen Variablen wie Depressivität und Impulsivität gibt. Hierzu wurde in allen Studien das Belohnungsparadigma „Monetary Incentive Delay (MID) Task“ eingesetzt<sup>7</sup>, mit dem die Aktivierung des mesolimbischen Systems, insbesondere des VS<sup>39</sup>, während der Antizipation und Rückmeldung

einer Belohnung untersucht werden kann. Als Methode wurde die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) gewählt, welche die zerebralen blood-oxygen-level-dependent-(BOLD-)Antworten aufzeichnet und über den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung Rückschlüsse auf neuronale Aktivitäten zulässt.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie unterscheidet sich die Verarbeitung belohnungsanzeigender Reize bei Menschen mit einer Alkoholabhängigkeit von gesunden Kontrollprobanden? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsvariablen, im Speziellen der Impulsivität, und Störungen der Belohnungsverarbeitung bei Alkoholabhängigen?
2. Gibt es Störungen in der Verarbeitung belohnungsanzeigender Reize bei Menschen mit einer depressiven Episode? Welchen Einfluss hat eine sechswöchige Therapie mit dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Escitalopram auf die Belohnungsverarbeitung? Gibt es einen Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und Hirnaktivierungen während der Belohnungserwartung, und wird dieser von der medikamentösen Therapie beeinflusst?
3. Zeigen sich Unterschiede in der Verarbeitung belohnungsanzeigender Reize zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, Depression, Schizophrenie, akuter manischer Episode sowie ADHS und gesunden Probanden? Korrelieren Angst und Depressivität nosologieübergreifend (dimensional) mit der Aktivierung im VS über alle diagnostischen Gruppen hinweg?

### **3. Methodik**

#### ***3.1. Studiendesign***

##### **Studie 1**

In der ersten Studie wurden 19 männliche Patienten mit Alkoholabhängigkeit kurz nach Entgiftung und 19 gesunde altersgematchte männliche Kontrollprobanden untersucht. Mittels fMRT wurde die BOLD-Antwort der Teilnehmer während der Antizipationsphase eines Belohnungsparadigmas („MID-Task“<sup>7</sup>) gemessen. Zusätzlich wurde die Interaktion von Belohnungsverarbeitung und Impulsivität untersucht.

##### **Studie 2**

Es nahmen 15 Patienten mit Depression (5 Frauen) sowie 15 für Alter, Geschlecht, verbalen IQ und Rauchverhalten gematchte Kontrollprobanden an dieser Studie teil. Sie absolvierten das

gleiche Belohnungsparadigma wie in der ersten Studie, während mittels fMRT ihre BOLD-Antwort zu zwei Messzeitpunkten gemessen wurde. Zum ersten Messzeitpunkt waren alle Teilnehmer frei von Medikation, zum zweiten Messzeitpunkt waren die Patienten sechs Wochen open-label mit Escitalopram behandelt worden. Zu beiden Zeitpunkten wurde die Schwere der depressiven Symptomatik gemessen und ihr Einfluss auf die BOLD-Antwort in der Antizipationsphase untersucht.

### **Studie 3**

In die letzte Studie wurden 130 Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Diagnosen (Alkoholabhängigkeit, n=26 (1 Frau); Schizophrenie, n=44 (17 Frauen); Depression, n=24 (7 Frauen); akute manische Episode einer bipolaren affektiven Erkrankung, n=13 (5 Frauen); Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), n=23 (2 Frauen)) sowie 54 (13 Frauen) gesunde Kontrollprobanden eingeschlossen. Es wurden mittels des MID Paradigmas im MRT die funktionalen Korrelate der Belohnungserwartung über die psychiatrischen Erkrankungen hinweg untersucht. Darüber hinaus wurde der Einfluss von Depressivität und Angst auf die BOLD-Antwort untersucht.

## ***3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie***

### **3.2.1. Technischer Aufbau**

Die fMRT-Daten wurden an einem 1.5 Tesla Magnetresonanztomographen mit einer Standard-Kopfspule (Magnetom Vision®, Siemens AG, Erlangen) erhoben. Die Datenakquisition erfolgte mit einer Siemens Produktsequenz (Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI), Gradientenecho), deren Parameter an das Belohnungsparadigma angepasst waren. Während des Scanvorganges wurden die visuellen Stimuli über ein optisches System durch einen von einem PC angesteuerten Beamer auf einen Spiegel an der Kopfspule projiziert, wodurch den Probanden die Betrachtung der Präsentation ermöglicht wurde.

### **3.2.2. Belohnungsparadigma**

In allen Studien wurde eine modifizierte Version des „MID“ Paradigmas<sup>7</sup> durchgeführt. Das Belohnungsparadigma besteht aus zwei Durchgängen à 72 Runden, in denen der Geldgewinn der Teilnehmer von ihrer Reaktion auf einen Zielreiz abhängt. In der Antizipationsphase zu Beginn jeder Runde wird den Probanden durch ein Symbol angezeigt, ob sie Geld gewinnen oder Geldverlust vermeiden können, oder ob es sich um eine neutrale Runde handelt, in der die

Reaktion auf den Zielreiz ohne Konsequenz bleibt. Die variierende Höhe der Beträge wird ebenfalls angezeigt (s. Abb. 1). Die Teilnehmer erlernen die Symbole bereits vor der fMRT-Messung und werden informiert, dass ihnen ihr Gewinn im Anschluss bar ausgezahlt wird. Um Lernunterschiede während der Messung zu vermeiden, durchlaufen alle Teilnehmer einen Probedurchgang (ohne Gewinnauszahlung). Der Antizipationsphase folgt nach einem Zeitintervall variabler Länge der Zielreiz, auf den die Teilnehmer möglichst rasch per Knopfdruck reagieren müssen. Zum Abschluss der Runde wird den Teilnehmern ihr aktueller Gewinn bzw. Verlust sowie der Gesamtkontostand angezeigt. Haben die Teilnehmer innerhalb des definierten Zeitfensters auf den Zielreiz reagiert, erhöht sich der Kontostand („erfolgreicher Gewinn“) oder bleibt gleich („erfolgreiche Verlustvermeidung“). War die Reaktion zu langsam, bleibt der Kontostand gleich („kein Gewinn“) oder verkleinert sich („keine Verlustvermeidung“). In neutralen Runden bleibt der Kontostand unabhängig von der Reaktionszeit unverändert.

**Abbildung 1:** (A) Die verschiedenen Symbole der Antizipationsphase und ihr jeweiliger monetärer Wert. (B) Beispielhafter Ablauf eines Durchganges, hier mit erfolgreichem Gewinn.

**Diese Abbildung (Figure 1 in Stoy et al., 2012; Publikation 8.2) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

### 3.3. Statistische Datenanalyse

#### Allgemeines

Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mittels des Analysesoftwarepaketes SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>; SPM5 für Studie 1&2 und SPM8 für Studie 3); in Studie 3 wurde außerdem die Software ArtRepair genutzt (<http://cibsr.stanford.edu/tools/human-brain-project/artrepair-software.html>), um im ersten Schritt eine Korrektur für technische Artefakte durchzuführen. Die weitere Vorverarbeitung aller Daten umfasste die Korrektur für zeitliche Verzögerungen bei der Schichtakquisition, Bewegungskorrekturen, räumliche Normalisierung auf ein Standardhirn und räumliche Glättung. Die vorverarbeiteten Daten wurden anschließend in der Einzelstatistik (first level) im Allgemeinen Linearen Modell (ALM) voxelweise analysiert. Dabei wurden sowohl individuelle Nulllinien-Kontrastbilder (BOLD-Antwort während einer Bedingung im Vergleich zur Nulllinie) als auch differenzielle Kontrastbilder (Vergleich der BOLD-Antwort mehrerer Bedingungen) angelegt. In Abhängigkeit von der Fragestellung

wurden diese Kontrastbilder dann in der Gruppenstatistik (second level) ausgewertet. Zur Korrektur für multiples Testen wurde die in SPM5 bzw. SPM8 implementierte Family-Wise-Error-(FWE)-Prozedur angewandt. Hypothesengeleitet wurde in allen drei Studien eine ROI des VS zur FWE-Korrektur bei  $p < 0.05$  verwendet.

Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten sowie weitere Analysen erfolgten mit der SPSS-Software (Studie 1: Version 12; Studie 3: Version 19; SPSS, Chicago, IL).

### **Studie 1**

Um Aktivierungen während der Ankündigung von Gewinn und Verlustvermeidung zu erfassen, wurden auf Probandenebene die differenziellen Kontraste „Antizipation von Gewinn > Antizipation der neutralen Bedingung“ sowie „Antizipation von Verlustvermeidung > Antizipation der neutralen Bedingung“ angelegt, wobei die drei verschiedenen Abstufungen (0,10 Cent; 0,60 Cent; 3 Euro) für Gewinn und Verlustvermeidung jeweils zusammengefasst wurden. Zusätzlich wurden die Feedbackbedingungen modelliert und ebenso zu differenziellen Kontrasten zusammengefasst („erfolgreicher > kein Gewinn“; „erfolgreiche > keine Verlustvermeidung“). Auf Gruppenebene (2nd-Level-Analysen) wurden die Aktivierungen mittels t-Tests für unabhängige Stichproben (Gesunde Kontrollprobanden vs. Patienten mit Alkoholabhängigkeit) berechnet. Der Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivierung während der Antizipationsphasen und dem Persönlichkeitsfaktor Impulsivität (erhoben mittels Barratt-Impulsivitätsskala, BIS 10<sup>40</sup>) wurde mit einer Regressionsanalyse untersucht.

### **Studie 2**

Auf Einzelstatistikebene wurden für die Antizipationsphase die differentiellen Kontraste für die Bedingungen maximaler Gewinn (+3 Euro) bzw. maximale Verlustvermeidung (-3 Euro) versus der neutralen Bedingung berechnet („Antizipation maximaler Gewinn > kein Gewinn“; „Antizipation maximale Verlustvermeidung > kein Gewinn“). Auf Gruppenebene wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung mit den Faktoren „Gruppe“ (Patienten/Kontrollen), „Zeit“ (prä/post) und „Subjekt“ (individuelle BOLD-Antwort) berechnet. Da es keine medizierte Kontrollgruppe gab, ist dieses Design nicht voll faktoriell; es wurde dennoch gewählt, um Änderungen der BOLD-Antwort zwischen den Messzeitpunkten in der Patientengruppe zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde der Interaktionskontrast „(Patienten mit Depression T2 > T1) – (Kontrollprobanden T1 > T2)“ a priori definiert. Die Assoziation von der VS-Aktivierung und der depressiven Symptomatik (erhoben mittels Hamilton Rating Scale

of Depression (HDRS)<sup>41</sup>, Beck Depression Inventory (BDI)<sup>42</sup> und mittels der Anhedonie-Subskala, berechnet aus BDI-Items<sup>43, 44</sup>) wurde mit einer Korrelationsanalyse überprüft.

### **Studie 3**

Es wurden die gleichen differentiellen Kontraste wie in Studie 1 für die Antizipationsphase („Antizipation von Gewinn > Antizipation der neutralen Bedingung“; „Antizipation von Verlustvermeidung > Antizipation der neutralen Bedingung“) sowie für die Feedbackphase („erfolgreicher > kein Gewinn“; „erfolgreiche > keine Verlustvermeidung“) angelegt und die Abstufungen entsprechend zusammengefasst. Aufgrund der signifikanten Gruppenunterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht und Rauchverhalten der Probanden wurden diese drei Variablen in allen Analysen zu Gruppenunterschieden als Kovariaten modelliert. Die Gruppenunterschiede wurden durch vollfaktorielle Varianzanalysen mit F-Kontrasten berechnet. Post-hoc wurden die extrahierten Parameterschätzwerte der VS-ROI der fünf diagnostischen Gruppen mit denen der gesunden Kontrollgruppe mittels t-Test in SPSS verglichen.

Der Zusammenhang zwischen Depressivität (gemessen mit dem BDI) und Angst (gemessen mit dem State-Trait Anxiety Inventory (STAI)<sup>45</sup> und VS-Aktivierung über alle diagnostischen Gruppen hinweg wurde mit einer Korrelationsanalyse untersucht. In partiellen Korrelationsanalysen wurde zudem für Alter, Geschlecht, Rauchverhalten und diagnostische Kategorie kontrolliert. Die Vorhersagekraft der striatalen Aktivierung für den Ausprägungsgrad von Depressivität und Angst über die Effekte von Alter, Geschlecht, Rauchverhalten und diagnostischer Kategorie hinaus wurde mittels einer stufenweisen Regressionsanalyse geprüft. Abschließend wurde der Regression ein Interaktionsterm (Produkt aus diagnostischer Kategorie und VS-Aktivierung) hinzugefügt. Damit sollte ausgeschlossen werden, dass mögliche Assoziationen der VS-Aktivierung und der Depressivität bzw. Angst durch signifikante Gruppenunterschiede bedingt wurden.

## **4. Ergebnisse**

### ***4.1. Studie 1: Dysfunktionale Belohnungsverarbeitung und Impulsivität bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit***

Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit wurden im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant höhere Impulsivitätswerte festgestellt. Während der Antizipation von Gewinn zeigten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine verminderte Aktivierung im rechten VS. Dies konnte trendweise auch bei der Antizipation von Verlust

beobachtet werden. Während der Gewinnantizipation konnte außerdem eine signifikante negative Korrelation zwischen der Impulsivität und der neuronalen Aktivierung im rechten VS und im linken anterioren Cingulum speziell in der Gruppe der Patienten mit Alkoholabhängigkeit beobachtet werden (siehe Abb. 2).

In der Feedbackphase zeigten sich weder signifikanten Effekte innerhalb der Gruppen noch Gruppenunterschiede. Eine Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung und Impulsivität wurde nicht festgestellt.

**Abbildung 2:** Korrelation der Impulsivitätswerte (Gesamtwert BIS-10) und neuronaler Aktivierung während der Antizipation von Gewinn: (A) Ergebnisse der post-hoc Gruppenspezifischen Regressionsanalyse von BIS-10 und der Aktivierung im VS für Kontrollen (rot) und Patienten (blau) mit den entsprechenden 95%igen Konfidenzintervallen. (B) Ergebnisse der Korrelationsanalyse von Impulsivität und Hirnaktivierung während der Antizipation von Gewinn (mit signifikanten Zusammenhängen im VS und anteriorem Cingulum.)

**Diese Abbildung (Figure 4 in Beck et al., 2009; Publikation 8.1) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

#### ***4.2. Studie 2: Zusammenhang zwischen dysfunktionaler Belohnungsverarbeitung und Symptomschwere bei Patienten mit Depression***

In der ANOVA zeigte sich während der Antizipation von Verlust ein signifikanter Gruppenunterschied im VS bilateral und eine Zeit-x-Gruppe-Interaktion im linken VS. Während der Antizipation von Gewinn zeigte sich in der ANOVA kein signifikanter Gruppenunterschied, und nur ein Trend in der Interaktion (siehe Abb. 3).

**Abbildung 3:** (A) Interaktionseffekt “Gruppe-x-Zeit” des Kontrastes “Antizipation Verlust vs. Neutral“. (B) Parameterschätzer des Kontrastes.

(C) Signifikante Korrelation zwischen VS-Aktivierung während der Antizipation von Verlust im Peak-Voxel und Symptomschwere in Punkten (N=13). *Links:* Aktivierung korreliert mit BDI-Gesamtsumme zum Zeitpunkt T1. *Mitte:* Aktivierung korreliert mit der BDI-Anhedonie Subskala zu Zeitpunkt T1. *Rechts:* Zeiteffekt (Differenz T2 - T1) auf die BOLD-Antwort korreliert mit Verbesserung der BDI-Gesamtsumme (T1-T2).

**Diese Abbildung (Figure 2 in Stoy et al., 2012; Publikation 8.2) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

Im Gruppenvergleich zum ersten Messzeitpunkt zeigten Patienten mit einer Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine verminderte bilaterale striatale BOLD-Antwort während der Antizipation von Verlust, und eine verminderte BOLD-Antwort im rechten VS während der Antizipation von Gewinn. Nach der sechswöchigen Behandlung mit Escitalopram unterschieden sich Patienten nicht mehr von den gesunden Kontrollprobanden; beide Gruppen zeigten eine signifikante neuronale Aktivierung im VS während der Antizipationsphase.

Darüber hinaus zeigte sich zum ersten Messzeitpunkt ein Zusammenhang zwischen verminderter VS-Aktivierung und depressiver Symptomatik: Die BDI-Werte sowie die Anhedonie-Werte der BDI-Subskala korrelierten negativ mit der VS-Aktivierung bei der Antizipation von Verlust, und die erhöhte VS-Aktivierung beim zweiten Messzeitpunkt bei Verlustantizipation war positiv mit einer Abnahme der BDI-Werte korreliert. Eine ähnliche positive Korrelation konnte trendweise auch für die Gewinnantizipation festgestellt werden (siehe Abb. 4).

**Abbildung 4:** (A) VS-Aktivierung während der Kontraste „Antizipation Verlust vs. Neutral“ (*oben*) bzw. „Antizipation Gewinn vs. Neutral“ (*unten*) zu T1. Patienten mit Depression zeigen signifikant weniger VS-Aktivierung als Kontrollen. (B) Parameterschätzer für die Interaktionseffekt Gruppe-x-Zeit im VS während der Antizipation von Verlust (*signifikanter Effekt; oben*) und während der Antizipation von Gewinn (*Trend; unten*).

**Diese Abbildung (Figure 3 in Stoy et al., 2012; Publikation 8.2) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

#### ***4.3. Studie 3: Dysfunktionale Gewinnantizipation und Depressivität bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen und Gesunden***

Es zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied während der Antizipation von Gewinn im rechten VS (siehe Abb. 5) und als Trend im linken VS. In den post-hoc t-Tests zeigte sich bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine signifikante Reduktion im rechten VS im Kontrast „Antizipation Gewinn vs. neutrale Bedingung.“ Auch bei Patienten mit Depression sowie bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit zeigte sich eine signifikant verminderte VS-Aktivierung rechts im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Hingegen zeigten Patienten mit ADHS bzw. akuter manischer Episode keine Unterschiede der

neuronalen Aktivierung im Vergleich zu Kontrollen. Außerhalb des VS wurden explorativ keine weiteren Gruppenunterschiede gefunden.

**Abbildung 5:** Unterschiede in der rechten VS-Aktivierung während des Kontrastes „Antizipation Gewinn vs. Neutral“ zwischen den diagnostischen Gruppen. (A) Signifikanter Haupteffekt „Gruppe“. (B) Balkendiagramm der Parameterschätzer für die einzelnen diagnostischen Gruppen. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen.

**Diese Abbildung (Figure 2 in Hägele et al., 2015; Publikation 8.3) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

Weder in der Antizipation von Verlust noch während der Feedback-Bedingungen wurden signifikante Gruppenunterschiede festgestellt. Daher wurden hier keine weiteren Analysen durchgeführt.

**Abbildung 6:** Signifikante negative Korrelation zwischen fMRT-Signal während der Antizipation von Gewinn und depressiver Symptomatik, gemessen mit dem BDI.

**Diese Abbildung (Figure 3 in Hägele et al., 2015; Publikation 8.3) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

Der BDI wurde bei allen Probanden mit Ausnahme der Patienten mit einer akuten manischen Episode erhoben. Über alle Gruppen hinweg zeigte sich eine signifikante negative bivariate Korrelation der BDI-Werte mit der BOLD-Antwort während der Gewinnantizipation. In weiterführenden Korrelations- und Regressionsanalysen, die für Alter, Geschlecht, Rauchverhalten und Medikation kontrollierten, wurde dieser Zusammenhang bestätigt. Darüber hinaus konnte durch die Berechnung des Interaktionsterms gezeigt werden, dass trotz signifikanter Gruppenunterschiede der BDI-Werte die Assoziation von BDI und VS-Aktivierung sich zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied (siehe Abb. 6).

## 5. Diskussion

### Alkoholabhängigkeit und der Einfluss der Impulsivität

Bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit zeigte sich eine signifikant niedrigere Aktivierung des VS während der Antizipation von Gewinn als bei der gesunden Kontrollgruppe. Bei der Antizipation von Verlust zeigte sich ein ähnlicher Gruppenunterschied, der jedoch nicht signifikant wurde. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass das VS eine der Kernregionen des Belohnungssystems darstellt und insbesondere für die Verarbeitung belohnungsrelevanter Stimuli verantwortlich ist. Ebenso konnte gezeigt werden, dass das Belohnungssystem bei Menschen mit einer Alkoholabhängigkeit gestört ist und belohnungsrelevante - wie hier monetäre - Reize weniger Aufmerksamkeit erfahren. Die Befunde stehen im Einklang mit der Annahme, dass das Belohnungssystem von Patienten mit einer Suchterkrankung durch die Drogen neu organisiert wird, so dass Drogenreize auf Kosten anderer (belohnender) Reize überproportional mehr Beachtung finden<sup>15</sup>.

Darüber hinaus wurden in der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe höhere Werte für anamnestisch erhobene Impulsivität festgestellt. Diese korrelierten negativ mit der neuronalen Aktivierung im VS und im anterioren Cingulum während der Erwartung von Gewinn. Dies ist ein Hinweis darauf, dass erhöhte Impulsivität mit einer verminderten Aktivierung des VS während der Belohnungsantizipation assoziiert ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen zwei Studien an Patienten mit Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätssyndrom<sup>1, 46</sup>. Während bei impulsiven Probanden die Reaktion auf den Erhalt einer Belohnung unverändert war, war ein neuronales Korrelat der Aufrechterhaltung der Belohnungserwartung offenbar reduziert. Dies könnte dazu beitragen, dass es impulsiven Menschen schwerer fällt, eine Belohnung aufzuschieben. Auch könnte das verminderte neuronale Ansprechen auf einen appetitiven Reiz kompensatorisch ein impulsives Suchen nach unmittelbarer Belohnung bedingen, was wiederum zu verstärktem Substanzgebrauch führen könnte<sup>47</sup>.

Zusammenfassend gibt die Studie Hinweise darauf, dass eine verminderte Aktivierung des VS während der Antizipation von Belohnung ein neurobiologisches Korrelat impulsiven Verhaltens bei Alkoholabhängigkeit ist. Da dieser Befund auch bei Menschen mit ADHS gefunden wurde, könnte dysfunktionale Belohnungserwartung jenseits nosologischer Grenzen ein neurobiologisches Korrelat impulsiven Verhaltens darstellen. In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, ob die Störungen der Belohnungserwartung eine Folge oder die Ursache

impulsiven Verhaltens und exzessiven Substanzgebrauches sind, und ob sie durch spezifische Therapien beeinflusst werden können.

### **Depression, Symptomschwere und der Einfluss pharmakologischer Intervention**

Bei Patienten mit einer unbehandelten depressiven Episode konnte ebenfalls eine verminderte Aktivierung des VS während der Antizipationsphase gezeigt werden. In dieser Patientengruppe war die Verminderung der neuronalen Aktivierung während der Antizipation von Verlust sogar deutlich ausgeprägter als während der Antizipation von Gewinn. Während einer depressiven Episode scheint die VS-Aktivierung also nicht nur bei der Verarbeitung von positiven Reizen<sup>25, 26</sup> und Verstärkungslernen<sup>48, 49</sup> reduziert zu sein, sondern auch bei der Verarbeitung von salienten (relevanten) Reizen, die einen möglicherweise aversiven Ausgang vorhersagen. Patienten, bei denen nur noch minimale VS-Aktivierung beobachtet werden konnte, berichteten mehr depressive Symptome, insbesondere in Bezug auf Anhedonie. Die Assoziation von depressiver Symptomatik mit verminderter neuronaler Aktivierung war während der Antizipation von Verlust signifikant, und während der Antizipation von Gewinn als Trend zu beobachten. Auf Verhaltensebene könnte das verminderte Ansprechen auf Gewinn- und Verlust-anzeigende Reize dazu führen, dass Patienten sich weniger bemühen, positive Erfahrungen zu suchen, und vor allem weniger motiviert sind, negative zu vermeiden<sup>50</sup>. Dies passt zu dem Modell der erlernten Hilflosigkeit<sup>51</sup>, demzufolge Patienten mit einer depressiven Erkrankung der Überzeugung sind, wenig Kontrolle über, oder Einflussmöglichkeiten auf, ihre (aversive) Situation zu haben.

Nach sechswöchiger Therapie mit dem SSRI Escitalopram konnten keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen mehr festgestellt werden. Der Gruppe-x-Zeit-Effekt war dabei während der Verlustantizipation signifikant. Der Anstieg der VS-Aktivierung während der Erwartung von Verlust war darüber hinaus mit einer Besserung der depressiven Symptomatik assoziiert. Ähnliche Veränderungen konnten beispielsweise auch nach Tiefenhirnstimulation<sup>52, 53</sup> und spezieller Verhaltenstherapie gezeigt werden<sup>54</sup>. Diese Befunde sprechen dafür, dass die verminderte neuronale Aktivierung mit einem amotivationalen Zustand einhergeht, der sich unter Therapie bessert.

Trotz der beobachteten Verbesserungen auf neurobiologischer und symptomaler Ebene kann aufgrund des Studiendesigns mit nicht-verblindeter Behandlung der Patienten ohne Placebo-Gruppe keine abschließende Aussage über den Effekt der Medikation gemacht werden. Die beobachtete Veränderung muss also nicht durch die Medikation bedingt sein, sondern könnte auch in Folge der verbesserten Stimmung auftreten. In früheren Studien mit SSRIs konnte

allerdings ebenfalls eine Verbesserung mesolimbischer Aktivierung im Zusammenhang mit einer Abnahme depressiver Symptomatik gezeigt werden<sup>55, 56</sup>.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass Störungen des mesolimbischen Belohnungssystems auch bei Depression eine Rolle spielen. Die verminderte Aktivierung während der Antizipationsphase könnte ein neurobiologisches Korrelat depressiver, insbesondere amotivationaler Symptome sein, die sich unter anderem durch Pharmakotherapie positiv beeinflussen lassen.

### **Diagnoseübergreifende Korrelate dysfunktionaler Belohnungsantizipation**

Aufgrund der bisherigen Befunde zur mesolimbischen Dysfunktion in verschiedenen Diagnosegruppen, die möglicherweise neuronale Korrelate insbesondere depressiver Symptomatik darstellen, wurde in der dritten Studie die Antizipation von Gewinn und Verlust zwischen Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen und gesunden Probanden und die diagnoseübergreifende, dimensionale Assoziation mit depressiver Symptomatik erfasst. Während der Antizipation von Gewinn zeigte sich eine signifikante Reduktion der VS-Aktivierung bei Patienten mit einer Schizophrenie. Dieser Befund passt in eine Reihe von Studien, die eine verminderte mesolimbische Aktivierung bei Patienten mit Schizophrenie bei Belohnungserwartung<sup>57-59</sup> nachwiesen. Auch bei Patienten mit einer depressiven Episode bzw. einer Alkoholabhängigkeit zeigte sich eine verminderte Aktivierung des VS, die jedoch moderater ausfiel als bei Patienten mit einer Schizophrenie. Die bisherigen Befunde zur Gewinnantizipation bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit sind auch weniger konsistent<sup>60, 61</sup>. Ähnliches gilt für die depressive Erkrankung; die mesolimbische Aktivierung während einer depressiven Episode scheint nur moderat vermindert zu sein<sup>62-64</sup>. Bei Patienten mit einer manischen Episode oder ADHS konnte keine Veränderung der VS-Aktivierung während der Gewinnantizipation detektiert werden. Frühere Studien bei Patienten mit ADHS berichten teilweise Hypoaktivierung des VS bei der Erwartung einer Belohnung; die Inkonsistenz der Ergebnisse werden den Unterschieden in Medikation und Symptomstärke zwischen den Studien zugeschrieben<sup>65, 66</sup>.

Die diagnose-abhängigen Unterschiede in der VS-Aktivierung sind vermutlich durch graduelle und strukturelle Unterschiede der dopaminergen Dysfunktion sowie durch Beeinflussung weiterer Transmittersysteme (z.B. Serotonin) bedingt<sup>13, 67-69</sup>. Diagnose-übergreifend korrelierte die VS-Aktivierung mit der Schwere der depressiven Symptomatik. Dies weist darauf hin, dass depressive Symptome ein Korrelat dysfunktionaler Belohnungserwartung sein könnten. Da

durch phasische Dopaminausschüttung Gewinnen und auch gewinn-anzeigenden Reizen eine motivationale Salienz (Bedeutung) zugeschrieben wird, was gleichzeitig zu einer positiven (erwartungsvollen) Stimmung führt<sup>69, 70</sup>, kann eine verminderte Dopaminausschüttung die neuronale Antizipationsverarbeitung beeinträchtigen, was klinisch die depressive Symptomatik der Apathie und Anhedonie bedingen kann<sup>71, 72</sup>. Der fehlende Zusammenhang von Angstsymptomatik und mesolimbischer Dysfunktion lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass Angstsymptome eher mit serotonerger Modulierung der Amygdala und anderer limbischer Areale assoziiert sind<sup>73, 74</sup>.

In dieser Studie wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede bei der Erwartung von Verlust festgestellt. Die bisherige Studienlage lässt vermuten, dass das MID-Paradigma besser geeignet ist, neuronale Korrelate der Gewinnerwartung zu erfassen<sup>39, 75</sup>. So konnte auch kein Zusammenhang von depressiver oder Angst-Symptomatik mit der neuronalen Aktivierung bei Verlusterwartung diagnoseübergreifend beobachtet werden.

Da die diagnostischen Gruppen in den vorausgegangenen Studien jeweils einzeln mit gesunden Kontrollprobanden verglichen wurden, waren statt einer umfassenden psychologischen Testbatterie überwiegend jeweils störungsspezifische Persönlichkeitsvariablen erhoben worden. Aus diesem Grund konnten in dieser Studie mögliche weitere dimensionale Korrelate der Belohnungserwartung nicht erfasst werden.

### **Schlussfolgerung**

Die vorliegenden Arbeiten belegen, dass die neuronalen Korrelate der Belohnungserwartung bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen im VS vermindert sind, wobei neben diagnosespezifischen Unterschieden ein diagnoseübergreifender Zusammenhang zwischen der Aktivierung des VS und der Schwere depressiver Symptomatik gezeigt werden konnte. Diese Befunde unterstützen die Annahme, dass psychiatrische Erkrankungen komplexe Phänotypen mit einer Vielzahl einzelner Symptome darstellen, und dass Symptome mit einer vergleichbaren neurobiologischen Grundlage bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen dimensional in unterschiedlicher Ausprägung auftreten. Das gezielte Erforschen diagnoseübergreifender Kernsymptome könnte daher das Verständnis neurobiologischer Mechanismen psychischer Erkrankungen verbessern und damit einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien leisten.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX. Ventral striatal hyporesponsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. Mar 1 2007;61(5):720-724.
2. Adinoff B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry*. Nov-Dec 2004;12(6):305-320.
3. Henriques JB, Davidson RJ. Decreased responsiveness to reward in depression. *Cognition Emotion*. 2000;14(5):711-724.
4. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*. Sep-Dec 1993;18(3):247-291.
5. Heinz A, Knable MB, Coppola R, et al. Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability--an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr Res*. May 4 1998;31(1):19-26.
6. Schmidt K, Nolte-Zenker B, Patzer J, Bauer M, Schmidt LG, Heinz A. Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*. Mar 2001;34(2):66-72.
7. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*. Dec 4 2001;12(17):3683-3687.
8. Montague PR, Hyman SE, Cohen JD. Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*. Oct 14 2004;431(7010):760-767.
9. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science*. Mar 14 1997;275(5306):1593-1599.
10. Wise RA. The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *J Abnorm Psychol*. May 1988;97(2):118-132.
11. Di Chiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend*. May 1995;38(2):95-137.
12. Robbins TW, Everitt BJ. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol*. Apr 1996;6(2):228-236.
13. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, et al. Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: a combined [<sup>18</sup>F]DOPA and [<sup>18</sup>F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *Am J Psychiatry*. Aug 2005;162(8):1515-1520.
14. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, et al. Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry*. Oct 2004;161(10):1783-1789.
15. Heinz A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia--psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry*. Mar 2002;17(1):9-16.
16. Hariri AR, Brown SM, Williamson DE, Flory JD, de Wit H, Manuck SB. Preference for immediate over delayed rewards is associated with magnitude of ventral striatal activity. *J Neurosci*. Dec 20 2006;26(51):13213-13217.
17. Green L, Myerson J. A discounting framework for choice with delayed and probabilistic rewards. *Psychol Bull*. Sep 2004;130(5):769-792.
18. Dom G, D'Haene P, Hulstijn W, Sabbe B. Impulsivity in abstinent early- and late-onset alcoholics: differences in self-report measures and a discounting task. *Addiction*. Jan 2006;101(1):50-59.

19. Rubio G, Jimenez M, Rodriguez-Jimenez R, et al. The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: a 4-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res*. Sep 2008;32(9):1681-1687.
20. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. Apr 2001;11(2):240-249.
21. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. Mar 2007;64(3):327-337.
22. Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ, et al. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Arch Gen Psychiatry*. Nov 2005;62(11):1228-1236.
23. Neill DB, Fenton H, Justice JB. Increase in accumbal dopaminergic transmission correlates with response cost not reward of hypothalamic stimulation. *Behav Brain Res*. Dec 2 2002;137(1-2):129-138.
24. Treadway MT, Buckholtz JW, Schwartzman AN, Lambert WE, Zald DH. Worth the 'EEfRT'? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS One*. 2009;4(8):e6598.
25. Epstein J, Pan H, Kocsis JH, et al. Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry*. Oct 2006;163(10):1784-1790.
26. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. Dec 1 2005;58(11):843-853.
27. Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, et al. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry*. Mar 15 2004;55(6):578-587.
28. Daw ND, Kakade S, Dayan P. Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Netw*. Jun-Jul 2002;15(4-6):603-616.
29. Cools R, Robinson OJ, Sahakian B. Acute tryptophan depletion in healthy volunteers enhances punishment prediction but does not affect reward prediction. *Neuropsychopharmacology*. Aug 2008;33(9):2291-2299.
30. Kranz GS, Kasper S, Lanzenberger R. Reward and the serotonergic system. *Neuroscience*. Apr 14 2010;166(4):1023-1035.
31. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther*. Feb 2007;113(2):296-320.
32. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. Aug 22 2009;374(9690):635-645.
33. Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci*. Jan 2012;16(1):81-91.
34. Van Praag HM, Asnis GM, Kahn RS, et al. Nosological tunnel vision in biological psychiatry. A plea for a functional psychopathology. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;600:501-510.
35. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. Jul 2010;167(7):748-751.
36. Insel TR. Next-generation treatments for mental disorders. *Sci Transl Med*. Oct 10 2012;4(155):155ps119.
37. Canli T, Lesch KP. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci*. Sep 2007;10(9):1103-1109.
38. Beblo G, Bertocci MA, Fournier JC, et al. Parsing dimensional vs diagnostic category-related patterns of reward circuitry function in behaviorally and emotionally dysregulated

- youth in the longitudinal assessment of manic symptoms study. *JAMA Psychiatry*. Jan 2014;71(1):71-80.
39. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*. Aug 15 2001;21(16):RC159.
  40. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. Nov 1995;51(6):768-774.
  41. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Feb 1960;23:56-62.
  42. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck Depression Inventory - Second Edition manual*. San Antonio, TX. The Psychological Corporation; 1997.
  43. Leventhal AM, Chasson GS, Tapia E, Miller EK, Pettit JW. Measuring hedonic capacity in depression: a psychometric analysis of three anhedonia scales. *J Clin Psychol*. Dec 2006;62(12):1545-1558.
  44. Pizzagalli DA, Jahn AL, O'Shea JP. Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: a signal-detection approach. *Biol Psychiatry*. Feb 15 2005;57(4):319-327.
  45. Spielberger CD, Gorsuch, R.L., Lushene, R.E. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, C.A.: Consulting Psychologists Press; 1970.
  46. Strohle A, Stoy M, Wrase J, et al. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage*. Feb 1 2008;39(3):966-972.
  47. Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*. Jun 6 2008;320(5881):1352-1355.
  48. Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Milders M, Reid I, Steele JD. Abnormal temporal difference reward-learning signals in major depression. *Brain*. Aug 2008;131(Pt 8):2084-2093.
  49. Steele JD, Kumar P, Ebmeier KP. Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain*. Sep 2007;130(Pt 9):2367-2374.
  50. Chase HW, Frank MJ, Michael A, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Approach and avoidance learning in patients with major depression and healthy controls: relation to anhedonia. *Psychol Med*. Mar 2010;40(3):433-440.
  51. Seligman ME. Learned helplessness as a model of depression. Comment and integration. *J Abnorm Psychol*. Feb 1978;87(1):165-179.
  52. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. Jan 15 2010;67(2):110-116.
  53. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*. Jan 2008;33(2):368-377.
  54. Dichter GS, Felder JN, Petty C, Bizzell J, Ernst M, Smoski MJ. The effects of psychotherapy on neural responses to rewards in major depression. *Biol Psychiatry*. Nov 1 2009;66(9):886-897.
  55. Zangen A, Nakash R, Overstreet DH, Yadid G. Association between depressive behavior and absence of serotonin-dopamine interaction in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*. Jun 2001;155(4):434-439.
  56. Boyer P, Tassin JP, Falissart B, Troy S. Sequential improvement of anxiety, depression and anhedonia with sertraline treatment in patients with major depression. *J Clin Pharm Ther*. Oct 2000;25(5):363-371.
  57. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage*. Jan 15 2006;29(2):409-416.

58. Esslinger C, Englisch S, Inta D, et al. Ventral striatal activation during attribution of stimulus saliency and reward anticipation is correlated in unmedicated first episode schizophrenia patients. *Schizophr Res*. Sep 2012;140(1-3):114-121.
59. Nielsen MO, Rostrup E, Wulff S, et al. Alterations of the brain reward system in antipsychotic naive schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. May 15 2012;71(10):898-905.
60. Bjork JM, Smith AR, Chen G, Hommer DW. Mesolimbic recruitment by nondrug rewards in detoxified alcoholics: effort anticipation, reward anticipation, and reward delivery. *Hum Brain Mapp*. Sep 2012;33(9):2174-2188.
61. Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, et al. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage*. Apr 1 2007;35(2):787-794.
62. Knutson B, Bhanji JP, Cooney RE, Atlas LY, Gotlib IH. Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biol Psychiatry*. Apr 1 2008;63(7):686-692.
63. Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. Jun 2009;166(6):702-710.
64. Smoski MJ, Felder J, Bizzell J, et al. fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. *J Affect Disord*. Nov 2009;118(1-3):69-78.
65. Stoy M, Schlagenhauf F, Schlochtermeyer L, et al. Reward processing in male adults with childhood ADHD--a comparison between drug-naive and methylphenidate-treated subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. Jun 2011;215(3):467-481.
66. Carmona S, Hoekzema E, Ramos-Quiroga JA, et al. Response inhibition and reward anticipation in medication-naive adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a within-subject case-control neuroimaging study. *Hum Brain Mapp*. Oct 2012;33(10):2350-2361.
67. Abi-Dargham A, van de Giessen E, Slifstein M, Kegeles LS, Laruelle M. Baseline and amphetamine-stimulated dopamine activity are related in drug-naive schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry*. Jun 15 2009;65(12):1091-1093.
68. Martinez D, Gil R, Slifstein M, et al. Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry*. Nov 15 2005;58(10):779-786.
69. Drevets WC, Gautier C, Price JC, et al. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry*. Jan 15 2001;49(2):81-96.
70. Hasler G, Fromm S, Carlson PJ, et al. Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*. May 2008;65(5):521-531.
71. Gradin VB, Kumar P, Waiter G, et al. Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain*. Jun 2011;134(Pt 6):1751-1764.
72. Heinz A, Schmidt LG, Reischies FM. Anhedonia in schizophrenic, depressed, or alcohol-dependent patients--neurobiological correlates. *Pharmacopsychiatry*. Jul 1994;27 Suppl 1:7-10.
73. Heinz AJ, Beck A, Meyer-Lindenberg A, Sterzer P, Heinz A. Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nat Rev Neurosci*. Jul 2011;12(7):400-413.
74. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. Jul 19 2002;297(5580):400-403.
75. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull*. May 2010;36(3):472-485.

## 7. Anteilserklärung

Claudia Hägele hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

1. Beck A, Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J. Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation Correlates with Impulsivity in Alcoholics. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 15;66(8):734-42.

30%: Begleitung und Betreuung der Probanden bei den fMRT-Messungen, Durchführung von fMRT-Messungen, Dateneigabe, statistische Auswertung der Daten mit SPM5 und SPSS, substantielle Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.

2. Stoy M, Schlagenhauf F, Sterzer P, BERPohl F, Hägele C, Suchotzki K, Schmack K, Wrase J, Ricken R, Knutson B, Adli M, Bauer M, Heinz A, Ströhle A. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *J Psychopharmacol*. 2012 May;26(5):677-88.

30%: Rekrutierung von Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen, klinische Untersuchung und Blutentnahme der Probanden, Begleitung und Betreuung der Probanden bei den fMRT-Messungen, Durchführung von fMRT-Messungen, Dateneigabe, statistische Auswertung der Daten mit SPM5 und SPSS, substantielle Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.

3. Hägele C, Schlagenhauf F, Rapp M, Sterzer P, Beck A, BERPohl F, Stoy M, Ströhle A, Wittchen HU, Dolan RJ, Heinz A. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan;232(2):331-41.

70%: Rekrutierung von Patienten und gesunden Kontrollen, klinische Untersuchung und Blutentnahme der Probanden, Begleitung und Betreuung der Probanden bei den fMRT-Messungen, Durchführung von fMRT-Messungen, Dateneigabe, statistische Auswertung der

Daten mit SPM8 und SPSS, Schreiben des Manuskriptentwurfes und substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.

Prof. Dr. Andreas Ströhle

Claudia Hägele

## **8. Ausgewählte Publikationen**

### ***8.1. Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation Correlates with Impulsivity in Alcoholics.***

Beck A, Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J. Biol Psychiatry. 2009 Oct 15;66(8):734-42.

**IMPACT FACTOR 2009: 8.926**

### ***8.2. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram.***

Stoy M, Schlagenhauf F, Sterzer P, BERPohl F, Hägele C, Suchotzki K, Schmack K, Wrase J, Ricken R, Knutson B, Adli M, Bauer M, Heinz A, Ströhle A. J Psychopharmacol. 2012 May;26(5):677-88.

**IMPACT FACTOR 2012: 3.374**

### ***8.3. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders.***

Hägele C, Schlagenhauf F, Rapp M, Sterzer P, Beck A, BERPohl F, Stoy M, Ströhle A, Wittchen HU, Dolan RJ, Heinz A. Psychopharmacology (Berl). 2015 Jan;232(2):331-41.

**IMPACT FACTOR 2014: 3.988**

***Publikation 8.1. Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation Correlates with Impulsivity in Alcoholics.***

Beck A, Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J. Biol Psychiatry. 2009 October 15;66(8):734-42.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560123>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.035>

***Publikation 8.2. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram.***

Stoy M, Schlagenhaut F, Sterzer P, BERPohl F, Hägele C, Suchotzki K, Schmack K, Wrase J, Ricken R, Knutson B, Adli M, Bauer M, Heinz A, Ströhle A. J Psychopharmacol. 2012 May;26(5):677-88.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926423>

<http://dx.doi.org/10.1177/0269881111416686>

***Publikation 8.3. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders.***

Hägele C, Schlagenhauf F, Rapp M, Sterzer P, Beck A, Bermanpohl F, Stoy M, Ströhle A, Wittchen HU, Dolan RJ, Heinz A. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan;232(2):331-41.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24973896>

<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-014-3662-7>

## **Lebenslauf**

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

## Komplette Publikationsliste

### Originalarbeiten

---

Koch SP, **Hägele C**, Haynes JD, Heinz A, Schlagenhaut F, Sterzer P. Diagnostic classification of schizophrenia patients on the basis of regional reward-related fMRI signal patterns. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3):e0119089.

Sebold M, Deserno L, Nebe S, Schad DJ, Garbusow M, **Hägele C**, Keller J, Jünger E, Kathmann N, Smolka MN, Rapp MA, Schlagenhaut F, Heinz A, Huys QJ. Model-based and model-free decisions in alcohol dependence. *Neuropsychobiology*. 2014;70(2):122-31.

**Hägele C**, Friedel E, Kienast T, Kiefer F. How do we 'learn' addiction? Risk factors and mechanisms getting addicted to alcohol. *Neuropsychobiology*. 2014;70(2):67-76.

**Hägele C**, Strik W, Heinz A. Addiction as a learned behavior. Editorial. *Neuropsychobiology*. 2014;70(2):65-6.

**Hägele C**, Schlagenhaut F, Rapp M, Sterzer P, Beck A, BERPohl F, Stoy M, Ströhle A, Wittchen HU, Dolan RJ, Heinz A. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan;232(2):331-41.

Aderhold V, Weinmann S, **Hägele C**, Heinz A. Frontal brain volume reduction due to antipsychotic drugs? *Nervenarzt*. 2015 Mar;86(3):302-23.

Aderhold V, Weinmann S, **Hägele C**, Heinz A. Can long-term treatment with antipsychotic drugs lead to structural brain damage? *Pro. Nervenarzt*. 2013 Sep;84(9):1117-9.

Stoy M, Schlagenhaut F, Sterzer P, BERPohl F, **Hägele C**, Suchotzki K, Schmack K, Wrase J, Ricken R, Knutson B, Adli M, Bauer M, Heinz A, Ströhle A. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *J Psychopharmacol*. 2012 May;26(5):677-88.

BERPohl F, Kahnt T, Dalanay U, **Hägele C**, Sajonz B, Wegner T, Stoy M, Adli M, Krüger S, Wrase J, Ströhle A, Bauer M, Heinz A. Altered representation of expected value in the orbitofrontal cortex in mania. *Hum Brain Mapp*. 2010 Jul;31(7):958-69.

BERPohl F, Walter M, Sajonz B, Lücke C, **Hägele C**, Sterzer P, Adli M, Heinz A, Northoff G. Attentional modulation of emotional stimulus processing in patients with major depression--alterations in prefrontal cortical regions. *Neurosci Lett*. 2009 Oct 2;463(2):108-13.

Beck A, Schlagenhaut F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, **Hägele C**, Knutson B, Heinz A, Wrase J. Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation

Correlates with Impulsivity in Alcoholics. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 15;66(8):734-42.

Friedel E, Schlagenhaut F, Sterzer P, Park SQ, BERPohl F, Ströhle A, Stoy M, Puls I, Hägele C, Wrase J, Büchel C, Heinz A. 5-HTT genotype effect on prefrontal-amygdala coupling differs between major depression and controls. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Aug;205(2):261-71.

BERPohl F, Dalanay U, Kahnt T, Sajonz B, Heimann H, Ricken R, Stoy M, Hägele C, Schlagenhaut F, Adli M, Wrase J, Ströhle A, Heinz A, Bauer M. A preliminary study of increased amygdala activation to positive affective stimuli in mania. *Bipolar Disord*. 2009 Feb;11(1):70-5.

### Vorträge

---

Hägele C, Friedel E, Beck A, Charlet K, Sebold M, Garbusow M, Heinz A. Alterations in cue-reactivity and learning mechanism in alcohol dependent patients. *22nd European Congress of Psychiatry, European Psychiatric Association*. 01.-04. April 2014.

Hägele C, Beck A, Heinz A. Gender differences in alcohol-associated brain atrophy. *14<sup>th</sup> Congress of the European Association for Biomedical Research on Alcoholism*. 08.-11. September 2013.

Hägele C, Beck A, Heinz A. Dysfunction of reward-related learning and alcohol dependence. *Deutscher Suchtkongress*. 03.-06. Oktober 2012.

### Poster

---

Hägele C, Schlagenhaut F, Heinz A. Reward Processing in Schizophrenia: Does Gender matter? *European Meeting on Women's Mental Health*. 07.-08. Mai 2015.

Hägele C, Friedel E, Schlagenhaut F, Sterzer P, Beck A, BERPohl F, Rapp M, Stoy M, Ströhle A, Dolan RJ, Heinz A. Reward Expectation and Affective Responses across Psychiatric Disorders - A Dimensional Approach; *Society of Biological Psychiatry 69th Annual Scientific Convention*. 08.-10. Mai 2014.

Hägele C, Friedel E, Schlagenhaut F, Sterzer P, Beck A, BERPohl F, Stoy M, Ströhle A, Heinz A. Emotion Processing across Psychiatric Disorders - A Dimensional Approach. *21st European Congress of Psychiatry, European Psychiatric Association*. 06.-09. April 2013.

Hägele C, Schlagenhaut F, Sterzer P, Beck A, BERPohl F, Stoy M, Ströhle A, Heinz A. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressed mood across psychiatric disorders. *DGPPN-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde*. 21.-24. November 2012.

Sterzer P, **Hägele C**, Schmack K, Schlagenhaut F, Puls I, Heinz A, Ströhle A. 5-HTT genotype effect on reward-related modulation of medial prefrontal activity in major depression. *16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. 6.-10. Juni 2010.

**Hägele C**, Sterzer P, Stoy M, Schlagenhaut F, Friedel E , Puls I, Heinz A, Ströhle A. The Catechol-O-Methyl Transferase Val<sup>158</sup>Met Polymorphism And Its Influence On Reward Processing In Major Depressive Disorder. *3rd Meeting of West European Societies of Biological Psychiatry*. 02.-04. Juni 2010.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Claudia Hägele, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Dysfunktionale Belohnungsverarbeitung und der Einfluss von Persönlichkeitsvariablen und Medikation jenseits nosologischer Grenzen - drei fMRT-Studien“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

30.06.2015

---

Claudia Hägele

## Danksagung

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Andreas Ströhle, möchte ich ganz herzlich für seine langjährige zuverlässige, kompetente und geduldige Betreuung und Förderung danken. Er hat mir viel Freiraum gelassen, war immer für mich ansprechbar und hat mich insbesondere während schwieriger Phasen immer motiviert und unterstützt, wofür ich ihm sehr dankbar bin.

Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz, dem ich viele entscheidende Ideen und Denkanstöße zu verdanken habe, und ohne den die Arbeit in dieser Form nicht denkbar gewesen wäre. Ich bin ihm sehr dankbar für seine beharrliche Förderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit, für sein Vertrauen und für seine Unterstützung und Motivation in Klinik und Lehre.

Mein besonderer Dank gilt auch Dr. Florian Schlagenhaut für seine stetige, geduldige, äußerst kompetente und engagierte Unterstützung bei der Analyse, Interpretation und Veröffentlichung der Daten. Ich danke ihm herzlich für seine großartige Anleitung und Beratung von der ersten Stunde an.

Außerdem gilt mein Dank Prof. Dr. Philipp Sterzer und Prof. Dr. Dr. Michael Rapp für ihre uneigennütige Unterstützung und ihre wertvollen Anregungen zu Analyse, Interpretation und Veröffentlichung der Daten.

Dr. Meline Stoy bin ich sehr dankbar für ihre kompetente, intensive und geduldige Betreuung und Anleitung, insbesondere für ihre Unterstützung beim Einstieg in meine Arbeit.

Ihr und meinen Kolleginnen Dr. Eva Friedel und Dr. Anne Beck danke ich von Herzen für ihre langjährige Unterstützung, ihren Zuspruch und ihr offenes Ohr bei der Arbeit an der Charité und darüber hinaus.

Eine Arbeit über den dimensionalen Ansatz wäre undenkbar gewesen ohne die transdiagnostische und kollegiale Unterstützung der Mitglieder der Arbeitsgruppen „Angst und ADHS“, „Affektive Störungen“ und „Bildgebung“, denen ich herzlich danken möchte, insbesondere Prof. Dr. Felix BERPohl, Dr. Umut Dalanay, Dr. Martin Dinges, Melanie Feeser, Gabriela Rosenblau, Lorna Schlochtermeier, Dr. Katharina Schmack, Dr. Anja Siewert-Siegmund, Kristina Suchotzki, Dr. André Wittmann, Dr. Jana Wrase, Dr. Torsten Wüstenberg und Dr. Elisabeth Zschucke.

Ebenso danke ich allen Studienteilnehmern sehr für ihre engagierte und uneigennütige Teilnahme.

Frau Sabine Nawrotzki danke ich für ihre Unterstützung, ihren Rückhalt und ihren Humor. Ohne sie wäre die Arbeit in Forschung und Lehre nicht denkbar.

Meiner Familie und meinem Freundeskreis bin ich zutiefst dankbar für ihre liebevolle, ideelle und auch materielle Unterstützung weit über mein Studium hinaus; sie haben mir damit diesen Weg überhaupt erst ermöglicht.