

Belohnungslernen bei Sucht und Depression

Dissertation

zur Erlangung des
Doktorgrades der Philosophie (Dr. phil.)

vorgelegt

der Philosophischen Fakultät I
der Martin-Luther-Universität zu Halle-Wittenberg

von

Frau Yvonne Paelecke-Habermann

geb. am 17.04.1975 in Berlin

Gutachter:

Prof. Dr. Bernd Leplow (Halle/Saale)

Prof. Dr. Andrea Kübler (Würzburg)

Tag der Verteidigung: 16. April 2009

»Ein Tag ohne Tabak, das wäre für mich der Gipfel der Schalheit, ein vollständig öder und reizloser Tag, und wenn ich morgens sagen müsste: heute gibt's nichts zu rauchen – ich glaube, ich fände den Mut gar nicht, aufzustehen, wahrhaftig, ich bliebe liegen.«

BRUNO PREISENDÖRFER *Die letzte Zigarette*

»Die Zigarette ist das vollständige Urbild des Genusses: Sie ist köstlich und läßt uns unbefriedigt.«

OSCAR WILDE *Aphorismen*

»Er würde sich in seinem Sessel zurücklehnen, würde die Fingerspitzen zu einem kleinen Kirchturm zusammenlegen und mir sagen, warum ich nicht schlafen, nicht lesen, nicht essen konnte und warum mir alles, was die Leute taten, so albern vorkam, da sie zuletzt doch nur starben.«

SILVIA PLATH *Die Glasglocke*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
I	Theoretischer Teil	9
2	Das Belohnungssystem	11
2.1	Das Dopamin-System	12
2.1.1	Dopaminerge Bahnen und Zellgruppen im Gehirn	12
2.1.2	Der Neurotransmitter Dopamin	15
2.1.3	Interaktionen zwischen Dopamin und Serotonin	18
2.1.4	Interaktionen zwischen Dopamin und Glutamat	19
2.1.5	Die psychologische Bedeutung von Dopamin	20
2.2	Die Basalganglien	35
2.3	Die Amygdala	38
2.4	Limbische Kortexareale	43
2.5	Theoretische Modelle	51
2.5.1	Das Modell der Belohnung	51
2.5.2	Das Netzwerkmodell des Belohnungslernens und Entscheidungs- verhaltens	60
3	Tabakabhängigkeit	65
3.1	Definition und Diagnostik	66
3.1.1	Klassifikatorische Diagnostik	67

3.1.2	Dimensionale Diagnostik	69
3.2	Wirkung und gesundheitliche Folgen	70
3.2.1	Unmittelbare Effekte	71
3.2.2	Gesundheitliche Folgen langjährigen Konsums	73
3.3	Komorbidität mit anderen Achse-I-Störungen	73
3.4	Neuropsychobiologie des Suchtverhaltens	76
3.4.1	Dopamin und Belohnung	76
3.4.2	Sucht und Exekutivfunktionen	77
3.4.3	Sucht und der Nucleus accumbens	81
3.4.4	Molekulare Plastizität	82
3.4.5	Sensitisierung	84
3.4.6	Craving	88
3.4.7	Das Belohnungsdefizit-Syndrom	93
3.4.8	Gedächtnis und Suchtgedächtnis	95
3.4.9	Der Suchtverlauf am Beispiel des Nikotins	97
3.4.10	Neuropsychologie der Nikotinabhängigkeit	102
3.5	Fazit	114
4	Depression und dysphorische Zustände	117
4.1	Definitionen	118
4.1.1	Depression und Depressivität	118
4.1.2	Dysphorische Stimmung	119
4.2	Diagnostische Verfahren	121
4.2.1	Depression und Depressivität	121
4.3	Die Pathophysiologie der Depression und dysphorischer Zustände .	122
4.3.1	Strukturelle und funktionelle neuropathologische Veränderungen bei der Depression	122
4.3.2	Das Belohnungssystem und Depressionen	125
4.3.3	Dopamin, Belohnung und Depression	127
4.3.4	Neuronale Substrate dysphorischer Stimmung	131
4.4	Neuropsychologie der Depression und dysphorischer Zustände . .	137
4.4.1	Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen	138
4.4.2	Belohnungsabhängiges Lernen und Entscheidungsverhalten	141
4.5	Fazit	150

II	Experimenteller Teil	153
5	Operationalisierung	155
5.1	Aufmerksamkeitsbias	156
5.1.1	Voruntersuchung zur Auswahl des Wortmaterials	157
5.1.2	Durchführung des EST	159
5.2	Implizites Belohnungslernen	161
5.3	Explizites belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten	172
5.4	Die Stimmungsinduktion	175
5.4.1	Verwendete Methoden	177
5.4.2	Durchführung der Stimmungsinduktion	178
5.5	Begleitdiagnostik	182
5.5.1	Klinische Begleitdiagnostik	182
5.5.2	Variablen des Konsum- und Suchtverhaltens	185
5.5.3	Neuropsychologische Begleitdiagnostik	189
5.6	Methodische Umsetzung	192
5.6.1	Statistische Verfahren zur Hypothesenprüfung	192
5.6.2	Explorative Analysen	196
6	Abhängiger vs. gelegentlicher Tabakkonsum - Studie 1	197
6.1	Fragestellung	197
6.2	Methoden	201
6.2.1	Stichprobe	201
6.2.2	Operationalisierung	203
6.3	Hypothesen	207
6.4	Ergebnisse	208
6.4.1	Aufmerksamkeitsbias	208
6.4.2	Implizites Belohnungslernen	211
6.4.3	Explizites belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten	214
6.4.4	Explorative Analysen	218
6.5	Diskussion	218
6.5.1	Integration und Einordnung der Befunde	219
6.5.2	Kritische Würdigung	225
6.5.3	Fazit	227

6.6	Zusammenfassung	230
7	Gesättigte vs. entzückige Raucher - Studie 2	233
7.1	Fragestellung	233
7.2	Methoden	234
7.2.1	Stichprobe	234
7.2.2	Operationalisierung	238
7.3	Hypothesen	239
7.4	Ergebnisse	240
7.4.1	Implizites Belohnungslernen	240
7.4.2	Explizites belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten	244
7.4.3	Explorative Analysen	248
7.5	Diskussion	248
7.5.1	Integration und Einordnung der Befunde	249
7.5.2	Kritische Würdigung	253
7.5.3	Fazit	255
7.6	Zusammenfassung	258
8	Dysphorische Stimmung als Modell für Depression - Studie 3	261
8.1	Fragestellung	261
8.2	Methoden	264
8.2.1	Stichprobe	264
8.2.2	Operationalisierung	266
8.3	Hypothesen	269
8.4	Ergebnisse	270
8.4.1	Implizites Belohnungslernen	270
8.4.2	Explizites belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten	275
8.4.3	Explorative Analysen	278
8.5	Diskussion	279
8.5.1	Integration und Einordnung der Befunde	279
8.5.2	Kritische Würdigung	283
8.5.3	Fazit	286
8.6	Zusammenfassung	288

III	Abschlussdiskussion	291
9	Integration und Einordnung der Befunde	293
9.1	Integration	294
9.1.1	Tabakabhängigkeit	294
9.1.2	Dysphorische Stimmung	296
9.2	Methodische Kritik	297
9.2.1	Operationalisierung	297
9.2.2	Weitere Qualitätskriterien	304
9.3	Theoretische Implikationen	305
9.3.1	Rückschlüsse auf die Pathomechanismen der Sucht	305
9.3.2	Rückschlüsse auf die Pathomechanismen der Depression	308
10	Ausblick	311
10.1	Anregungen für die zukünftige Forschung	311
10.1.1	Sucht	311
10.1.2	Depression	314
10.2	Implikationen für die klinische Praxis	315
10.2.1	Therapie der Tabakabhängigkeit	315
10.2.2	Therapie der Depression	318
	Literaturverzeichnis	321
IV	Anhang	367
	Ergänzende Berechnungen	369
	Muster der hausinternen Fragebögen	375

Vorwort

Die vorliegende Dissertation entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin bei Prof. Dr. Bernd Leplow in der Abteilung für Klinische Psychologie am Institut für Psychologie.

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, ohne deren Mitwirken die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Für Betreuung und Unterstützung bin ich besonders Prof. Dr. Bernd Leplow zu Dank verpflichtet, der mir die Umsetzung meiner Ideen ermöglichte. Seine konstruktive Hilfe, aber auch kritischen Anregungen haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Prof. Dr. Andrea Kübler danke ich herzlichst für ihre fachliche Unterstützung und kollegialen Zuspruch, ihre Begeisterung für die Suchtforschung, die wir gemeinsam haben, und die vielen hilfreichen Mails und Gespräche. Und ich danke Dr. Johannes Pohl, von dem ich so viel gelernt habe.

Ein herzlicher Dank geht an Dipl.-Grafik-Designer Thorsten Drößler für die liebevolle Herstellung des Eiskäufers. PD Dr. Michael Macht gilt Dank für die Bereitstellung des Filmmaterials für die Stimmungsinduktion. Bei der Datenerhebung haben mich Kristen Rummel, Dorothee Müller, Wibke Engel, Heide Lehmann, Saskia Heide und Thomas Michel tatkräftig unterstützt. Meinen herzlichen Dank dafür! Kristen danke ich insbesondere für zahlreiche inhaltliche und methodische Diskussionen.

Anja Beinert und Katarina Somborski danke ich für ihr Interesse und ihre Begeisterung für die Forschung, aber auch für ihre Anteilnahme in schwierigen Phasen sowie die kritische Durchsicht und sorgfältige Korrektur früherer Fassungen dieser Arbeit.

Mit meinen lieben Kollegen Annett Göppert, Katrin Zaltauskas, Lars-Eric Pe-

tersen und Uwe Wolfradt konnte ich immer auch die schönen Dinge des Lebens teilen.

Mein innigster Dank gilt meinem Mann Marko, ohne den ich nicht den Mut gehabt hätte, Wissenschaftlerin zu werden. Danke für alles!

Ich hoffe, mit dieser Arbeit einen Beitrag für die Erforschung und Behandlung von suchtbezogenen Störungen und Depressionen leisten zu können und mich so bei allen Probanden und Betroffenen erkenntlich zu zeigen. Diese Arbeit ist Ihnen gewidmet.

Halle, im Dezember 2008

Yvonne Paelecke-Habermann

Kapitel 1

Einleitung

Das Studium des Belohnungssystems und seiner psychischen Funktionen sind in den affektiven Neurowissenschaften von enormer Bedeutung, da Dysfunktionen des Belohnungssystems psychopathologische Symptome bei einer Vielzahl psychischer Störungen, von der Sucht (z. B. ständige Belohnungssuche bei Drogenkonsum) bis zur Depression (z. B. Verlust des positiven Empfindens bei und der Suche nach Belohnung), bedingen können. Die beiden Störungen Depression und abhängiger Drogenkonsum als extreme Formen der Dysfunktionalität des Belohnungssystems stehen im Zentrum der vorliegenden Arbeit. Ziele sind die Spezifizierung und Beschreibung der belohnungsbezogenen Symptome bei Sucht und Depression mit Hilfe experimentell neuropsychologischer Verfahren.

Die Initiierung nahezu aller Handlungen wird über den Antrieb zur Erreichung eines Ziels, einer Belohnung oder des Wegfalls einer negativen Konsequenz gesteuert (Berridge & Robinson, 2003). Dazu gehören individuell überlebenswichtige Handlungen, wie Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, arterhaltende, wie Paarungsverhalten und Brutpflege, aber auch Handlungen zur Erreichung gelernter Ziele, wie Geld, soziale Anerkennung oder auch Suchtverhalten. Eine Belohnung wird erfahren als *making things better*, ein Zustand der angenehm ist, angestrebt und erwünscht wird. Das Erfahren einer Belohnung, wie wohlschmeckende Speisen, Freundschaft, Liebe oder auch Drogen, zieht hedonische Konsequenzen (Vergnügen, Freude) nach sich und initiiert folgende Lernprozesse: a) Gefallen an dem

belohnenden Ziel, b) Lernen von Stimuli, die die Verfügbarkeit der Belohnung vorhersagen und von Handlungen, die zum Erhalt führen und c) Zuweisung eines Werts oder motivationalen Status zur Belohnung, so dass aus verschiedenen Verhaltensoptionen die richtige ausgewählt und die erforderlichen Ressourcen mobilisiert werden können. Der motivationale Status, wie Hunger, Entzugssymptome oder Arousal erhöhen den inzentiven Anreizwert der belohnungsanzeigenden Reize und der Belohnung selbst. Die Frequenz, mit der das auf die Belohnung ausgerichtete Verhalten gezeigt wird, nimmt durch positive Verstärkungsprozesse immer weiter zu.

Die Reaktionen auf belohnende Stimuli und Situationen stehen in engem Zusammenhang mit dem Belohnungssystem. Dabei handelt es sich um ein altes, überlebenswichtiges System, welches reagiert, wenn ein Reiz Aufmerksamkeit verdient oder eine Handlung erfordert. Die Bedeutung des jeweiligen Stimulus hängt vom motivationalen Zustand der Person ab. Je größer ein motivationales Defizit ist, umso mehr Bedeutung erhält der Reiz. Das Belohnungssystem reagiert nun in der Folge bereits bei Reizen, sogenannten *Cues*, die das Begehrte ankündigen und ermöglicht, dass die entsprechenden assoziativen Verknüpfungen schnell und stabil gelernt werden. So sind wir in der Lage, schnell und angemessen zu reagieren.

Die Erreichung eines Ziels oder einer Belohnung geht mit positiven Emotionen, wie Freude und Vergnügen, Glück oder auch Zufriedenheit einher. Man muss sich jedoch fragen, warum manche Ereignisse zu einer bestimmten Reaktion führen, andere jedoch nicht. Auch die Verbindung zwischen der Ausführung einer Handlung und einer resultierenden Emotion ist nicht für jedwede Handlung plausibel. Bei der Entstehung einer Emotion müssen weitere Prozesse, wie beispielsweise eine Bewertung, beteiligt sein. Rolls (2005) schlägt vor: »The definition of emotions ist that emotions are states elicited by rewards and punishers, that is, by instrumental reinforcers« (S. 11). Diese Hypothese, die die lerntheoretische Sichtweise aufgreift, scheint auf den ersten Blick sehr reduktionistisch, doch sie bietet den Vorteil, dass der Entstehungsprozess einer Emotion in verschiedene Komponenten unterteilt ist und verschiedene Vorhersagen für unterschiedliche Emotionen formuliert werden können. Eine Emotion ist also ein Zustand, welcher durch eine Belohnung oder Bestrafung, das heißt durch instrumentelle Verstärkung, hervorgerufen wird (Rolls, 2005). Instrumentelle Verstärker sind Stimuli, die, wenn sie kontingent zu einem bestimmten Verhalten auftreten oder ausbleiben, zu einer Veränderung der

Auftretenswahrscheinlichkeit eben diesen Verhaltens führen. Belohnungen oder Bestrafungen sind instrumentelle Verstärker, die willkürlich auf eine Handlung folgen können, ohne dass vorher bereits eine Assoziation zwischen Reaktion und Verstärker besteht. Die Verknüpfung zwischen beiden wird aber relativ schnell gelernt. Es werden primäre oder ungelernete Verstärker (z. B. der Geschmack eines Nahrungsmittels bei Hunger) und sekundäre, gelernte Verstärker (z. B. Geld als Lohn für eine Handlung) unterschieden. Letztere entstehen durch eine Assoziation mit einem primären Verstärker, das heißt durch einen assoziativen Lernprozess, den man auch als Stimulus-Verstärker-Kopplung bezeichnet. Ein positiver Verstärker erhöht die Auftretensrate einer kontingenten Reaktion. Er bedingt durch das Erlangen einer Belohnung eine positive Emotion, gleichbedeutend mit einer positiven Verstärkung des Verhaltens. Analog dazu führt der Wegfall einer Belohnung oder das Auftreten eines aversiven Reizes, wie Schmerz, zu einer negativen Emotion (z. B. Furcht) und damit zu einer Reduktion der Auftretensrate der kontingenten Reaktion. Dabei kommt es zu einer negativen Verstärkung der Handlung in Form einer aktiven oder passiven Vermeidung.

Es ist jedoch nicht die Emotion, die direkt zum Wiederauftreten oder Ausbleiben eines Verhaltens führt, also das Individuum »vorantreibt« in Richtung eines Ziels. Dafür ist ein Anreiz nötig, der die Handlung in Gang setzt oder aufrecht erhält. Natürliche Anreize sind Nahrung, Wasser, Wärme oder Berührung. Künstliche Anreize sind dagegen Drogen, welche die sensorische Verarbeitung umgehen und direkt auf das Anreizsystem wirken. Das Verhalten wird zunächst durch den primären Verstärker oder Antrieb ausgelöst; nach wiederholtem gemeinsamem Auftreten initiiert jedoch der Anreiz, also der sekundäre Verstärker, selbst die Reaktion. Diese notwendige Komponente zur Ausführung der Handlung wird von R. Robinson (1998) als Anreizmotivation bezeichnet. Deren Ausmaß hängt von verschiedenen Prozessen ab: Die Konsequenz des Verhaltens (Belohnung oder Bestrafung) bewirkt eine neuronale Aktivierung der für die positive Verstärkung relevanten Substrate. Die positive Empfindung wird nun durch klassische Konditionierungsprozesse mit den situativen Bedingungen verknüpft. Das führt dazu, dass diese bestimmten Gegebenheiten bei späterer Wahrnehmung aus den übrigen Reizen herausgehoben und »gewollt« werden. Auf behavioraler Ebene resultiert diese Anreizhervorhebung in zielgerichtetem Suchverhalten und instrumentellem Verhalten. So wird eine Anpassung an externe oder interne Veränderungen des Individuums ermöglicht, zum

Beispiel in Form von Antworten auf endokriner, autonomer und Verhaltensebene. Werden durch Störungen dieser Abläufe bestimmte Stimuli besonders verstärkt, wie zum Beispiel Drogen, die starke physiologische Reaktionen hervorrufen, kann sich Suchtverhalten entwickeln. Das andere Extrem wäre das Ausbleiben der positiven Reaktion auf normalerweise gewollte und positiv erlebte Dinge, wie es bei schweren Depressionen der Fall ist.

Aktivieren primäre Verstärker das Belohnungssystem kommt es im Zusammenhang mit der Freisetzung von Dopamin zum Erleben positiver Gefühle oder Emotionen. Dies ist mit Anreizmotivation und exekutiver Kontrolle verbunden (Berridge & Robinson, 2003). Auch gelernte Verstärker, wie Musik (Blood & Zatorre, 2001), Humor (Mobbs, Greicius, Abdel-Azim, Menon & Reiss, 2003) und Geld (Knutson, Westdorp, Kaiser & Hommer, 2000; Knutson, Fong, Adams, Varner & Hommer, 2001) stimulieren das Belohnungssystem. Außerdem konnte gezeigt werden, dass belohnungsrelevante Strukturen auf soziale Verstärker, wie soziale Kooperation (Rilling et al., 2002) oder positive affektbeladene Wörter (Phan, Wager, Taylor & Liberzon, 2002), reagieren. Keiner dieser sekundären Verstärker führt jedoch zu einer so starken Aktivierung des Belohnungssystems wie Drogen, insbesondere Nikotin (Koob, 2006). Nikotin ist eine der am stärksten süchtig machenden Drogen und aufgrund ihrer Legalität weit verbreitet.

Trotz der schlechten Prognosen in Bezug auf die Gesundheit rauchen in Deutschland circa 35 Prozent der erwachsenen Deutschen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren, was einer Zahl von derzeit 16.7 Millionen aktiven, deutschen Rauchern entspricht (Kroeger & Lohmann, 2001). Des Weiteren sind 22.5 Prozent dauerhaft abstinente Ex-Raucher. Nur rund 43 Prozent der Deutschen gelten als Nie-Raucher. Außerdem belegt Deutschland im innereuropäischen Vergleich den Spitzenplatz in der Gruppe jugendlicher oder noch jüngerer Raucher. 80 Prozent der Jugendlichen zwischen dem 11.-16. Lebensjahr haben bereits eine Zigarette probiert und etwa die Hälfte setzt den Konsum fort.

Der initiale Konsum einer Zigarette beziehungsweise von Nikotin führt, neben der eigentlich unangenehmen somatischen Wirkung, zu einer starken Dopamin-ausschüttung, die wiederum euphorisierende Effekte und positive Gefühle auslöst (Kroeger & Lohmann, 2001). Über die Mechanismen des Belohnungssystems wird nun die Zigarette aufgrund ihrer Wirkung zum begehrten Objekt. Der primäre Verstärker (Nikotin) wird über die oben genannten Lernmechanismen mit sei-

nen Umgebungsreizen verknüpft und mit der Zeit wirkt schon der Anblick einer Schachtel belohnend (Wrase, 2007). Da beim Nikotinkonsum unnatürlich hohe Dopaminausschüttungen initiiert werden, nimmt der Anreizwert anderer, natürlicher Verstärker ab und es resultiert, wie bei der Depression, ein Belohnungsdefizit (Volkow & Li, 2005). Beim Tabakentzug stellen sich dementsprechend starke negative Emotionen ein, wodurch der Anreiz anderer Verstärker noch weiter abnimmt (T. Robinson & Berridge, 1993). Die der Sucht zugrunde liegenden klassischen und operanten Lernmechanismen sind relativ gut verstanden. Überdies geht man davon aus, dass sowohl implizite als auch explizite Lernmechanismen bei der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen beteiligt sind (Hyman, Malenka & Nestler, 2006). Diese beiden Lernmechanismen wurden bisher jedoch nicht getrennt voneinander untersucht.

Bleiben aufgrund einer Störung im Belohnungssystem die positiven Gefühle nach Erreichung eines Ziels aus, spricht man von Anhedonie – einem der beiden Kardinalkriterien der Depression. In der Folge werden von den Betroffenen kaum mehr Situationen und Reize aktiv aufgesucht. Es kommt zum Rückzugsverhalten, wodurch die Exposition von positiven Reizen oder Situationen weiter abnimmt. Man geht davon aus, dass die Symptome Freudlosigkeit, Antriebs- und Motivationsverlust mit einer dopaminergen Funktionsstörung zusammenhängen. Dopamin ist der wichtigste Neurotransmitter des Belohnungssystems und die genannten negativen Symptome treten bei mehreren psychischen Störungen zu Tage, zum Beispiel bei Depressionen, Schizophrenie, Suchterkrankungen (Chau, Roth & Green, 2004). Am auffälligsten sind sie jedoch bei Depressionen (Naranjo, Tremblay & Busto, 2001). Depressionen sind psychische Erkrankungen, deren Auftretenshäufigkeit in den letzten Jahrzehnten immer mehr zugenommen hat und deren Ersterkrankungsalter sowie Häufigkeitsgipfel in immer jüngeren Altersgruppen zu finden ist. Das Lebenszeitrisko an einer Major Depression zu erkranken, wird für Frauen auf 10–25 Prozent und für Männer auf 5–12 Prozent geschätzt (Saß, Wittchen & Zaudig, 1998). Zählt man das Auftreten milderer Formen depressiver Auffälligkeiten hinzu, so sind dies die am weitesten verbreiteten psychischen Beeinträchtigungen, die zudem in jedem Lebensalter auftreten können (Hautzinger & Meyer, 2002). Mehrere Symptome der Depression stehen im Zusammenhang mit dem Belohnungssystem und dem Neurotransmitter Dopamin (Reischies, 2007). Aber es ist unklar, ob die dopaminergen Dysfunktionen bei der Depression, die möglicherweise über anhaltenden

Stress verursacht werden (Nestler & Carlezon, 2006), eher implizite Belohnungslerndefizite verursachen oder ob es sich um explizit gelernte Mechanismen handelt (Naranjo et al., 2001).

Aus den vorangegangenen Ausführungen wurde bereits deutlich, dass offensichtlich Parallelen zwischen depressiven Symptomen und Suchterkrankungen bestehen (Markou, Kosten & Koob, 1998). Dementsprechend treten hohe Komorbiditäten zwischen beiden Störungen auf. So sind fast die Hälfte aller depressiven Patienten nikotinabhängig und depressive Symptome sind eines der häufigsten Entzugssymptome beim chronischen Tabakkonsum (Cardenas et al., 2002). Während die Depression unzweifelhaft als behandlungsbedürftige psychische Störung mit Krankheitswert anerkannt ist, sieht es beim chronischen Tabakkonsum anders aus. Die wissenschaftliche Ansicht, dass es sich bei der Nikotinabhängigkeit um eine Krankheit beziehungsweise Störung handelt, hat sich in der bundesrepublikanischen Gesellschaft noch immer nicht durchgesetzt (Batra, 2005).

Die Bedeutung der Erforschung der belohnungsabhängigen Dysfunktionen bei Depressionen und der Tabakabhängigkeit erklärt sich ob ihrer aufrechterhaltenden Wirkung bei beiden Störungen. So ist die aktive Ausrichtung auf belohnende Gegebenheiten bei Depressiven stark eingeschränkt, wodurch keine positiven Gefühle induziert werden können und die Empfindung negativer Emotionen automatisch überwiegt. Es kommt zum sozialen Rückzug und einem Misstrauen gegenüber allem Neuen. Somit sind sie kaum mehr in der Lage, positive Emotionen zu empfinden und zuzulassen (Naranjo et al., 2001). Beim Tabakabhängigen ist die Belohnungsausrichtung dagegen ausschließlich auf die begehrte Substanz fokussiert und der Betroffene verlernt quasi, sich über andere, schöne Dinge zu freuen (Berridge & Robinson, 2003). Die genaue Analyse der Beeinträchtigung der Belohnungsfunktionen muss also ein wichtiger Bestandteil der Therapie beider Störungen sein. Dazu und zum neurowissenschaftlichen Verständnis der Ätiologie und Manifestation von Depressionen und Suchterkrankungen soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten. Zu diesem Zweck werden implizite und explizite belohnungsabhängige Prozesse im Zusammenhang mit depressiver Stimmung sowie in verschiedenen Phasen der Nikotinabhängigkeit untersucht und eine bestehende Forschungslücke geschlossen.

Die vorliegende Arbeit wurde entsprechend der beiden zentralen Themen Sucht und Depression konzipiert. Da das Verständnis der Funktionsweise des Belohnungs-

systems von entscheidender Bedeutung für die Beschreibung der beiden Störungen Depression und Sucht ist, wird sich das erste Kapitel des theoretischen Teils mit den neurobiologischen Grundlagen von Dopamin und dem Belohnungssystem sowie zwei Theorien zu Belohnung, Belohnungslernen und Entscheidungsverhalten befassen. In Kapitel drei und vier werden Abhängigkeit und Depression behandelt. Im nachfolgenden experimentellen Teil werden die für die Arbeit relevanten abhängigen Variablen Aufmerksamkeitsverzerrung, implizites Belohnungslernen und explizites, belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten sowie die notwendigen Moderator- und Kontrollvariablen operationalisiert. Außerdem werden die praktische Umsetzung und die verwendeten statistischen Auswertungsverfahren erläutert. Im Anschluss werden drei experimentell-neuropsychologische Verhaltensstudien zur Tabakabhängigkeit und zur Depression vorgestellt. Im abschließenden Diskussionsteil werden die Ergebnisse zusammengefasst, kritisch diskutiert und ihre ätiologischen und therapeutischen Implikationen beleuchtet.

Teil I

Theoretischer Teil

Kapitel 2

Das Belohnungssystem

Die Erforschung des Belohnungssystems nahm ihren Anfang mit den Untersuchungen von Olds und Milner (1954) zur intrakraniellen Selbststimulation. Sie ist mittlerweile so weit vorangeschritten, dass nicht mehr nur einzelne belohnungsinduzierende Strukturen (»Belohnungs- oder Lustzentren«) benennbar sind, sondern es werden ein System verschiedener Strukturen und zwischen den Strukturen existierende Verbindungen differenziert (Schandry, 2006). Das Belohnungssystem wird oft mit dem mesolimbischen Dopamin-System gleichgesetzt, was nicht ganz korrekt ist. Man kann vielmehr davon ausgehen, dass weitere interagierende Hirnregionen bei der Verstärkung von Verhalten wirksam sind, insbesondere alle limbischen Strukturen (Schandry, 2006). So sind beispielsweise Beeinträchtigungen des Stimulus-Belohnungs-Lernens nach Läsionen der Amygdala, beiden Teilen des Nucleus accumbens (NAc) und des präfrontalen Kortex (PFC) berichtet worden (Koob, 2006). Aus diesem Grund werden im nachfolgenden Kapitel, beginnend mit dem Dopamin-System, die für die Vermittlung von Belohnung und deren Konsequenzen wichtigsten Strukturen und der Neurotransmitter Dopamin (DA) vorgestellt.

2.1 Das Dopamin-System

2.1.1 Dopaminerge Bahnen und Zellgruppen im Gehirn

Das Gehirn enthält verschiedene dopaminerge Systeme. Die Zellkerne der drei wichtigsten Systeme liegen im Mittelhirn im ventralen tegmentalen Areal (VTA) und in der Substantia nigra (SN) (Carlson, 2004). In diesen beiden mesenzephalischen Kerngebieten sind etwa 75 Prozent der dopaminergen Neurone zu finden (Trepel, 2004). Die Nomenklatur und Unterteilung der dopaminergen Mittelhirnneurone und ihrer Projektionen ist allerdings über viele Jahrzehnte mehrfach revidiert worden (Bentivoglio & Morelli, 2005). Dabei sind verschiedene Kriterien oder theoretische Konzepte zugrunde gelegt worden: 1. zytoarchitektonische Merkmale, 2. dopaminerge Phänotypen der Neurone und 3. die Organisation der dopaminergen Mittelhirnneurone in einen ventralen und einen dorsalen Teil. Die dorsal-ventral-Unterteilung ist relativ neu, hat sich jedoch inzwischen im Humanbereich etablieren können (Haber, 2003).

Entsprechend dem drittgenannten Ansatz (siehe Abb. 2.1) projizieren verschiedene mesenzephalische dopaminerge Neurone in distinkte Regionen des Striatums, wobei eine konkrete anatomische Grenze zwischen dorsalem und ventralem Teil des Striatums nicht gegeben ist. Von den ventralen Mittelhirnneuronen verläuft die dichteste oder stärkste Innervation zu den zentralen (assoziativen) und dorso-lateralen (sensomotorischen) striatalen Regionen und eine weitere zum Globus pallidus (internale und externale Segmente) sowie zum Nucleus subthalamicus. Die dopaminerge Innervation der zwei Komponenten des dorsalen Striatums (*Patch* und *Matrix*) ist dagegen nicht vollständig verstanden (Hurd & Hall, 2005).

Die dorsalen mesenzephalischen Neurone innervieren sehr stark den ventralen-ventromedialen oder limbischen Teil des Striatums, den Amygdala-Komplex, den Hippokampus (inklusive Gyrus dentatus, CA-Region und Subikulum) und kortikale Areale (frontal, parietal und okzipital; Haber, Fudge & McFarland, 2000). Schwächere Projektionen laufen zum Thalamus und zum basalen Vorderhirn. Dopaminerge Projektionen des dorsalen Mittelhirnteils zum Amygdala-Komplex betreffen hauptsächlich den medialen zentralen Kern und basolaterale Nuclei, projizieren aber auch in schwächerer Ausprägung zum basomedialen und kortikomedialen Kern und in die erweiterte Amygdala-Region. Reziproke dopaminerge Projektionen verlaufen

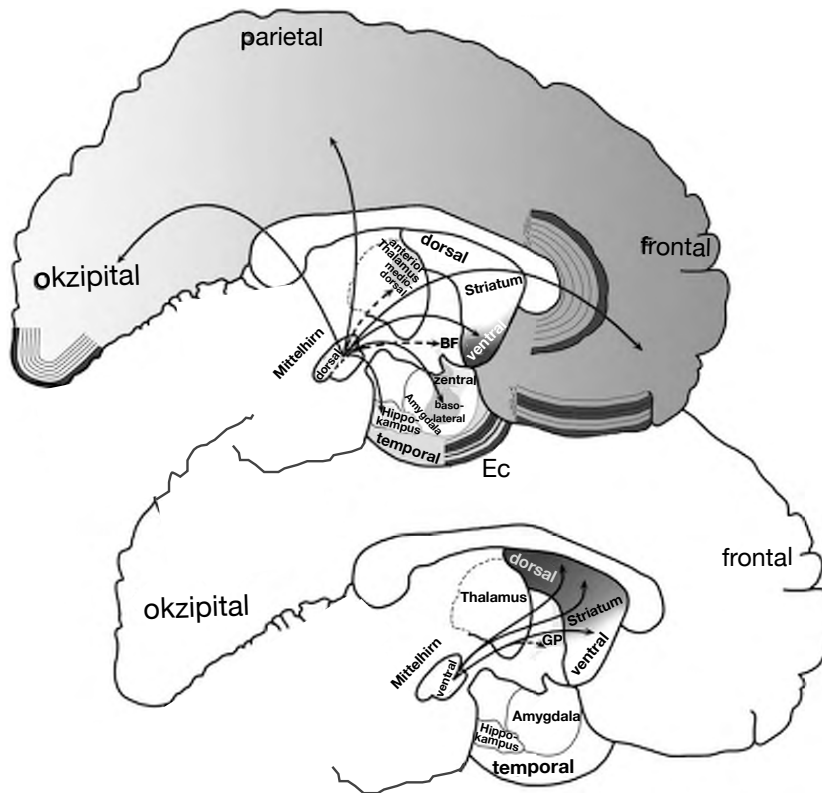


Abbildung 2.1: Dopaminerge Systeme im menschlichen Vorderhirn. Oben: dopaminerge Projektionen ausgehend von den dorsalen Mittelhirnneuronen; unten: dopaminerge Projektionen ausgehend von den ventralen Mittelhirnneuronen (Abb. modifiziert nach Hurd & Hull, 2005).

dabei primär zwischen dorsalen Mittelhirnneuronen und den mehr lateral gelegenen Subdivisionen des Basal ganglion der Stria terminalis (BNST) und dem zentralen Amygdala-Kern. Der mediodorsale, ventrale anteriore und der anteriore mediale Kern des Thalamus werden ebenso dopaminerg innerviert. Der anteriore Kern leitet Informationen von den Mammillarkörpern weiter zum zingulären Kortex. Der medi-

odorsale Kern transferiert Informationen vom Amygdala-Komplex zum ventralen striato-pallidalen System, zum präfrontalen Kortex (PFC) und zum orbitofrontalen Kortex (OFC). Die dichteste dopaminerge kortikale Innervation erhalten der PFC (einschließlich motorisches, prämotorisches und supplementär-motorisches Areal), der anteriore zinguläre Kortex (ACC), die Insula und der entorhinale Kortex (EHC). Schwächere Projektionen laufen zum parietalen, temporalen und posterioren zingulären Kortex. Die ventralen Mittelhirnneurone ziehen nahezu ausschließlich in die Basalganglien, insbesondere in das dorsale und ventrale Striatum und den Globus pallidus (Hurd & Hall, 2005).

Der Verlauf der drei funktionellen dopaminergen Systeme sieht vereinfacht wie folgt aus:

1. *Das meso- oder nigrostriatale Dopamin-System* entspringt in der Substantia nigra und projiziert zum dorsalen Teil des Striatums in die Basalganglien und spielt eine entscheidende Rolle für alle motorischen Funktionen (Haber et al., 2000).
2. (a) *Das mesolimbische Dopamin-System* zieht ventral hauptsächlich vom tegmentalem Areal und auch von der Substantia nigra zum ventralen Striatum, zur Amygdala, zum Frontallappen, zum Bulbus olfactorius, Nucleus olfactorius anterior und Tuberculum olfactorium sowie zur Substantia perforata anterior, zum lateralen Septum und dem BNST. Dieses System beeinflusst unter anderem Verstärkung, Motivation, Antrieb und Emotionen (Di Chiara, 2005).
(b) *Das mesokortikale Dopamin-System* innerviert vom ventralen tegmentalem Areal und der Substantia nigra aus kortikale Gebiete, wie den präfrontalen und anterioren zingulären, den piriformen und entorhinalen Kortex und hat vor allem Auswirkungen auf kognitive Funktionen (Robbins, 2005).
3. *Das hypothalamische dopaminerge neuroendokrine System* projiziert von tuberoinfundibularen und weiteren Zwischenhirnneuronen zum Hypophysenhinterlappen und mediobasalen Hypothalamuskernen (Nucleus arcuatus und Nucleus periventricularis) und hat vor allem neuroendokrine Funktionen, wie die Prolaktin-Ausschüttung (Lookingland & Moore, 2005).

2.1.2 Der Neurotransmitter Dopamin

Synthese, Freisetzung und Wirkungsweise

Das Präkursor-Protein für Dopamin (DA) ist das Tyrosin, eine essentielle Aminosäure. Der erste Synthetisierungsschritt ist das Hinzufügen einer Hydroxyl-Gruppe (OH-) über das Enzym Tyrosin-Hydroxylase, wodurch Tyrosin zu L-DOPA wird. Über das Enzym DOPA-Decarboxylase wird eine Carboxyl-Gruppe abgespalten, wodurch DA entsteht (Carlson, 2004). Gespeichert wird es in den synaptischen Vesikeln der Nervenendigungen. DA kann durch Metabolisierung im synaptischen Spalt, beispielsweise über die Enzyme Monoaminoxidase (MAO), Catechol-O-Methyltransferase (COMT) oder Dihydroxyphenyllessigsäure (DOPAC), oder durch die Wiederaufnahme in die präsynaptischen Vesikel deaktiviert werden (Elbert & Rockstroh, 1990).

Ein an den Nervenendigungen eintreffendes Aktionspotential (AP) bewirkt einen Calciumioneneinstrom ins Axoplasma, welcher die Dopaminfreisetzung in den synaptischen Spalt und die Weiterleitung des APs an den postsynaptischen Rezeptor bewirkt. Nach der Freisetzung wird Dopamin in die präsynaptische Nervenendigung wiederaufgenommen, enzymatisch abgebaut oder erneut in Vesikeln gespeichert (Schwartz, 1997). Dopaminerge Neurone weisen eine niedrige Leitungsgeschwindigkeit sowie eine geringe Spontanaktivität auf und feuern eher unregelmäßig. Dopamin kann ohne eine externe Reizung im Hinblick auf selbstregulatorische Mechanismen an Autorezeptoren ausgeschüttet werden, um das extrazellulär herrschende tonische, dopaminerge Gleichgewicht aufrechtzuerhalten. Eine Veränderung der elektrophysiologischen Aktivität (Salven) dopaminerger Neurone überlagert das tonische, dopaminerge Gleichgewicht und führt zu einer Entladungsrate, welche die Ausschüttung des Botenstoffs phasisch, verhaltensvorbereitend erhöht.

Die dopaminerge Informationsübertragung an die prä- und postsynaptischen Rezeptoren ist relativ diffus. Das liegt zum einen an der starken Kollateralität der einzelnen dopaminergen Systeme. Möglich ist, dass ein DA-Neuron gleichzeitig zum NAc und in den Kortex projiziert. Zum anderen verlaufen auch in den Zielgebieten die Nervenfasern mit bis zu 250.000 Varikositäten weit verzweigt (terminale Arborisierung), so dass sie viele Nachbarzellen gleichzeitig aktivieren und ihre

Informationen weitergeben können (Schwartz, 1997). Die Effekte von DA auf die neuronale Transmission sind komplex und hängen von der Art und der Verteilung der postsynaptischen Rezeptoren ab. Die Wirkungen können sowohl exzitatorischer als auch inhibitorischer Natur sein, wobei die Art der Modulation entscheidend von der jeweiligen Rezeptorfamilie abhängt, die im nächsten Abschnitt erläutert werden (Fellous & Suri, 2002). Dopamin ist nicht für einzelne spezifische Funktionen im zentralen Nervensystem verantwortlich, sondern moduliert eine allgemeine (motivationale) Aktivierung. Diese Modulation erfolgt nicht über eine direkte und schnelle Ionenkanalgekoppelte Signalverarbeitung, sondern indirekt über den Einsatz von sekundären Botenstoffen und führt zu einer Übertragungszeit von einigen hundert Millisekunden (Schwartz, 1997). Darin unterscheidet sich Dopamin von anderen Neurotransmittern und wird deshalb von manchen Autoren auch als Neuromodulator bezeichnet (Fellous & Suri, 2002).

Schultz (2002) unterscheidet bei der Verarbeitung drei verschiedene zeitliche Modi dopaminerger Signale mit unterschiedlichen Funktionen. Das Signal des sogenannten Belohnungs-Vorhersagefehlers verläuft in einem schnellen und kurzen Peak von 100–300 ms. Ein zweites Signal von mittlerer Dauer im Bereich von Sekunden bis Minuten beginnt mit einem Feuerstoß und nimmt dann langsam, in Abhängigkeit von den jeweiligen präsynaptischen Interaktionen, ab. Es handelt sich um ein dopaminerges Signal, welches verschiedene Verhaltensfunktionen erfüllt, beispielsweise im Bereich von Belohnung, Bestrafung und Stress sowie der Motorik und des Fortpflanzungsverhaltens. Als drittes benennt Schultz das tonische, kontinuierliche DA-Signal, welches für motorische, kognitive und motivationale Funktionen bedeutsam ist (Schultz, Tremblay & Hollerman, 1998). Auf die kognitiven und motivationalen Funktionen soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Dopaminerge Rezeptoren

Dopamin löst an der Membran der Postsynapse, am Dopaminrezeptor (DR), unterschiedliche enzymatische Prozesse aus. Die physiologischen Reaktionen werden von mindestens fünf verschiedenen DR-Subtypen mediiert (Missale, Nash, Robinson, Jaber & Caron, 1998). Man unterscheidet zunächst die DR-D1-Familie, welche das Enzym Adenylatzyklase aktiviert, und die DR-D2-Familie, die die Wirksamkeit desselben Enzyms inhibiert (Neve, Seamans & Trantham-Davidson, 2004). Da

die Rezeptoren der D2-Familie an der Präsynapse diese zur Selbstregulation ihrer Aktivität befähigen, werden sie auch als Autorezeptoren bezeichnet (Missale et al., 1998). Zur D1-Familie gehören die D1- und D5-Rezeptoren und zur D2-Familie die D2–D4-Rezeptoren. D1- und D5-Rezeptoren finden sich überwiegend als postsynaptische Rezeptoren, D2- und D3-Rezeptoren dagegen als prä- und postsynaptische Rezeptoren (Bentivoglio & Morelli, 2005).

An allen DR verläuft die synaptische Übertragung nach dem *Second-Messenger*-Prinzip, das heißt, es sind sekundäre Botenstoffe für die Beeinflussung der Ionenkanäle an den synaptischen Membranen verantwortlich. Die Übertragung erfolgt also indirekt und relativ langsam (Missale et al., 1998). Die Verhaltenswirksamkeit von Dopamin zeigt sich vor allem dann, wenn beide Rezeptorfamilien aktiviert werden, weil die D2-modulierten Effekte erst auftreten, wenn die D1-Rezeptoren stimuliert wurden (Bentivoglio & Morelli, 2005).

Die Verteilung der DR-Subtypen ist vielfach untersucht worden und sieht in etwa wie folgt aus (Bentivoglio & Morelli, 2005):

- D1:** hohe Konzentrationen im olfaktorischen Tuberculum, im NAc, im Nucleus caudatus-Putamen (CPu), in der Substantia nigra (SN) und im Globus pallidus intern (GPi); mittlere Konzentrationen kortikal (präfrontal, zingulär, entorhinal, parietal und piriform) und subkortikal (Amygdala, Hippokampus, Bulbus olfactorius, Klastrum, laterales Septum, ventrales Pallidum, Thalamus und bestimmte Teile des Hypothalamus); mittlere bis geringe Konzentrationen in der VTA und im Globus pallidus extern (GPe),
- D2:** hohe Dichte im NAc, VTA, SN, Bulbus olfactorius, olfaktorischen Tuberculum und CPu; mittlere Dichte im zentralen Kern der Amygdala, Septum, Hippokampus, Subikulum, Habenula, Mammilarkörper, Striatum und kortikal (präfrontal, zingulär, entorhinal, perihinal); niedrigere Dichte kortikal (sensomotorische, visuelle, piriforme und retrospleniale Areale) und subkortikal (basolateraler Kern der Amygdala, BNST, Pallidum, anterior im Hypothalamus, Kleinhirn),
- D3:** hohe Konzentrationen in den Mammilarkörpern, im Hypothalamus und in den Purkinje-Zellen im Zerebellum; mittlere bis hohe Konzentrationen in Septum, BNST, diagonalem Band, Thalamus, Nucleus geniculatus und SNC;

mittlere bis geringe Konzentrationen in der Insel, fronto-parietal, temporal, okzipital und subkortikal in der Hippokampus-Formation, Amygdala, Thalamus, Habenula, CPU, VTA, Hypothalamus und den Colliculi superiores,

- D4:** hohe Dichte im frontalen und parietalen Kortex; mittlere bis hohe Dichte in NAc, CPU, SN, Hippokampus und im entorhinalen Kortex; mittlere bis geringe Dichte in Hypothalamus, Zerebellum, GP, Thalamus und im olfaktorischen Tuberculum und
- D5:** hohe Konzentrationen im frontalen Kortex und subkortikal in Hippokampus - Gyrus dentatus, SN und Thalamus; geringe Konzentrationen im Striatum.

2.1.3 Interaktionen zwischen Dopamin und Serotonin

Bei Erwartung und Erhalt einer Belohnung sind dopaminerge Neurone des mesokortikolimbischen Systems besonders dann aktiv, wenn die Belohnung unerwartet oder unsicher auftritt, nicht jedoch bei einer konsistenten Verabreichung von Belohnungen (Fiorillo, Tobler & Schultz, 2003). Nader und Balleine (2007) konnten in einem Tierexperiment ein ähnliches Phänomen für die serotonergen Neurone der Raphékerne in mehrdeutigen bedrohlichen Situationen zeigen. Die serotonergen Raphékerne projizieren in den zentralen Kern der Amygdala, die eine Rolle beim motorischen Ausagieren von Angstreaktionen spielt. Sie innervieren aber nicht die Granularzellen des Gyrus dentatus, die an der Gedächtnisbildung beteiligt sind. Eine experimentelle Manipulation an *Knockout*-Mäusen ergab, dass die Tiere mit fehlender serotonerger Innervation des zentralen Amygdalakerns weniger ängstlich auf sicher-bedrohliche und ambigüe-bedrohliche Stimuli reagierten als die Kontrolltiere, während die Tiere mit ausgeschalteten Granularzellen des Gyrus dentatus lediglich in den mehrdeutigen Situationen weniger ängstlich reagierten. Serotonerge Neurone reagieren also auf aversive Ereignisse in vergleichbarer Weise wie dopaminerge Neurone auf appetitive Ereignisse.

Dieser Befund spricht für die Theorie einer opponierten Dopamin-Serotonin-Interaktion (Daw, Kakade & Dayan, 2002). Dysfunktionen dieser Wechselwirkung können den probabilistischen Vorhersageprozess sowohl aversiver als auch appetitiver Ereignisse beeinträchtigen (Nader & Balleine, 2007). Daw et al. (2002) schlagen folgendes Modell vor: Ein tonisches dopaminerges Signal zeige die langfristige

mittlere Belohnungsrate an und ist damit Teil eines *Average-case*-Modells des Belohnungslernens. In der gleichen Weise sage ein tonisches serotonerges Signal die langfristige mittlere Bestrafungsrate vorher. Ein phasisches serotonerges Signal könnte, analog zum dopaminerg gesteuerten Vorhersagefehler hinsichtlich einer zu erwartenden Belohnung, einen Vorhersagefehler in Bezug auf eine zukünftige Bestrafung kodieren.

Eine Dopamin-Serotonin-Interaktion lässt sich auch anatomisch nachweisen. So konnten bildgebende Befunde zeigen, dass ausgedehnte Verbindungen serotonerger Neurone zu dopaminergen Zellkörpern bestehen (Sasaki-Adams & Kelley, 2001). In elektrophysiologischen Studien ließ sich außerdem ein starker hemmender Einfluss der serotonergen dorsalen Nuclei raphé (dNR) auf die dopaminerge Aktivität des NAc nachweisen (Sasaki-Adams & Kelley, 2001). Des Weiteren ließen sich im Striatum und im NAc präsynaptische inhibitorische 5-HT-Rezeptoren und dopamin-aktivierende 5-HT₃-Heterorezeptoren an dopaminergen Neuronen nachweisen (Broderick & Phelix, 1997).

2.1.4 Interaktionen zwischen Dopamin und Glutamat

Neben der Interaktion von Dopamin und Serotonin erfüllt auch der Botenstoff Glutamat eine wichtige Aufgabe im Zusammenhang mit Belohnungsprozessen, welche sich insbesondere über seine Funktionen bei der Langzeitpotenzierung erklärt. Der Neurotransmitter Glutamat findet sich in verschiedenen Hirnarealen, beispielsweise in der Großhirnrinde und dem Hippokampus, in welchen die Rezeptordichte besonders hoch ist (Kalivas & Nakamura, 1999).

Dopamin und Glutamat interagieren auf verschiedenen Ebenen der Basalganglien miteinander und modulieren so motorische und kognitive Funktionen. Besonders für diese Funktionen ist vor allem die reziproke Modulation bei der Freisetzung der beiden Neurotransmitter, insbesondere im Striatum, in der Substantia nigra (SN) und in der VTA (Morari et al., 1998). Die Aktivierung der Neurone in diesen Arealen führt unter unerwarteten Reizgegebenheiten oder Umweltbedingungen zu einer direkten Freisetzung nigrostriatalen und mesolimbischen Dopamins, welches wiederum konkurrierende glutamaterge Prozesse in ventralen und dorsalen striatalen Zielneuronen moduliert. Die nigrostriatale und mesolimbische Dopaminaktivierung fungiert als Tor zum Striatum und lässt sensorische, motorische und

anreiz-motivationale (z. B. belohnende) Signale aus dem OFC und der basolateralen Amygdala passieren (Horvitz, 2002).

Es besteht umfassende Evidenz für den Schluss auf verschiedene anatomische Substrate der DA-Glutamat-Interaktion. Zum einen moduliert DA die Aktivität glutamaterger Neurone im zerebralen Kortex, so beispielsweise über synaptische, extra-synaptische und indirekte GABAerg mediierte Mechanismen in den Pyramidenzellen im PFC. Zum anderen innervieren glutamaterge Neurone dopaminerge Zellen in der VTA. So konnten selektive glutamaterge Zuflüsse vom PFC oder dem Tegmentum zu anderen dopaminergen Zellpopulationen anatomisch nachgewiesen werden. Zu guter Letzt fand sich eine konvergente synaptische und extrasynaptische Regulation gemeinsamer Neurone in spezifischen Zielregionen, wie dem dorsalen und ventralen Striatum, der Amygdala sowie des PFC. Abweichungen dieser Regulationen werden auch als pathophysiologische Mechanismen bei verschiedenen psychischen Störungen interpretiert (Sesack & Carr, 2002).

2.1.5 Die psychologische Bedeutung von Dopamin

Der größte Anteil behavioraler Studien zum Dopamin stammt aus der tierexperimentellen Forschung. Da sich jedoch tierexperimentelle Befunde nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen lassen, wurden Paradigmen entwickelt, die sich im Humanbereich anwenden lassen. So wird beispielsweise die Aktivität von zentralem DA indirekt über das Erfassen von spontanen Augenbewegungen, so genannte *Blinks*, gemessen (Taylor et al., 1999) oder DA-Metaboliten werden im Blut oder im Liquor bestimmt (Schwartzing, 1997). Alternativ können Pharmaka peripher verabreicht (Rammsayer, Rodewald & Groh, 2000), Patienten mit Läsionen oder entsprechenden Erkrankungen dopaminerg innervierter Hirnareale untersucht (Knowlton, Mangels & Squire, 1996), bildgebende und elektrophysiologische Verfahren eingesetzt (Fiorillo, Tobler & Schultz, 2005) oder *post mortem* Untersuchungen (Karson, Berman, Kleinman & Karoum, 1984) durchgeführt werden. All diese Verfahren dienen der Untersuchung der psychologischen Funktionen von Dopamin, von denen die für die Arbeit relevanten Funktionsbereiche nachfolgend besprochen werden.

Aufmerksamkeit

Die Rolle von DA bei Aufmerksamkeitsfunktionen wurden vor allem mittels dreier Paradigmen erforscht: latente Inhibition, *Pre-pulse* Inhibition und kontinuierliche Performanz (für einen Überblick siehe Robbins, 2005).

Latente Hemmung ist die Abschwächung eines Konditionierungsprozesses, die nach einem Nichtverstärken eines vorher konditionierten Stimulus (CS) auftritt (Mackintosh, 1975). Dieser Hemmungsprozess ist während des Lernens nach Gabe von Amphetaminen beeinträchtigt, vor allem bei niedrigen Dosen, intermittierender und chronischer Verabreichung (Weiner, Lubow & Feldon, 1984; Weiner, Izraeli-Telerant & Feldon, 1987; Weiner, Lubow & Feldon, 1988). Ähnliche Effekte zeigen sich auch nach Gabe von DA-Antagonisten wie Haloperidol (Williams et al., 1998). Es wird kontrovers darüber diskutiert, ob dieser Effekt über den NAc vermittelt wird (Robbins, Muir, Killcross & Pretsell, 1993).

Ein weiteres Phänomen der Aufmerksamkeitsforschung ist die *Pre-pulse* Inhibition. Hier führt ein weniger intensiver Ersatzstimulus dazu, dass das Ausmaß des akustischen Lidschlagreflexes auf ein lautes Geräusch wesentlich geringer als ohne diese vorhergehende Hemmung ausfällt. DA-abhängige Mechanismen im NAc sind sehr wahrscheinlich an dieser Reaktion beteiligt (Robbins et al., 1993); so produzieren DA-D2-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten Defizite im sensorischen *Gating*-Prozess (Geyer, Krebs-Thomson, Braff & Swerdlow, 2001). Beeinträchtigungen dieses Aufmerksamkeitsphänomens finden sich beispielsweise bei schizophrenen Patienten (Hurd & Hall, 2005).

Des Weiteren wurde über verschiedene Paradigmen eine Beeinflussung der anhaltenden Aufmerksamkeit oder kontinuierlichen Performanz durch DA untersucht (Robbins et al., 1993). In solchen Untersuchungsanordnungen haben Versuchspersonen die Aufgabe, bestimmte akustische Signale oder visuelle Stimuli aus einer Anzahl verschiedener Stimuli zu detektieren. Dabei kann die zeitliche Vorhersagbarkeit und die Erkennbarkeit variiert werden. Die neuropharmakologische Manipulation mesolimbischer DA-Funktionen bewirkt hier eine Verlängerung der Reaktionszeiten und ein Ansteigen von Unterlassungsfehlern (Robbins et al., 1993). Bei schizophrenen Patienten zeigen sich erwartungsgemäß starke Einschränkungen der kontinuierlichen Aufmerksamkeit (Hurd & Hall, 2005).

Arbeitsgedächtnis

Unter Arbeitsgedächtnis versteht man allgemein die Fähigkeit, eine begrenzte Menge an Informationen für relativ kurze Zeit verfügbar im Gedächtnis zu halten. Pharmakologische Manipulationen mesostriataler und mesofrontaler DA-Neurone (insbesondere der D1-Rezeptoren), nicht aber die Depletion von Noradrenalin oder Serotonin, führen zu erheblichen Beeinträchtigungen in entsprechenden Aufgaben (Robbins, 2005). Typischerweise werden in solchen Aufgaben auditive oder visuelle Informationen vorgegeben, auf welche nach einer Verzögerung reagiert (*Delayed Alternation Task* und für Humanexperimente *Delayed Response Tasks*) oder die nach der Verzögerung reproduziert (Gedächtnisspanne) werden müssen (Gruber, Arendt & Cramon, 2002).

Exekutivfunktionen

Entscheidungsverhalten. Nach der Theorie der somatischen Marker von H. Damasio, Grabowski, Frank, Galaburda und Damasio (1994) wird Entscheidungsverhalten bedeutsam durch Emotionen oder affektive Informationen und deren viszeraler und somatischer Zustände im Zusammenhang mit Belohnung und Bestrafung beeinflusst (Bechara, Damasio, Damasio & Anderson, 1994). Um Damasios Hypothese zu überprüfen entwickelte die Forschergruppe eine Glücksspiel-Aufgabe (*Iowa Gambling Task*, IGT; Bechara, Damasio, Tranel & Damasio, 1997). Bei dieser Aufgabe werden den Probanden (Pbn) vier verschiedene Kartenstapel dargeboten, von denen zwei kurzfristig einen hohen Gewinn, längerfristig aber große Verluste und die anderen beiden Stapel kurzfristig nur kleine, langfristig aber einen größeren Gewinn abwerfen. Das heißt, die Pbn sollten bei ihrer Wahl die vorteilhaften Stapel präferieren und den Wunsch nach kurzfristig hohen Gewinnen unterdrücken. Eine gestörte dopaminerge Aktivität könnte nun zu Beeinträchtigungen dieses emotional-basierten Entscheidungsverhaltens führen (Kalivas & Volkow, 2005). Bechara et al. (1997) nehmen an, dass dies über eine gestörte Vorhersagefähigkeit zukünftiger positiver (Belohnung) und möglicherweise auch negativer (Bestrafung) Konsequenzen vermittelt wird. So konnte in verschiedenen Untersuchungen bereits gezeigt werden, dass die dopaminerge Transmission (Schultz, 1999), insbesondere im ventralen Striatum (z. B. Berns, McClure, Pagnoni & Montague, 2001; McClure, Berns &

Montague, 2003; O'Doherty, 2003), umso stärker ist, je weniger genau eine positive Konsequenz des Verhaltens vorhersagbar ist.

Sevy und Kollegen (2006) überprüften den Zusammenhang von Dopamin und Entscheidungsverhalten in einem pharmako-experimentellen Paradigma anhand der Leistungen in der IGT. Sie verabreichten ihren Probanden einen »DA-Cocktail« und verglichen deren Ergebnisse in der IGT mit einer Placebogruppe. Es zeigte sich in der Experimentalgruppe ein erhöhter Prolaktin-Spiegel und eine beeinträchtigte IGT-Leistung. Von den drei Komponenten Aufmerksamkeit für vergangene Ereignisse, relatives Gleichgewicht von Gewinnen und Verlusten sowie Entscheidungsstrategien war vor allem die Erstgenannte betroffen. Die Pbn zeigten insbesondere Aufmerksamkeit für kurz zurückliegende aber weniger für weiter zurückliegende Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Autoren interpretierten dieses Ergebnis als Beleg eines Zusammenhangs zwischen DA und Entscheidungsverhalten, genauer als »Kurzsichtigkeit« für langfristige Konsequenzen und Schwierigkeiten, kurzfristigen Belohnungen zu widerstehen (Sevy et al., 2006).

Kognitive Kontrolle. Die theoretische Konzeptualisierung des *Stroop*-Paradigmas (Stroop, 1935) ist von Cohen, Dunbar und McClelland (1990) konkretisiert worden. In diesem Modell erfüllen präfrontale *Bias*-Signale die Aufgabe, eine relevante Reaktion (hier Benennen der Wortfarbe) gegenüber einer stärkeren, interferierenden Reaktion (Lesen des zur Wortfarbe inkongruenten Farbwortes) durchzusetzen, üben also eine Überwachungs- oder Kontrollfunktion aus. Nach Miller und Chapman (2001) ist die Generierung solcher spezifischer neuronaler Entladungsmuster als Reaktion auf externe und interne Stimuli die wichtigste Funktion des PFC. Es handelt sich dabei um neuronale Antwortmuster, die die jeweiligen Informationen an nachgeschaltete Hirnstrukturen weiterleiten. Sie beeinflussen so die Umsetzung gegebener Eingangsgrößen in bestimmte Ausgangsgrößen im Sinne eines adaptiven Verhaltens. Neurobiologisches Pendant eines *Bias*-Signals könnte die phasische Dopamin-Komponente (Schultz, 1997), insbesondere im PFC (Watanabe, Morimoto, Nakamura & Suwaki, 1998), darstellen.

Untersuchungen zur Erforschung der exekutiven Aufmerksamkeit nutzten eine der wichtigsten Methoden diesbezüglich: das Herbeiführen einer Konfliktsituation

mit Hilfe des *Stroop*-Effektes. Dieser Effekt ist nach Posner und DiGirolamo (2000) ein entscheidendes und charakteristisches Merkmal angestrenzter, aufmerksamer Verarbeitung. In den PET-Studien zeigte sich, dass während der Bearbeitung der Konfliktaufgaben (prä)frontale Gebiete stärker aktiviert sind (Banich et al., 2000; Banich et al., 2000). Insbesondere das Bereithalten der Informationen, auch wenn der Stimulus nicht mehr vorhanden ist, wird vermutlich über den DLPFC gewährleistet (Posner & DiGirolamo, 2000). Es wurde außerdem vermutet, dass der ACC das automatische Vorlesen des geschriebenen Farbwortes hemmt, damit die interferierende Druckfarbe benannt werden kann (Chen, Wei & Zhou, 2006). Dabei können auch emotionale Stimuli in den Prozess integriert oder gehemmt werden (Mayberg et al., 1999). Eine Läsion in dieser Hirnregion (ACC) kann dazu führen, dass die Patienten zwar in der Lage sind, sich externen Reizen zuzuwenden, aber keine willentliche Aktivität zeigen (Posner & DiGirolamo, 2000). Eine Zuwendung zu salienten Stimuli kann über ein phasisches dopaminerges Signal (Schultz, Tremblay & Hollerman, 2000) hingegen sogar ohne willentliches Zutun erfolgen.

Motivation, Lernen und Belohnung

Die Annahme der Bedeutung des Neurotransmitters Dopamin (DA) für Belohnung ist bereits über 50 Jahre alt und brachte viele Theorien über den Zusammenhang zwischen Dopamin und Belohnung hervor, die ihrerseits bis heute empirisch überprüft und umformuliert wurden (Wise, 2004b; Salamone, 2007). Obwohl eine kaum überschaubare Fülle an Studien existiert, sind die Mechanismen der Wirkungsweise des DA, des Belohnungssystems im Gehirn und der Belohnungswirkung von Drogen bis heute nicht vollständig verstanden (Schwartzing, 1997). Im Folgenden werden die Entwicklungen bis zum aktuellen Kenntnisstand skizziert und einige, für die vorliegende Arbeit relevante, Vertreter der DA-Hypothesen beispielhaft vorgestellt.

Pleasure centres. Die klassischen Experimente zur intrakraniellen Selbstreizung von Olds und Milner (1954), bei denen Versuchstiere sich über einen Hebeldruck selbst kurze, schwache elektrische Impulse verabreichen können und damit bestimmte Hirngebiete stimulieren, führten zu der Erkenntnis, dass es Belohnungs- oder Verstärkungszentren (*Pleasure centres*, M. Phillips & Olds, 1969) im Gehirn geben müsste. Besonders verstärkend wirkte in den Experimenten die Stimulation des Dopaminsystems, insbesondere des VTA und des Bereiches der aufsteigenden

dopaminergen Bahnen auf der Ebene des lateralen Hypothalamus. Eine Blockade dopaminergener Neurone durch DA-Antagonisten wiederum verhinderte die elektrische Hirnreizung, wobei die operant erlernte Fähigkeit der Versuchstiere, den Hebel zu betätigen, zunächst erhalten blieb. Es konnte jedoch kein neues Verhalten über Verstärkung erlernt werden (Schwartz, 1997).

Die DA-Verstärkungs-Hypothese. Wise (1989) erweiterte Olds' Annahmen, indem er postulierte, dass die Stimulation dopaminergener Neurone belohnend wirkt, damit das gezeigte Verhalten instrumentell verstärkt wird (Stimulus-Reaktions-(S-R)-Assoziation) und dass diese Neurone in Olds' *Pleasure centres* zu finden sind. Außerdem könnten diese DA-Neurone auch durch natürliche, primäre Verstärker oder Suchtdrogen aktiviert werden.

Die DA-Belohnungs-Hypothese. Verstärkung wird manchmal auch als retroaktiver Lerneffekt bezeichnet, da eigentlich die noch aktive Gedächtnisspur des vor der Verstärkung gezeigten Verhaltens und nicht das Verhalten selbst belohnt wird (Wise, 2004). Man kann aber auch davon ausgehen, dass Belohnung und belohnungsassoziierte Stimuli pro-aktiv wirken, das heißt antriebsfördernd, motivationale Erregung oder Aktivierung auslösend (Bindra & Palfai, 1967). Damit erhöhen sie die Auftretenshäufigkeit einer nachfolgenden Handlung oder Reaktion. Dopamin wirkt also »vor«-verstärkend oder vorbereitend auf die motivationale Aktivierung (Gallistel, 1974).

Die Anhedonie-Hypothese. Belohnung ist typischerweise mit positiven Emotionen verknüpft, sie führt zu Vergnügen, Freude oder Euphorie. Die Anhedonie-Hypothese nimmt nun an, dass DA für das Empfinden von Freude und Vergnügen verantwortlich ist (Wise, Spindler, deWit & Gerberg, 1978; Wise, 1982). Die empirische Evidenz für diese Annahme ist allerdings widersprüchlich und für einige Konditionierungsphänomene lässt sich ein Zusammenhang mit DA nicht nachweisen (Salamone, Cousins & Snyder, 1997). So zeigte sich in bildgebenden Verfahren lediglich ein schwacher Zusammenhang zwischen Stimulants-induzierter Euphorie und der drogen-assoziierten DA-Ausschüttung (Drevets et al., 2001). Auch frühere Befunde zur Stimmungsreduktion durch Neuroleptika-Gabe wurden inzwischen in Frage gestellt (Brauer & De Wit, 1997). Darüber hinaus findet sich auch ein Zusammenhang von Aversion und DA (Salamone, 1994).

DA und klassische Konditionierung. Um zu untersuchen, ob DA auch für Pawlowsche Konditionierungsvorgänge von Bedeutung ist (Wise, 2004a), wurde ein wei-

teres klassisches Paradigma entwickelt, die konditionierte Platzpräferenz (Bozarth, 1987). Der Versuchsaufbau besteht aus einer zweigeteilten Kammer mit zwei visuell unterscheidbaren Abteilen. In einem von beiden wird dem Versuchstier eine Droge appliziert, womit die Substanz als unkonditionierter Stimulus (UCS) fungiert, welcher mit den neutralen visuellen Stimulus-Sets gepaart wird. Durch mehrfache Wiederholung der Durchgänge gewinnen die Umweltreize des Drogenabteils sekundäre motivationale Eigenschaften und bewirken somit als konditionierter Stimulus bei den Versuchstieren Annäherungsverhalten. In der Testphase zeigte sich ein Anstieg der Aktivierung in den belohnungsrelevanten Arealen (insbesondere im NAc), wenn sich die Tiere in dem bevorzugt aufgesuchten, konditionierten Abteil der Kammer befanden (Tzschentke, 2007). Die Präferenz für den konkreten Platz der Drogenapplikation (Stimulus-Stimulus-S-S-Assoziation) wird von den Versuchstieren hingegen nicht gelernt, wenn das Dopaminsystem experimentell blockiert wurde (Spyraki, Fibiger & Phillips, 1982a; Spyraki, Fibiger & Phillips, 1982b; Bozarth & Wise, 1983; Spyraki, Fibiger & Phillips, 1983).

Die NAc-Hypothese. Im weiteren Verlauf interessierten sich viele Forschergruppen für bestimmte Bereiche des mesokortikolimbischen DA-Systems und das Hauptaugenmerk richtete sich zusehends auf den NAc (Ikemoto & Panksepp, 1999). Wise (1989) nahm an, dass die dopaminergen Neurone an affektiven und motivationalen Komponenten von Belohnung beteiligt seien und eine aktive Annäherung oder positive Verstärkung bewirken. Die Synapsen der DA-Neurone und damit auch ihre sensorischen, affektiven und motivationalen Informationen sollten nach seiner Vorstellung in einem integrativen Knotenpunkt, dem NAc, zusammenlaufen und ihre Informationen in Hedonische übertragen, damit verstärken und aktives Annäherungsverhalten bewirken (Schwartz, 1997). Entsprechend finden sich Steigerungen der DA-Aktivität im mesostriatalen System, insbesondere im NAc, beim aktiven Aufsuchen eines Verstärkers. Tierexperimentell konnte außerdem gezeigt werden, dass dies auch für natürliche, primäre Verstärker (z. B. Nahrung) gilt (Di Chiara, 1995). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass selektive, experimentelle DA-Läsionen im NAc die belohnenden Effekte von Kokain (Roberts, Koob, Klonoff & Fibiger, 1980) und auch anderer Drogen (Wise, 2004) abschwächen, während Gaben von Serotonin oder Noradrenalin keine solche Wirkung erzeugen (Roberts, Corcoran & Fibiger, 1977). Allerdings ist aus konnektivistischer Sicht die Falsifizierbarkeit der NAc-Hypothese via Läsionsstudien, die sich zumeist punktuell auf den NAc

beziehen, eingeschränkt (Wise, 2004). Vielmehr wird dem NAc eine regulatorische Funktion im Verbund mit weiteren limbischen Strukturen, wie dem PFC und der Amygdala, zugeschrieben (Salamone, Correa, Farrar & Mingote, 2007), welchen man als Belohnungssystem (Rolls, 2000b) oder Motivationsschaltkreis (Kalivas & Nakamura, 1999) bezeichnet.

Die Hypothese des Vorhersagefehlers. Nach und nach setzte sich aufgrund widersprüchlicher elektrophysiologischer und neurochemischer Befunde die Annahme durch, dass dopaminerge Neurone Verstärkungsmechanismen eher in Form eines Mediators beeinflussen. Diese Mediatorfunktion von DA findet sich in der einflussreichen Hypothese des Vorhersagefehlers von Schultz wieder (Schultz, Apicella & Ljungberg, 1993; Schultz, 1998; Schultz, 1999; Schultz, 2001; Schultz, 2002). DA, welches aus dem VTA und der Substantia nigra (SN) freigesetzt wird, fungiert nach der Theorie als ein Fehlersignal »...to code for a deviation or error between the actual reward received and predictions of the time and magnitude of reward...« (Schultz, 1997, S. 1594). Man nimmt also an, dass dopaminerge Neurone vor allem dann feuern, wenn eine Belohnung unerwartet auftritt oder ausbleibt bzw. sich deren inzentiver Wert ändert (Schwartzing, 1997).

Verlangen oder Wollen vs. Mögen. Ein weiteres aktuelles Konzept ist in der neurobiologisch orientierten Motivationsforschung beheimatet (T. Robinson & Berridge, 1993; Berridge & Robinson, 2003). Diese Theorie betrachtet von zwei angenommenen Motivationskomponenten (*Wanting* vs. *Liking*) die Anreiz-Komponente (Verlangen oder Wollen) als die DA-Abhängige und den NAc als verantwortliche Struktur zur Anreizhervorhebung (*Incentive salience*). Dieses Modell von T. Robinson und Berridge (1993, 2003) ist von besonderer Bedeutung für die vorliegende Arbeit und wird am Ende dieses Kapitels ausführlich besprochen.

Die DA-Hypothese der Abhängigkeit. Es wird angenommen, dass DA eine bedeutende Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Substanzabhängigkeit spielt, insbesondere bei der Ausformung von Habituationsmechanismen (Wise, 1987; Di Chiara & Imperato, 1988). Frühe Annahmen bezogen sich zunächst auf alle Drogen. Es zeigte sich jedoch, dass beispielsweise Morphinium (Bechara & Kooy, 1992) und Nikotin (Laviolette & Kooy, 2003) sowohl dopamin-abhängige als auch dopamin-unabhängige Belohnungs-Wirkungen aufweisen (Wise, 2004). Ebenso ist fraglich, ob die belohnende Wirkung von Koffein, Benzodiazepinen und Barbituraten dopamin-abhängig ist (Wise, 1989).

Belohnung und die Vorhersage von Belohnung

Dopaminerge Neurone werden aktiviert, wenn eine Belohnung unerwartet und phasisch auftritt. Tritt die Belohnung im Falle einer operanten Lernaufgabe wiederholt auf, wird also zunehmend wahrscheinlicher, scheint sich diese Aktivierung zu verlieren (Schultz, 1994). Anhand einer *Go/No go*-Aufgabe konnte gezeigt werden, dass die dopaminergen Neurone insbesondere in der Erwerbsphase feuern (Ljungberg, Apicella & Schultz, 1992). Außerdem kommt es in Reaktion auf neue oder besonders intensive Stimuli zu einer starken phasischen, dopaminergen Aktivierung gefolgt von einer neuronalen Schwächung. Derartige Stimuli beinhalten zugleich belohnende und attentionale Eigenschaften; über die DA-Neurone initiieren sie eine Orientierungsreaktion, die ebenfalls belohnend wirken kann. Das heißt, die phasische DA-Aktivierung reflektiert die aufmerksamkeitsinduzierende Eigenschaft und Belohnungswirkung des Stimulus. Wird hingegen eine Orientierungsreaktion von einem unbekanntem, aversiven Stimulus induziert, reagieren DA-Neurone nur in abgeschwächter, verlangsamter Form (Mirenowicz & Schultz, 1996). DA-Neurone kodieren also nicht primär die Aufmerksamkeitsleistung, sondern lediglich spezifische Formen der Aufmerksamkeit im Zusammenhang mit Belohnung (Schultz, 2002).

Rund drei Viertel aller DA-Neurone zeigen diese phasischen Aktivierungen in Reaktion auf eine Belohnung. Dabei findet ausschließlich eine Unterscheidung zwischen belohnenden und nicht-belohnenden Objekten statt (Ljungberg et al., 1992). Die Diskrimination zwischen verschiedenen visuellen vs. auditiven belohnenden Objekten ist dagegen nicht dopaminerg gesteuert (Schultz, 2002); sie wird je nach Funktion von unterschiedlichen Hirnstrukturen bewerkstelligt. Die Unterscheidung verschiedener Nahrungsmittel beispielsweise wird von Neuronen im dorsalen und ventralen Striatum, in der Amygdala und im OFC gesteuert (Palmiter, 2007). Insbesondere der OFC spielt eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung von Präferenzen für verschiedene Belohnungen (Schultz, 1998). Phasische Reaktionen auf bekannte aversive Stimuli, die zur Reaktionsunterbrechung und zu Vermeidungsverhalten führen, finden sich lediglich bei 14 Prozent der dopaminergen Neurone, die gleichzeitig auch auf Belohnung reagieren können (Mirenowicz & Schultz, 1996). In Konditionierungsexperimenten reagieren 55–70 Prozent der DA-Neurone bereits auf die Präsentation, genauer den *Onset* (Schultz & Romo, 1990), konditionierter,

visueller oder auditorischer Stimuli, die allerdings nicht so effektiv wirken wie eine tatsächliche, primäre Belohnung (Schultz, 2002). Nach Exposition von konditionierten aversiven Stimuli werden dagegen nur etwa elf Prozent der DA-Neurone aktiviert (Mirenowicz & Schultz, 1996).

Die Vorhersagbarkeit von Belohnung im lerntheoretischen Kontext. Im Verlauf des impliziten Lernprozesses durchläuft die DA-Aktivierung systematische Veränderungen. Primäre Verstärker schieben die DA-Freisetzung während der initialen Lernphase an, diese nimmt jedoch im Laufe der Zeit ab und wird auf den konditionierten, belohnungspräzifizierenden Stimulus übertragen, womit der Lernerfolg steigt (Ljungberg et al., 1992; Mirenowicz & Schultz, 1994). Nach Abschluss des Lernvorganges wechselt die DA-Aktivierung zwischen unvorhersehbaren Belohnungen und belohnungsanzeigenden Stimuli (Mirenowicz & Schultz, 1994).

Das entscheidende Merkmal der DA-Reaktivität ist ihre Abhängigkeit von der Vorhersagbarkeit von Ereignissen und zwar hinsichtlich des Auftretens und der zeitlichen Kontingenz der Belohnung (Schultz, 2002). Eine DA-Aktivierung in Folge einer Belohnung findet sich nicht mehr, wenn zuvor ein konditionierter Stimulus die Belohnung angekündigt hat (Ljungberg et al., 1992; Mirenowicz & Schultz, 1994). Das heißt nicht, dass sich eine Insensitivität für Belohnungen einstellt, vielmehr spielt hierbei das zeitliche Auftreten der Belohnung eine Rolle. So findet sich eine starke Aktivierung in Folge einer Belohnung, wenn diese früher oder später als erwartet verabreicht wird (Hollerman & Schultz, 1998). Die DA-Neurone zeigen also Belohnung relativ zu ihrer Vorhersagbarkeit an. Formal lässt sich diese Sensitivität als Vorhersagefehler bezeichnen (Schultz, 1997). Die Reaktion ist »positiv«, wenn eine Belohnung unerwartet oder stärker oder früher als erwartet auftritt und »negativ«, wenn eine Belohnung ausbleibt oder deutlich geringer oder später als erwartet erscheint. Eine DA-Reaktion erfolgt nicht, wenn Vorhersage und Ergebnis übereinstimmen (Schultz et al., 1998). Die DA-Reaktion als Sensor oder Messfühler für Fehler in der Vorhersage von Belohnung kann in folgendem Term ausgedrückt werden:

$$\text{DA-Reaktion} = \text{tatsächliche Belohnung} - \text{vorhergesagte Belohnung.}$$

Diese Gleichung ist der Vorhersagefehler-Formel des Rescorla-Wagner-(R-W)-Modells (Rescorla, 1972) verwandt, welche den Erwerb einer Assoziation zwischen

einem arbiträren Stimulus und einem primären Verstärker in einem klassischen Konditionierungs-Paradigma beschreibt. Wird ein vormals neutraler Stimulus über mehrfach aufeinander folgende Durchgänge mit einem primär motivierenden Ereignis (z. B. Futter als primärer Verstärker) gepaart, so nimmt die Assoziationsstärke V zwischen Stimulus und Belohnung zu, bis sie sich an ein bestimmtes Maximum λ annähert:

$$\Delta V = \alpha\beta(\lambda - V),$$

wobei α und β bestimmte Konstanten der jeweiligen Lernaufgabe darstellen (Rescorla, 1972). Der Term $\lambda - V$ indiziert den Grad der Unvorhersagbarkeit mit dem der Verstärker auftritt und repräsentiert damit den Vorhersagefehler einer Verstärkung. Die Assoziationsstärke nimmt zu, wenn der Fehlerterm positiv und das Maximum (Ergebnis entspricht Vorhersage) noch nicht erreicht ist. Lernen findet also statt, solange die Belohnung durch den konditionierten Stimulus nicht vollständig vorhersagbar ist. Der Fehlerterm wird negativ, wenn die vorhergesagte Belohnung nicht auftritt (Löschung) und es kommt zur Abnahme der Assoziationsstärke des konditionierten Stimulus (Schultz, 2002).

Der Vergleich zwischen der phasischen DA-Reaktion und dem Fehler-Term im R-W-Modell legt nahe, dass die DA-Reaktivität einen expliziten Vorhersagefehler bezüglich modifizierender synaptischer Prozesse darstellt. Dies haben sich die »Temporal Difference Reinforcement Models« (TD-Modelle) zu Nutze gemacht, welche auf den Regeln des R-W-Modells basieren. Das TD-*Teaching*-Signal ähnelt dem DA-Belohnungs-Signal in vielerlei Hinsicht und wird in Netzwerkmodelle integriert, mit Hilfe derer komplexe Verhaltensaufgaben (z. B. Entscheidungsverhalten Montague, Dayan, Person & Sejnowski, 1995, sequentielle Bewegungen Suri & Schultz, 1998 oder verzögerte Reaktionen Suri & Schultz, 1999) beschrieben werden können (Schultz, 2002).

Die Hypothese des Belohnungsvorhersagefehlers wurde auch hinsichtlich der Annahme, dass dieses Fehler-Signal eine sehr kurze Latenz aufweist und über den Input aus subkortikalen Regionen initiiert wird, als zu stark simplifizierend kritisiert (Stewart & Dommett, 2006). Die konkurrierende »*Switching*-Hypothese« (Redgrave, Prescott & Gurney, 1999) besagt, dass DA-Signale vielmehr den Wechsel zwischen verschiedenen Verhaltensreaktionen initiieren und den sensorischen Input dafür aus

subkortikalen Strukturen, wie den Colliculi superiores, denen sensorische *Gating*-Funktionen zugeschrieben werden. Stewart und Dommett (2006) gehen davon aus, dass sich die beiden Hypothesen nicht wechselseitig ausschließen sondern beide Funktionen, Selektion und Belohnungsvorhersage, dopaminerg über multiple subkortikale *Gates* gesteuert sein könnten. So erhalten die DA-Neurone innerhalb kürzester Zeit komplexe Informationen aus subkortikalen Quellen, die gehaltvoll genug sind, um eine »Vorhersagefehler-Berechnung« zu ermöglichen (Stewart & Dommett, 2006).

Wahrscheinlichkeit und Unsicherheit in der Vorhersage von Belohnung. Ein kurzes phasisches DA-Signal der dopaminergen Neurone des Mittelhirns gibt also Auskunft über die Übereinstimmung zwischen erwarteter Belohnung und tatsächlichem Ergebnis (Schultz et al., 1998). Die Vorhersage hängt von der Auftretens-Wahrscheinlichkeit P des Ereignisses innerhalb einer bestimmten Zeit ab. P kann dabei zwischen 0 und 1 liegen. Die Unsicherheit bezüglich der Erwartung ist bei $P = .5$ am größten und beträgt an den beiden Extremen ($P = 0$ und $P = 1$) entsprechend Null. Damit stellt sich die Frage, ob die Stärke der DA-Signale bei unterschiedlich hohen Wahrscheinlichkeiten und der damit verbundenen größeren oder geringeren Unsicherheit variiert. Dieser Frage sind Fiorillo et al. (2003) im Tierexperiment nachgegangen. Sie platzierten Elektroden in den Mittelhirn-Arealen 8–10 zweier Affen und unterzogen diese einem klassischen Konditionierungsexperiment. Sie variierten dabei die Wahrscheinlichkeit, mit der ein visueller Stimulus eine zwei Sekunden später auftretende Belohnung ankündigte ($P = 0, .25, .5, .75$ und 1.0). Die DA-Neurone zeigten keine oder nur ganz geringe Reaktionen, wenn das Ergebnis vollständig vorhergesagt werden konnte. Die typische phasische Aktivierung zeigte sich bei ($P < 1.0$). Diese blieb auch nach einer Trainingsphase bestehen. Die Signalstärke nach Belohnung nahm mit abnehmender Vorhersage-Wahrscheinlichkeit zu, während die dopaminerge Reaktion auf den konditionierten Stimulus (CS) genau das umgekehrte Muster zeigte. Je indikativer der CS desto stärker die Reaktion darauf und umso geringer die DA-Reaktion auf die eigentliche Belohnung. Die stärksten Reaktionen traten bei größtmöglicher Unsicherheit ($P = .5$) auf. Diese Reaktionen hielten auch am längsten an. Die Aufmerksamkeit wird also bei unsicheren Stimuli länger gehalten, um die Vorhersage in unsicheren Situationen anhand

des Ergebnisses zu verbessern und damit zielorientiertes Lernen zu ermöglichen (Fiorillo et al., 2003).

Stimmung/Affekt

Als besonders bedeutende Strukturen für emotionale Funktionen gelten der PFC, der OFC und der ACC, die Amygdala und der NAc. Außerdem geht man von einer Spezialisierung der Hemisphären aus: die linke Hirnhälfte mediiert hauptsächlich positive und die rechte vor allem negative Emotionen (Davidson, 2004). Viele empirische Ergebnisse sprechen für diese Annahmen; die Befundlage ist jedoch keineswegs eindeutig und weiterhin Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen (Berridge, 2003a).

Den Zusammenhang zwischen Dopamin und Emotionen hatte Olds bereits 1969 mit seinen *Pleasure centres* (s. o.) treffend erkannt, auch wenn seine Erklärung etwas zu kurz greift. Eine der von Olds bereits identifizierten Strukturen ist der NAc der vom VTA dopaminerg und opioiderg innerviert wird. Diese Projektion spielt, wie bereits erläutert wurde, eine wichtige Rolle bei Belohnungsprozessen und wurde von Shizgal, Schindler und Rompre (1989) als »affective channel for positive reward« bezeichnet (Berridge, 2003b, S. 33). Viele pharmakologische Studien konnten zeigen, dass eine substanzinduzierte Hemmung oder Anregung dieser Mesoaccumbens-Region starke affektive Konsequenzen, wie Anhedonie (Wise, 1982), nach sich zieht. So wurde das Dopamin auch als *Brain's pleasure neurotransmitter* oder »Dopamin = Hedonia« bezeichnet (Berridge, 2003b, S. 33). Diese Aussage beruht auf Untersuchungen zu den hedonischen Werten eines Geschmacks, beispielsweise süß (Berridge, 2003b). Die Suppression der dopaminergen Neurotransmission kann die hedonische Wirkung von Nahrung als positiven Verstärker beeinträchtigen und positive affektive Reaktionen auf einen süßen Geschmack unterbinden. Diese Befunde beziehen sich dabei lediglich auf Lern- (Breitenstein et al., 2006) und Konditionierungsprozesse (Berridge, 1996) und beeinflussen die affektive Reaktion beim normalen Essen nicht (Berridge & Robinson, 1998). Aus diesen und anderen Befunden leiteten Berridge und Kollegen schließlich die Hypothese ab, dass DA nicht für alle, sondern nur für bestimmte Belohnungsmechanismen wichtig sei: »Dopamine is needed for wanting but not liking.« (Berridge, 2003b, S. 34). So kann eine DA-Suppression zwar das Verlangen (Wollen) eines Süchtigen nach der Sub-

stanz und damit den Leidensdruck, Niedergeschlagenheit und Unruhe reduzieren, dies beeinträchtigt jedoch nicht das »Vergnügen« (Freude oder Mögen) an der akuten Wirkung beim Konsum der jeweiligen Droge (Brauer & De Wit, 1997). Diese Trennung in Wollen und Mögen ließ sich inzwischen auch neurochemisch und neuroanatomisch zeigen: Eine Anregung der opioidergen Rezeptoren in der äußeren Hülle des NAc führt zu einer Beeinträchtigung positiver affektiver Reaktionen (Mögen) auf süßen Geschmack, während das DA-induzierte Wollen im Zusammenhang mit einer erhöhten DA-Responsivität im Kern des NAc steht (Berridge & Robinson, 2003).

Depression. Die aktuelle Forschung zur Depression beschäftigt sich zunehmend auch mit der Rolle des DA bei der Entstehung der Depression beziehungsweise bestimmter depressiver Symptome (Garlow & Nemeroff, 2003). Skolnick (2005) spricht auch von einer »Hypodopaminergia« bei der Major Depression. Dysfunktionen der dopaminergen nigrostriatalen Projektionen von der Substantia nigra zum dorsalen Striatum könnten psychomotorische Hemmung, Planungs- und Entscheidungsschwierigkeiten bedingen und Beeinträchtigungen der mesokortikalen DA-Verbindungen Konzentrationsstörungen und exekutive Dysfunktionen. Die mesolimbischen Bahnen von der VTA zu Striatum, (erweiterter) Amygdala, Hippokampus und Septum führen bei funktionellen Störungen zu Motivations- und Antriebsarmut, Anhedonie und einer reduzierten Fähigkeit der Verarbeitung von Belohnung und belohnungsanzeigenden Stimuli (Naranjo et al., 2001; Hurd & Hall, 2005; Salamone et al., 2007). Als Konsequenz einer Dämpfung der Anreizmotivation resultierten dann Symptome der Anhedonie, Selbstwert-, Freud- und Interessenverlustes (Dunlop et al., 2007). Eine gesteigerte aversive Motivation verursacht dagegen Gefühle der Wertlosigkeit, Scham und Schuld. Di Chiara et al. (1999) interpretierten diese Annahmen als neurobiologische Basis für Becks kognitive Theorie der Depression.

Depressive Patienten zeigten in einer Studie von Tremblay, Naranjo, Cardenas, Herrmann und Busto (2002) eine viel stärkere euphorische Reaktion des DA-Belohnungssystems auf die Verabreichung eines Amphetamins als gesunde Personen. Das Ausmaß dieser euphorisierenden Wirkung korrelierte dabei hoch mit der Schwere der depressiven Symptomatik. Die Autoren interpretierten dies als eine

Hypersensitivität des Belohnungssystems (Tremblay et al., 2002), die möglicherweise aus einer verringerten DA-Freisetzung der präsynaptischen Neurone oder einer beeinträchtigten DA-Signalübertragung aufgrund einer Rezeptor-Hoch-Regulation oder durch Veränderungen intrazellulärer Prozesse resultiert (Dunlop et al., 2007). Eine Beeinflussung des DA-Systems ist auch über die bestehende opponente Interaktion zwischen DA und Serotonin (s. o.) erklärbar, dessen Freisetzung seinerseits bei depressiven Patienten stark reduziert ist (Reischies, 2007). Andererseits wird auch ein Zusammenhang mit Glukokortikoiden vermutet, welcher die DA-Transmission anregen könnte. So berichten gesunde Personen mit höheren Kortisol-Spiegeln stärkere Amphetamin-Wirkungen als Probanden mit niedrigeren Spiegeln. Auch bei affektiven Störungen finden sich höhere Kortisol-Spiegel. Man nimmt an, dass die mit häufigem Stress assoziierten erhöhten Glukokortikoid-Werte bei depressiven Patienten zu einer Sensitisierung des mesolimbischen DA-Systems führen (Oswald et al., 2005). Der Zusammenhang zwischen DA und Depression beziehungsweise depressiver oder dysphorischer Stimmung wird im Kapitel 4 ausführlich erläutert.

Aversive Stimuli und Bestrafung. Bei depressiven Störungen lassen sich nicht nur Veränderungen in der Reaktivität auf Belohnung (Anhedonie) beobachten, sondern es kommt gleichzeitig zu einer Überbewertung und Überrepräsentation aversiver Stimuli und der Erfahrung von Wertlosigkeits- und exzessiven, unangemessenen Schuldgefühlen (Di Chiara, Loddo & Tanda, 1999). Möglicherweise führt eine pathologische DA-Responsivität (reziproke Veränderungen im Hinblick auf Belohnung und Bestrafung) bei der Depression zu einer Dämpfung des appetitiven und zu einer Anregung des aversiven Lernens. Letzteres könnte zudem über eine dysfunktionale DA-Serotonin-Interaktion verstärkt werden (s. o.). Depression ist demnach also nicht durch veränderte Zuschreibungen des emotionalen beziehungsweise motivationalen Wertes auf primäre Stimuli gekennzeichnet, sondern durch eine beeinträchtigte Fähigkeit konditionierte Stimuli, Belohnung oder Bestrafung (Salamone, Correa, Mingote & Weber, 2003) angemessen zu antizipieren (Knutson & Gibbs, 2007).

2.2 Die Basalganglien

Zu den Kerngebieten der Basalganglien (BG) gehören das Striatum (Nucleus caudatus, Putamen, NAc), der Globus pallidus, der Nucleus subthalamicus und die Substantia nigra, welche wiederum mit dem ventralen tegmental Areal verbunden ist. Es lassen sich funktionell drei Domänen oder Schaltkreise unterscheiden: 1. Motorik (rostrales Putamen und dorsomedialer Nucleus caudatus) - Vorbereitung, Initiierung und Steuerung von Willkürhandlungen; 2. Kognition (dorsolateraler Nucleus caudatus und kaudo-ventrales Putamen) - exekutive Aufmerksamkeit und Kontrolle, Entscheidungsverhalten, strategisches Planen, Arbeitsgedächtnis, implizites Lernen und 3. Emotion (ventrales Striatum, d.h. ventraler Nucleus caudatus, NAc, Amygdala) - emotionale Kontrolle, emotionale Reaktivität, Belohnungslernen, Verstärkung, Motivation (Saint-Cyr, 2005). Entsprechend dem Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit wird im Folgenden hauptsächlich auf das Striatum und den NAc eingegangen.

Striatum und Nucleus accumbens

Zum Striatum werden der Nucleus caudatus, das Putamen und der NAc gerechnet. Der Nucleus caudatus liegt mittig neben dem Putamen und wird unterteilt in einen Kopf (*Caput*), der mit dem vorderen Teil des Putamens verbunden ist, und einen Schwanz (*Cauda*), welcher von dorsal nach ventrolateral um das Putamen herum verläuft. Im am weitesten rostral gelegenen, ventromedialen Teil des Striatums liegt der NAc und wölbt sich dem Septum entgegen. Es werden ein dorsolateraler, ein dorsomedialer und ein ventromedialer Teil des Striatums differenziert. Zum ventralen Striatum im weiteren Sinn gehören das ventrale Putamen, der NAc und das olfaktorische Tuberkulum. Das dorsale Striatum ist cytoarchitektonisch kompartimentiert in die Striosomen (*Patches*) und eine zwischen den Striosomen liegende *Matrix* (Roth & Dicke, 2006). Beim NAc lassen sich hingegen Striosomen und Matrix nicht differenzieren. Hier kann funktionell anatomisch eine Hüllenregion (*Shell*, sNAc), die auf andere subkortikale Strukturen (lateraler Hypothalamus, periaquäduktales Grau) projiziert und eine Kernregion (*Core*, cNAc) unterteilt werden (Carelli, 2002). Die äußere Subregion wird fast ausschließlich vom ventralen Tegmentum – dorsaler Teil des Mesenzephalons – innerviert, während der Kern des NAc Projektionen

vom dorsalen und ventralen Teil des Mittelhirns erhält (Hurd & Hall, 2005).

Afferenzen und Efferenzen

Das dorsale Striatum und die sNAc erhalten Zuflüsse vom somatosensorischen, motorischen, prä- und supplementärmotorischen Isokortex, das dorsomediale Striatum vom visuellen sowie auditorischen Kortex und das ventromediale Striatum im weiteren Sinn von prä- und infralimbischen, orbitalen, insulären, anterior und posterior zingulären Kortexarealen (Roth & Dicke, 2006). Der NAc erhält außerdem Zuflüsse aus dem medialen temporalen Gedächtnissystem, wobei die Schalenregion hauptsächlich vom ventralen und die Kernregion vornehmlich vom dorsalen Subiculum innerviert wird. Amygdaläre Afferenzen treffen am dorsalen, medialen und ventralen, nicht jedoch am lateralen Teil des Striatums ein. Der parvozelluläre Teil des zentralen Kerns der Amygdala innerviert die Schalen- und die Kernregion und der magnozölluläre Teil die Schalenregion des NAc sowie den ventromedialen Teil des Putamens. Das ventromediale Striatumgebiet erhält weitere Projektionen von der medialen, der medio-zentralen Amygdala, vom intermediären basalen Kern der Amygdala und dem periamygdalären Kortex. Der dorsomediale Thalamuskern - eine der entscheidenden limbisch-thalamischen Umschaltstellen - projiziert direkt zum ventralen Striatum/cNAc und indirekt über den medialen, orbitalen und insulären Kortex zur Schalenregion des NAc. Dorsales und ventrales Striatum/NAc werden außerdem dopaminerg vom mesolimbischen System, insbesondere dem ventralen tegmental Areal innerviert. Schließlich projizieren serotonerge Neurone aus den lateralen dorsalen Raphekernen zum Striatum und weiter in das Pallidum und die Substantia nigra pars compacta (SNpc).

Efferenzen des dorsalen Striatums laufen zum dorsalen Pallidum und zur Substantia nigra sowie in motorische, prämotorische und supplementärmotorische Kortexareale (Roth & Dicke, 2006). Das ventrale Striatum/NAc innerviert das ventrale Pallidum, von wo aus die Projektionen weiterlaufen zum dorsomedialen Thalamuskern und von dort wiederum zum lateralen und medialen orbitofrontalen Kortex. Fasern vom cNAc gehen zum dorsolateralen, ventralen Pallidum, zum lateralen VTA und zur mediodorsalen SNpc. Projektionen vom sNAc ziehen zum ventromedialen Teil des Pallidums, zum GPI, zum medialen VTA und zur dorsomedialen SNpc. Zwischen dorsalem und ventralem Striatum und auch zwischen Kern

und Hülle des NAc bestehen kaum Verbindungen. Die sNAc beeinflusst den cNAc jedoch über das mesenzepale dopaminerge System (Cardinal, Parkinson, Hall & Everitt, 2002).

Funktionen

Die Hülle des NAc fungiert als Impulsgeber für den unkonditionierten motivationalen Antrieb von Verhalten (UCR) und mediiert den motivationalen Wert primärer Verstärker (UCS; Cardinal et al., 2002). Über den Kern des NAc werden der klassisch-konditionierte, also gelernte, motivationale Antrieb im laufenden Verhalten und die Auswahl von Handlungen, die zu einer verzögerten Belohnung führt, gesteuert. Man bezeichnet den NAc daher auch als limbisch-motorische Schnittstelle, die unkonditioniertes und konditioniertes Verhalten steuert.

Die dopaminerge Neurotransmission im NAc spielt eine entscheidende Rolle bei der Zuweisung des belohnenden oder motivationalen Wertes eines natürlichen Verstärkers, aber auch im Hinblick auf sekundäre, gelernte Verstärker bei der Entwicklung von Substanzabhängigkeiten (Cardinal et al., 2002). So verursacht eine durch den Konsum von Drogen induzierte Hypersensitivität auf dopaminerge Stimulation des NAc klassisch-konditioniertes Annäherungsverhalten. Außerdem verstärkt sich die Potenzierung der konditionierten, intrazellulären Drogenwirkungen und damit der Anreizwert der Substanz, was sich in Wollen oder Verlangen äußert. Über die Verbindung zu anderen wichtigen limbischen Strukturen, wie der Amygdala oder dem OFC, ist der NAc auch an affektiven Funktionen beteiligt. Er wirkt als »affektive Schleuse« für Belohnungen oder positive Verstärker (Berridge, 2003a).

Eine Schädigung des cNAc führt zu einer verstärkten Aktivierung nach Exposition einer Belohnung, zu einer fehlerhaften Bewertung des Ausmaßes und des Zeitpunkts einer erwarteten Belohnung und in Folge zu einer Enthemmung impulsiven Entscheidungsverhaltens (Cardinal & Everitt, 2004). Läsionen des ACC und medialen PFC, die beide den cNAc innervieren, führen nicht zu derartigen Beeinträchtigungen. Läsionen der basolateralen Amygdala oder des OFC führten in einem Experiment zu genau entgegengesetzten Reaktionen (Winstanley, Theobald, Cardinal & Robbins, 2004). Beide Regionen weisen erhebliche Konnektivität miteinander und mit dem cNAc auf und scheinen eine wichtige Rolle bei der Bewertung

der Größe und der erwarteten Auftretenswahrscheinlichkeit einer Belohnung zu spielen. Der cNac fungiert als das eigentliche Verstärkungslernsystem, welches die Effekte einer verzögerten Belohnung oder Verstärkung mediiert (Cardinal & Everitt, 2004).

2.3 Die Amygdala

Die Amygdala liegt am Temporalpol direkt unterhalb des Striatums. Sie wird entgegen der traditionellen Annahme einer Entität inzwischen als erweiterte Amygdala, das heißt als eine Ansammlung von Kernen, bezeichnet (Alheid, 2003). Zur erweiterten Amygdala wird außer den Amygdala-Kernen (Nucleus - corticalis, anterior, lateralis, centralis, medialis, basalis) der linke und rechte Nucleus interstitialis der Stria terminalis und die Kerne zwischen Amygdala und BNST. Vom anterioren und lateralen Kern aus verläuft die Stria olfactoria medialis/lateralis zum Tractus olfactorius. Vom Nucleus corticalis aus zieht die basale Amygdalastrahlung weiter und teilt sich in drei Faserzüge: Tractus diagonalis Broca, Pedunculus thalami inferior und Fasciculus telencephalis medialis. Vom basalen Kern aus schwingt sich die Stria terminalis am medialen Thalamuskern herum, nach unten vorbei zum Nucleus habenulae und nach oben zu den präkommissuralen Komponenten der Stria medullaris. Die Erweiterung der Amygdala gliedert sich ebenfalls in einen medio-zentralen und einen kortikobasalen Teil (Nieuwenhuys et al., 1991). Funktionell unterscheidet Swanson (2003) eine kortikale-olfaktorische, eine mediale-akzessorisch-olfaktorische, eine zentrale, BNST/viszeral-vegetative sowie eine basolaterale/kortiko-emotionale Amygdala.

Afferenzen und Efferenzen

Bei den sensorischen Afferenzen lassen sich olfaktorische, gustatorische und viszerale, somatosensorische sowie visuelle und auditorische Zuflüsse aus den entsprechenden Hirnarealen unterscheiden. Neben der jeweils funktionellen, unimodalen Verarbeitung findet in der basolateralen Amygdala ebenfalls eine polymodale, visuell-auditorische Informationsverarbeitung und in der zentralen Amygdala eine übergreifende multimodale Integration statt (Roth & Dicke, 2006).

Umfangreiche amygdaläre Afferenzen stammen außerdem aus dem OFC (BA11 und 12), dem mediofrontalen und dem anterioren zingulären Kortex und enden in der basalen, basomedialen und lateralen Amygdala, wobei sich die Bahnen des OFC topografisch in jeweils laterale und mediale Projektionen aufteilen. Das Striatum sendet keine direkten Afferenzen zur Amygdala, sondern projiziert indirekt über das ventrale Pallidum zum zentralen und basolateralen Kern. Der basale und basomediale Kern senden Signale zu beiden Kompartimenten des NAc, zum Putamen und zum ventromedialen Striatum. Die Hülle des NAc erhält außerdem Efferenzen von der medialen und zentralen Amygdala sowie vom periamygdalären Kortex. Außerdem existieren enge reziproke Verbindungen zwischen zentraler Amygdala/BNST und dem Hirnstamm, dabei finden sich dopaminerge (VTA, SNpc, retrorubales Feld), serotonerge (dorsale Nucleus raphé), noradrenerge (Locus coeruleus) und cholinerge (pedunkulärer tegmentaler Kern) Projektionen (Roth & Dicke, 2006).

Die Efferenzen projizieren a) vom dorsalen Teil des basalen Kerns zum lateralen OFC; b) vom ventromedialen Teil des basalen Kerns zum posterioren und medialen OFC; c) vom ventrolateralen Teil des basalen Kerns zum medialen OFC, zum anterioren insulären und zingulären Kortex; d) vom basomedialen Kern und lateralen Kern zum posterioren und medialen OFC und e) vom medialen und zentralen Kern sowie dem periamygdalären Kortex zum posterioren OFC (Roth & Dicke, 2006).

Die Funktionen der erweiterten Amygdala

Die kortikale und erweiterte mediale und zentrale Amygdala wirken mit bei der Regulation autonom-vegetativer Funktionen, der Verarbeitung primärer und akzessorischer olfaktorischer, gustatorischer, viszeraler und nozizeptiver Reize. Sie beeinflusst vor allem die emotionale Valenz der Informationen, insbesondere im Zusammenhang mit Ernährungs-, Fortpflanzungs- und Brutpflegeverhalten, aggressiven und dominanten Verhaltensweisen. Zudem regelt sie die affektiv-emotionale Bewertung von Objekten, Situationen sowie von Verhaltensweisen und wirkt bei der Gedächtnisbildung mit (LeDoux, 2000). Für die vorliegende Arbeit ist die Rolle der Amygdala insbesondere bezüglich der Emotionsregulation und des assoziativen Lernens relevant.

Emotionale Regulation. Das psychologische Konstrukt der emotionalen Regulation bezeichnet die dynamischen Wechselwirkungen zwischen Emotionen und

anderen psychischen oder physiologischen Prozessen. Emotionale Regulation meint also nicht das bloße Auftreten einer Emotion, sondern die Beeinflussung oder Interferenz der Emotion mit anderen Vorgängen (Campos, Frankel & Camras, 2004; Cole, Martin & Dennis, 2004). Prozesse wie Aufmerksamkeits- und exekutive Kontrolle oder Belohnungsaufschub modulieren ihrerseits emotionale Einflüsse. Solche emotionalen Regulationsmechanismen sind zum Beispiel als Aufmerksamkeitsfehler für positive und negative Informationen im emotionalen Stroop-Paradigma (EST) operationalisiert worden (Williams, Mathews & MacLeod, 1996). Dabei müssen bei der Bearbeitung der eigentlichen Aufgabe irrelevante emotionale Stimuli, die mit den Targets interferieren, ausgeblendet werden. Eine Verlangsamung der Reaktionszeiten bei salienten gegenüber neutralen Wörtern wird als emotionale Interferenz bezeichnet (Mathews & MacLeod, 1985). Systematische Verzerrungen in Richtung einer spezifischen Emotion (dysphorisch - Trauer, bedrohlich - Angst) zeigen sich bei Patienten mit affektiven- oder Angststörungen (Mathews & Klug, 1993; Mathews & Mackintosh, 2000). Bei gesunden Probanden fanden sich hingegen widersprüchliche Ergebnisse (Williams et al., 1996) oder es zeigte sich eine rasche Habituation an die emotionalen Stimuli (Compton et al., 2003). Auch hinsichtlich der Bildgebung sind die Ergebnisse nicht einheitlich. In einigen Studien wurden bei der Bearbeitung von Aufgaben mit einem bedrohlichen Kontext spezifische Regionen aktiviert gegenüber neutralen Stroop-Aufgaben (Whalen et al., 1998). Andere Autoren zeigten, dass bei neutralen und traurigen Wörtern ein vergleichbares Netzwerk aktiviert wird (George et al., 1994).

Darüber hinaus konnte die aktuelle neurowissenschaftliche Aufmerksamkeitsforschung zeigen, dass sich emotionale- und Aufmerksamkeitsprozesse gegenseitig beeinflussen (Vuilleumier, Armony & Dolan, 2004). Selektive Aufmerksamkeitsprozesse werden zum einen durch stimulusbezogene Merkmale (*Bottom-up*, z. B. Neuheit) und zum anderen durch zielrelevante Faktoren (*Top-down*, z. B. aufgabenabhängige Faktoren oder erlernte Valenz) moduliert (Behrman & Haimson, 1999). Die funktionelle Anatomie der Amygdala legt nun eine Beteiligung insbesondere des basolateral-zentralen Amygdala-Kern-Systems an *Top-down*-Prozessen nahe. Der zentrale Kern scheint außerdem an Aufmerksamkeitswechselprozessen sowie bei Orientierungsreaktionen auf Stimuli mit Neuheitswert beteiligt zu sein (Gallagher, 2000).

Die Wechselwirkung zwischen emotionalen und attentionalen Prozessen ermög-

licht es uns bei begrenzter Verarbeitungskapazität aus einer Fülle von gleichzeitig auftretenden, sensorischen Stimuli in der Umwelt, die für uns relevanten herauszufiltern. Die Aufmerksamkeit ist der zentrale Mechanismus, der die Verarbeitung des gesamten sensorischen Inputs reguliert (Vuilleumier et al., 2004). Ohne die selektive Aufmerksamkeit würden die jeweiligen Stimuli der bewussten Verarbeitung entgehen, denn ein Teil der Reizverarbeitungsprozesse läuft automatisch ab, ohne in das Bewusstsein zu gelangen (Dolan & Vuilleumier, 2003). Diese sogenannten prä-attentiven, selektiven Verarbeitungsprozesse dienen der Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf saliente Reize und Ereignisse (Merikle, Smilek & Eastwood, 2001). Für derartige schnelle, unwillkürliche emotionale Lernprozesse, die laufende Aktivitäten beeinflussen, unterbrechen oder die Aufmerksamkeit umlenken können, spielt die Amygdala eine wichtige Rolle (Morris, Ohman & Dolan, 1998; Hare, Tottenham, Davidson, Glover & Casey, 2005). Diese Reaktionen der Amygdala auf saliente Reize weisen dabei einen sehr hohen Automatisierungsgrad auf (Dolan & Vuilleumier, 2003).

Assoziatives Lernen und appetitives Verhalten. M. Baxter und Murray (2002) argumentieren, dass die Amygdala nicht nur an der Verarbeitung negativer Stimuli und der Entstehung negativer Emotionen beteiligt ist. Vielmehr bestätigten empirische Befunde die Rolle der Amygdala auch in positiven emotionalen Prozessen, wie beim Lernen vorteilhafter biologischer Werte eines Stimulus oder beim Lernen von Stimulus-Belohnungs-Beziehungen.

Die direkte Innervation des ventralen und dorsalen Striatums durch die basolaterale Amygdala konstituiert eine funktionale Schnittstelle zwischen limbischen Prozessen und motorischem *Output*. Insbesondere die Innervation des medialen NAc ist für das Amygdala-basierte Lernen von besonderer Bedeutung; diese assoziativen Lernprozesse sind in der Lage, die Verhaltenskontrolle massiv zu beeinflussen (Gallagher, 2000). Everitt und Kollegen (1999) konnten in früheren Studien bereits zeigen, dass diese Verbindung das Lernen neuer instrumenteller Reaktionen im Rahmen von Konditionierungsprozessen zweiter Ordnung ermöglicht (Everitt et al., 1999). Die basolaterale Amygdala-NAc-Projektion spielt außerdem eine kritische Rolle bei der Zuweisung eines Wertes oder Verstärkungsverhältnisses zu einem Stimulus. Sie schafft einem neutralen Stimulus Zugang zum Belohnungssystem und ermöglicht, dass dieser, dann konditionierte, Stimulus auch als Verstärker für neue Lernprozesse fungieren kann (Gallagher, 2000).

Die exzitatorische Verbindung der Amygdala zum NAc wird allerdings vom PFC gehemmt, der damit eine exekutive Kontrollfunktion auf die von der Amygdala induzierte, dopaminerg vermittelte Verhaltensaktivierung ausübt. Fällt die präfrontale Hemmung aus, perseverieren Versuchstiere auf den von der Amygdala stimulierten Verhaltensweisen (Jackson & Moghaddam, 2001). Untersuchungen bestätigen, dass die neurotoxische Wirkung von Drogen (z. B. von Alkohol) die frontale Verhaltenskontrolle massiv beeinträchtigt (Jentsch, Taylor, Elsworth, Redmond & Roth, 1999). Vorstellbar ist nun, dass die eingeschränkte präfrontale Hemmung zur Manifestation stereotyper Verhaltensweisen im Rahmen von Abhängigkeitserkrankungen beiträgt (Heinz & Batra, 2003).

Der zentrale Kern der Amygdala innerviert verschiedene Gebiete im Hirnstamm, die autonome und behaviorale Reaktionen kontrollieren, sowie die dopaminergen Mittelhirnneurone, worüber somatische und autonome Konditionierungsprozesse beeinflusst werden können (Gallagher, 2000). Der zentrale Kern der Amygdala spielt somit ebenfalls eine Rolle bei Amygdala-basiertem/assoziativem Lernen. Diese Lernprozesse beschränken sich nicht nur auf aversive Konditionierungsmechanismen und die Expression furchtbezogener Verhaltensweisen. Über die Verbindung zwischen Amygdala und cNAc ist appetitives Lernen ebenfalls inbegriffen, beispielsweise konditionierte Reaktionen auf mit Nahrung assoziierte Reize aus der Umwelt. Die Projektionen der zentralen Amygdala zu nigrostriatalen Neuronen bewirken dann wiederum im Verhalten sichtbare sensomotorische, konditionierte Reaktionen.

Hinsichtlich appetitiven Verhaltens schlagen Everitt, Cardinal, Parkinson und Robbins (2003) eine funktionell-anatomische doppelte Dissoziation hinsichtlich des basolateralen und zentralen Kerns der Amygdala vor, die jedoch eine Interaktion zwischen beiden nicht ausschließt. Sie nehmen an, dass der basolaterale Kern bei der Ausbildung eines CS gefordert ist, indem einem UCS quasi ein aktueller, affektiver Wert zugewiesen wird. Der zentrale Kern mediiert die Repräsentation der stimulus-bezogenen Reaktion und ermöglicht konditionierte motivationale Einflüsse auf das resultierende Verhalten. Beide zusammen ermöglichen somit emotionale Reagibilität.

Amygdala-Läsionen führen jedoch nicht nur zu einer beeinträchtigten emotionalen Reaktion auf konditionierte und unkonditionierte emotionale Stimuli, sondern auch zu Defiziten in der Verarbeitung komplexer kognitiver Informatio-

nen, die eine schnelle, automatische, emotionale Bewertung benötigen (z. B. das Konzept Gewinn und Verlust *via* Lotterielos). Indirekt werden über die Amygdala die mit dem jeweiligen implizit oder explizit wahrgenommenen Auslösern assoziierten somatischen (emotionalen) Reaktionen ausgelöst, welche direkt von den entsprechenden amygdalären Effektorregionen initiiert werden (Bechara, Damasio & Damasio, 2003). In bildgebenden experimentellen Studien konnte entsprechend gezeigt werden, dass bei einer Zerstörung der Amygdala keine automatische somatisch-emotionale Reaktion auf einen ambivalenten Stimulus erfolgte (Bechara, Damasio, Damasio & Lee, 1999). Darüber hinaus fanden sich differentielle links- vs. rechtsseitige amygdaläre Reaktionen bei der Verarbeitung von Informationen über Gewinn (linksseitige Aktivierung) und Verlust (rechtsseitige Aktivierung) bei gesunden Personen (Zalla et al., 2000).

Zielgerichtetes Verhalten erfordert überdies höhere Informationsverarbeitungsprozesse der Kontrolle, der Überwachung und emotionalen bzw. inzentiven Bewertung. Um dies zu bewerkstelligen ist eine Verbindung zwischen präfrontalem Kortex und Amygdala notwendig. Diese findet sich in einer bidirektionalen, interkonnektiven Projektion zwischen dem basolateralen Kern der Amygdala und dem orbitofrontalen Kortex. Über diese Verbindungen werden Assoziationen zwischen Hinweisreizen, Reaktionen, kontextuellen Informationen und dem Anreizwert des jeweiligen Ergebnisses gelernt, die wiederum zielgerichtetes Verhalten ermöglichen und Adaptionfähigkeit an sich ändernde Situationen sicher stellen (Gallagher, 2000).

2.4 Limbische Kortextareale

Hinsichtlich der limbischen Kortextareale unterscheidet man, neben wenigen parietalen und temporalen Arealen, den orbitalen Kortex, den prä- und infralimbischen, den insulären, den entorhinalen und perihinalen Kortex (Heidbreder & Groenewegen, 2003). Der prä- und infralimbische Kortex werden auch als ventraler medialer präfrontaler Kortex bezeichnet, da sie die mediale Wand des frontalen Kortex konstituieren. Von dort aus zieht sich nach dorsal das Zingulum, auch dorsomedialer präfrontaler Kortex genannt, nach ventrolateral der insuläre Kortex und nach ventral verläuft der orbitale Kortex (Roth & Dicke, 2006). Für die Fragestellung der vorlie-

genden Arbeit ist insbesondere der orbitofrontale oder ventromediale präfrontale Kortex von Bedeutung, weshalb sich die folgenden Ausführungen darauf beschränken.

Die funktionelle Neuroanatomie des ventromedialen PFC

Petrides und Pandya (2004) differenzieren den frontalen Kortex in folgende fünf Anteile: 1. dorsolateral (Area 8, 9, 9/46, 46), 2. ventrolateral (BA 44, 45, 47/12), 3. orbitofrontal (BA 11, 13, 14), 4. frontopolar (BA 10) und 5. mediofrontal (BA 24, 25, 32). Der vielverwendete Begriff des ventromedialen präfrontalen Kortex (VMPFC) entspricht nach Bechara, Damasio und Damasio (2000) den BA 10 bis 13, 24, 25, 32 und umfasst folglich mediofrontale, frontopolare und orbitofrontale Anteile. In der Literatur findet man sehr häufig auch den Begriff des orbitofrontalen Kortex (OFC - BA 11, 12, 24, 25, 32; Drevets, 2000), der trotz cytoarchitektonischer Unterschiede oft synonym gebraucht wird. Da beide Kortexbereiche die für limbische Funktionen relevanten Areale umfassen (Roth & Dicke, 2006), werden die Begriffe in der vorliegenden Arbeit zur Bezeichnung des funktionellen Areals ebenfalls synonym verwendet.

Der dorsolaterale und ventrolaterale präfrontale Kortex (DLPFC, VLPFC) zeigen bei gesunden Personen deutliche Aktivierungen, wenn verbale und visuoräumliche Informationen im Arbeitsgedächtnis (AG) gehalten werden müssen sowie bei der Bearbeitung von Aufgaben die exekutive Kontrolle, strategisches Handeln, Planen und Überwachen erfordern (Cabeza & Nyberg, 2000). Wesentlich geringere Aktivitäten finden sich bei der Verarbeitung emotionaler, belohnungsassoziierter Stimuli (Drevets, 2000b). Damit spielen diese Regionen für die in der vorliegenden Arbeit relevanten Funktionsbereiche nur eine untergeordnete Rolle. Eine detaillierte Übersicht zur funktionellen Neuroanatomie des PFC findet sich in Petrides und Pandya (1999).

Der OFC oder VMPFC umfasst die Grundfläche des anterioren frontalen Kortex sowie die innen zwischen den Hemisphären liegenden medialen Flächen bis zum angrenzenden zingulären Kortex. Die Areale sind vielfältig verschaltet: Olfaktorische Projektionen treffen über die dorsomedialen Thalamuskern ein, die vom präpiriformen Kortex und der Amygdala innerviert werden. Außerdem gibt es direkte Eingänge aus der Amygdala, dem Temporalpol, dem insulären Kortex,

dem basalen Vorderhirn und dem entorhinalen Kortex. Reziproke Verbindungen bestehen mit sensorischen Assoziationskortexen, Amygdala, Thalamus, Hypothalamus und Hirnstamm sowie intraregional zwischen den OFC-Regionen. Efferenzen ziehen zum Striatum, zu cholinergen Vorderhirnzellen, dopaminergen, serotonergen und noradrenergen Ursprungszellen, zum Thalamus und zum Rückenmark (Groenewegen & Uylings, 2000).

Die Funktionen des ventromedialen PFC

Über den OFC werden motivationale und emotionale Anteile der Verhaltensplanung sowie insbesondere die Risikoabschätzung und Vorhersage der Konsequenzen (Belohnung vs. Bestrafung) eines Verhaltens für die Zukunft gesteuert. Dazu gehört auch, Verhaltensabläufe kontrolliert ablaufen zu lassen, notfalls regulativ eingreifen zu können und den Handlungsplan angemessen anzupassen (Impulskontrolle). Hier scheint die Verbindung zwischen OFC, ventralem Striatum/NAc und der Amygdala ausschlaggebend zu sein (Zilles, 2006). Bildgebende Untersuchungen konnten bereits zeigen, dass der OFC bei der Beurteilung der affektiven Merkmale belohnender Ereignisse und der belohnenden Eigenschaften konditionierter Stimuli aktuell und für die Zukunft beteiligt ist (Cox, Andrade & Johnsrude, 2005).

Belohnung und Vorhersageunsicherheit. Über die Verbindungen zu den verschiedenen sensorischen Assoziationskortexen konvergieren im OFC Informationen aller sensorischen Modalitäten (Rolls, 2000a). Damit können belohnungsanzeigende Stimuli aller Qualitäten detektiert und bewertet und es kann zwischen ihnen diskriminiert werden. Das Ausmaß der Aktivierung des OFC ändert sich dabei in Abhängigkeit von der Valenz des Reizes (z. B. Sättigungsgrad, Hungerzustand, Anstrengung etc.), das heißt, es werden perzeptive und motivationale Informationen integriert. Die Aktivitätsveränderungen im OFC lassen sich vor und nach Erhalt, aber auch schon in Erwartung einer Belohnung finden (O'Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak & Andrews, 2001). Eine besondere Rolle scheint der OFC hier bei der Kodierung des aktuellen Wertes der Belohnung und belohnungsanzeigender Reize zu spielen, wobei die arten- bzw. individuumsspezifische (Tremblay & Schultz, 1999) Präferenz, also der jeweilige motivationale Zustand, die Aktivierung moduliert (O'Doherty et al., 2001). So kann auch bei ausreichender Sättigung der Geruch eines ganz bestimmten Nahrungsmittels einen Belohnungscharakter aufweisen.

Ein weiterer Aspekt ist die Wahrscheinlichkeitsbeziehung zwischen Belohnung und belohnungsanzeigendem Stimulus (*Cue*). Der OFC weist eine umso stärkere Aktivität auf, je komplexer die Anforderung ist und je unsicherer die Vorhersage getroffen werden kann (Elliott & Dolan, 1999). Muss eine Reaktionsauswahl während der Abschätzung der Wahrscheinlichkeit und des motivationalen Werts der Belohnung oder des Cues (aktuell und aufgrund von Erfahrung) getroffen und diese in die laufende Handlung integriert werden, zeigt sich eine besonders starke und spezifische OFC-Aktivität (Elliott, Rubinsztein, Sahakian & Dolan, 2000). Darüber hinaus ist der OFC an der Bildung von Langzeitassoziationen zwischen Belohnung und belohnungsanzeigenden Reizen beteiligt (Lipton, Alvarez & Eichenbaum, 1999), die vermutlich mit einer erhöhten cFos-Expression auf die belohnungshinweisenden CS im OFC einhergeht (Schroeder, Binzak & Kelley, 2001). Funktionen des OFC sind also die Repräsentation von Stimulus-Belohnungs-Beziehungen, die Diskrimination zwischen verschiedenen Cues und die Kodierung des prädiktiven, relativen motivationalen Wertes einer Belohnung oder eines Cues.

Instrumentelles Lernen. Bei instrumentellen Konditionierungsvorgängen wird in der Erwerbsphase eine Assoziation zwischen Stimulus und Belohnung gebildet (Mazur, 2006). In *Go/No go*-Aufgaben zeigte sich bei einer geänderten OFC-Aktivität auf eine bestimmte Stimuluskombination, die entweder belohnt (*Go*) oder bestraft (*No go*) wurde, eine geänderte Verhaltensreaktion (Alvarez & Eichenbaum, 2002). Das heißt, der OFC scheint bei der Diskrimination von Stimuli und damit beim Lernen von Stimulus-Belohnungs-Beziehungen beteiligt zu sein. Die Frage, ob der OFC tatsächlich auch beim Abruf der Stimulus-Belohnungs-Beziehungen eine Rolle spielt, kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden (Alvarez & Eichenbaum, 2002; Schoenbaum, Nugent, Saddoris & Gallagher, 2002).

Bei der Veränderung der Beziehung zwischen Stimulus und Belohnung (*Reversal*) muss die Assoziation umgelernt werden (Mazur, 2006). Patienten mit einer orbitofrontalen Läsion weisen beim Umlernen sehr viel mehr Fehler auf als beim einfachen Diskriminationslernen. Eine erhöhte Fehlerrate zeigt sich auch im Vergleich zu Patienten mit anderen Hirnschädigungen. Es scheint so, dass einmal gelernete Stimulus-Belohnungs-Beziehungen bei diesen Patienten veränderungsresistent, möglicherweise sogar löschungsresistent, sind und zu einer mangelnden Verhaltensflexibilität sowie perseverativen Verhaltenstendenzen führen (Rolls, 2008). Es ist allerdings auch möglich, dass sich die Stimulus-Belohnungs-Beziehung nur im Wert

der Belohnung verändert (*Devaluation*). Im Laborexperiment wird dies untersucht, indem unmittelbar auf die Belohnung eine unangenehme Konsequenz (z. B. Injektion einer Übelkeit verursachenden Substanz) folgt (Mazur, 2006). OFC-Läsionen führen nun dazu, dass die neue und die gelernte Information bezüglich der Stimulus-Belohnungs-Beziehung nicht integriert und das instrumentelle Verhalten nicht angepasst werden kann (M. Baxter, Parker, Lindner, Izquierdo & Murray, 2000).

Entscheidungsverhalten. OFC-Neurone kodieren die motivationalen Aspekte einer Belohnung oder eines Hinweisreizes, indem sie die Auftretenswahrscheinlichkeit für ein bestimmtes Verhalten determinieren (Schultz et al., 2000). Möglicherweise bestimmen sie auch die Auswahl eines Ziels aus mehreren konkurrierenden Zielen, indem ihnen jeweils ein motivationaler Wert zugewiesen wird (Tremblay & Schultz, 1999). Aktivitätsveränderungen im OFC sind auch zu beobachten, wenn sich die Beziehung zwischen Belohnung und Cue ändert. Diese Änderung steht außerdem im zeitlichen Zusammenhang mit entsprechenden Verhaltensveränderungen. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Verhaltensweisen, die über eine monetäre Belohnung verstärkt wurden, mit einer deutlichen OFC-Aktivierung einhergehen (Knutson, Fong, Bennett, Adams & Hommer, 2003), wobei jedoch hier die Verbindung mit dem NAc eine bedeutende Rolle zu spielen scheint (Knutson et al., 2001; Huettel, 2006). Daraus kann man schließen, dass dem OFC eine entscheidende Rolle bei der Integration und Bewertung von Informationen für die Entscheidungsfindung und der Antizipation und Abschätzung ihrer Konsequenzen zukommt (Schoenbaum, Chiba & Gallagher, 1998). Dabei sind auch Repräsentationen spezifischer Stimuli und Konsequenzen aus dem Gedächtnis involviert (Adcock, Thangavel, Whitfield-Gabrieli, Knutson & Gabrieli, 2006).

Insgesamt stehen die Verhaltensausswahl und -aktivierung sowie die Hemmung unangepassten, mit Bestrafung assoziierten, instrumentellen Verhaltens unter der Kontrolle der OFC-Aktivität. Hierfür fanden sich vielfach Belege aus klinischen Studien, die in Glücksspiel-Paradigmen neben einer Insensitivität bezüglich der Folgen eines Verhaltens (Bechara et al., 1994) und einem risikoreicheren Verhaltensmuster (Krawczyk, 2002) auch Defizite bei der Inhibition unangemessener Reaktionen nach OFC-Schädigungen erbrachten (Bechara & Van Der Linden, 2005).

Suchtverhalten. Der OFC, die Amygdala und der NAc wirken als wichtige Strukturen des Belohnungssystems entscheidend bei der Entstehung von Suchtverhalten mit. Im OFC werden über die sensorischen Assoziationskortex sensorische Reize

aus der Umwelt integriert und über die amygdalären Verbindungen hinsichtlich ihrer emotionalen beziehungsweise motivationalen Valenz bewertet und evaluiert (Goldstein, Alia-Klein, Cottone & Volkow, 2006). Die Belohnungsstrukturen werden nun nicht nur über primäre Verstärker, wie Nahrung, sondern auch über sekundäre, gelernte Verstärker, wie Geld oder Drogen, aktiviert (Koob, 2006). Stimulationen des NAc und des OFC gehen mit angenehmen Gefühlen einher und verstärken damit kurzfristig die vorangegangene Verhaltensweise (Goldstein et al., 2006). Die OFC-Neurone weisen der Drogeneinnahme einen hohen Verstärkungswert zu und auch Hinweisreize aus der Umwelt werden mit der Substanz assoziiert und erhalten einen Belohnungscharakter, deren Vorhersagewert bezüglich der Belohnung ebenfalls kodiert wird (Schoenbaum, Roesch & Stalnaker, 2006). Da Drogen die Strukturen des Belohnungssystems sogar stärker aktivieren können als primäre Verstärker, werden normale Lernprozesse gestört. Außerdem bilden sich diese Assoziationen besonders schnell und sind oft sehr veränderungsresistent (Everitt, Dickinson & Robbins, 2001). Die psychologischen, physiologischen und neurobiologischen Prozesse der Entstehung und Aufrechterhaltung von Suchtverhalten werden ausführlich im Kapitel 3 besprochen.

Depression und Emotionen. Bei depressiven Patienten sind im OFC Reduktionen der Dichte und Anzahl von Gliazellen und Neuronen gefunden worden (Harrison, 2002) sowie eine erhöhte funktionelle Aktivität des rCBF und Glukosemetabolismus (Drevets, 2000b). Dies steht in Übereinstimmung mit Läsions- und elektrophysiologischen Befunden, welche dafür sprechen, dass eine erhöhte Aktivität des OFC die Modulation der Amygdalafunktionen beeinträchtigt und so womöglich in Beziehung zur erhöhten Amygdalaaktivität bei depressiven Patienten steht (Drevets, 2000b). Neben den Befunden an Patienten mit klinisch-relevanten Depressionen existiert eine große Zahl an Studien zum Zusammenhang von dysphorischer Stimmung mit orbitofrontalen Funktionen. Konsistente Befunde fanden sich hinsichtlich einer Beteiligung medialer, orbitofrontaler und präfrontaler Regionen an der Verarbeitung von negativen Stimmungen, insbesondere traurige (Phan et al., 2002). Drevets et al. (2002) stellte die Hypothese auf, dass eine beeinträchtigte orbitofrontale Aktivität dazu prädisponiert, an einer affektiven Störung zu erkranken. Auch bringt er die Hyperaktivität der orbitalen Area bei depressiven Patienten mit deren gestörter Regulation der emotionalen Expression und mit perseverativen Mustern aversiver, strafassoziierter Gedanken und Emotionen in Verbindung.

Emotionale Prozesse. Neben den Befunden an Patienten mit klinisch-relevanten Depressionen sind jedoch auch subklinische Zustände oder kurzfristige Phasen dysphorischer Stimmungen interessant in Bezug auf orbitofrontale Funktionen. Pardo, Pardo und Raichle (1993) induzierten ihren Pbn eine traurige Stimmung, indem sie sie baten, an etwas trauriges zu denken. Währenddessen schauten sich die Forscher die Hirnaktivität an und fanden erhöhte Aktivierungen in beiden Hälften (bzw. bei Männern linksdominant) des inferioren und orbitofrontalen Kortex. Ähnliche Ergebnisse konnten auch Lane, Reiman, Ahern, Schwartz und Davidson (1997) zeigen, die jeweils über einen Film und dessen Wiedererzählen eine traurige und glückliche Stimmung induzierten. Sie fanden in beiden Bedingungen eine Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex, des VMPFC und des Thalamus. Der anteriore zinguläre Kortex, der Nucleus caudatus und das Putamen waren nur in der negativen Bedingung stärker aktiviert. Fossati et al. (2003) boten ihren Pbn persönlichkeitsbeschreibende Merkmale in einer selbstbezogenen und einer fremdbezogenen Bedingung dar im Vergleich zu einer neutralen Bedingung. Die selbstbezogene Einschätzung aktivierte insgesamt den dorsomedialen PFC, bei positiven Wörtern zeigte sich außerdem eine robuste Aktivierung im dorsomedialen PFC und bei negativen Wörtern im insulären und temporalen Kortex, jedoch waren diese Aktivierungen weniger stabil. Dies zeigt das der OFC eben auch eine Rolle bei nicht-klinischen emotionalen Prozessen spielt und das sich über labortechnische Methoden traurige und glückliche Stimmungen induzieren lassen, die ein entsprechendes neuronales Korrelat aufweisen.

Zusammenfassung

Die ventralen Mittelhirnneurone des nigrostriatalen dopaminergen Systems sind primär mit den Basalganglien, demnach mit motorischen Funktionen, verbunden. Die dorsalen Mittelhirnneurone des mesokortikolimbischen Systems sind in Verstärkung, Motivation, Emotion und kognitive Funktionen involviert (Lookingland & Moore, 2005). Über das mesolimbische DA-System werden auch wichtige Regionen des limbischen Systems innerviert, die ihrerseits ebenfalls in Prozesse der Belohnung involviert sind. Die für die vorliegende Arbeit entscheidenden Funktionen, die über die Konnektivität der erläuterten belohnungsrelevanten Strukturen realisiert werden, sind:

1. *Belohnungsbezogenes Lernen und Entscheidungsverhalten*, welches hauptsächlich über das dopaminerg gesteuerte mesolimbisch-mesokortikale System gewährleistet wird. Komplexe bidirektionale Projektionen zwischen NAc, VTA, OFC und Amygdala wirken in neuronalen Netzwerken zusammen. DA wirkt dabei als Sensor für belohnende Reize und Ereignisse und ist damit vor allem an der Regulation positiver Emotionen beteiligt. Diese werden in Reaktion auf das Auftreten belohnender und/oder neuer, unerwarteter, verstärkender Stimuli oder in Erwartung belohnender Ereignisse, insbesondere über die dopaminergen Projektionen des NAc, des ventralen Striatums und der VTA induziert. Durch Läsionen oder degenerative Veränderungen der Belohnungsstrukturen, neurophysiologische Dysbalancen, aber auch durch anhaltenden chronischen Stress oder die repetitive Zufuhr von Drogen kann es zu Dysregulationen in diesem komplexen System kommen. Damit können die belohnungsrelevanten Prozesse aus dem Gleichgewicht geraten und dauerhaft gestört werden, wodurch sich Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen, Anhedonie, Apathie und Suchterkrankungen entwickeln können. Letztere sowie die depressiven Störungen und Verstimmungen werden in den beiden folgenden Kapiteln ausführlich besprochen.

2. *Emotionale und motivationale Verhaltenssteuerung und Verhaltensbewertung*, die vor allem über das mesolimbische System, insbesondere NAc, ventrales Striatum und Amygdala, gewährleistet werden. Dabei werden klassische, emotionale Konditionierungsprozesse hauptsächlich über den zentralen Kern der Amygdala ausgeübt. Bei höheren, komplexen emotionalen Bewertungsprozessen ist die Involvierung der basolateralen Amygdala notwendig. Die Amygdala ist stärker für die Verarbeitung negativer, emotionaler Informationen zuständig und daher insbesondere im Zusammenhang mit negativen Stimmungen und depressiven Störungen von Interesse, die im Kapitel 4 besprochen werden und die Verarbeitung belohnender und bestrafender Reize beeinflussen können.

3. *Emotionale Steuerung und Beeinflussung* von Bewusstsein, Aufmerksamkeit, Lernen und exekutiven Funktionen sowie die Verarbeitung emotionaler Stimuli und Impulskontrolle sind von der Wechselbeziehung zwischen kortikalen und subkortikalen limbischen Regionen abhängig. Hier sind die Verbindungen zwischen NAc/Striatum, basolateraler Amygdala und dem orbitofrontalen/VMPFC Kortex besonders relevant. Diese Interaktionen zwischen Emotionen und Kognitionen sind ebenfalls ein zentrales Thema dieser Arbeit.

2.5 Theoretische Modelle

Nachdem ausführlich die neurobiologischen und neuropsychologischen Grundlagen von Dopamin und dem Belohnungssystem vorgestellt wurden, sollen im Folgenden zwei theoretische Konzepte zu Belohnungsfunktionen erläutert werden. Die spezifischen psychologischen Komponenten von Belohnung sind nach Berridge und Robinson (2003): Lernen, das heißt explizites und implizites Wissen, welches über assoziative Konditionierungsmechanismen sowie weitere kognitive Prozesse erzeugt wird; Emotionen oder Affekt, das heißt implizites Genießen (*Liking*) und bewusstes Vergnügen; und Motivation, das heißt implizites Wollen (Anreizwerte - *Wanting*) und Anreiz kognitiver Ziele. Dieses Modell betrachtet Belohnung vor allem aus einer psychologischen Sicht, während das zweite Modell das Belohnungslernen und Entscheidungsverhalten im Rahmen eines theoretischen, neuroanatomischen Funktionsmodells erklärt.

2.5.1 Das Modell der Belohnung

Eine Belohnung wird erfahren als »*making things better*«, ein Zustand der angenehm ist, angestrebt und erwünscht wird (Berridge & Robinson, 2003). Der Konsum oder das Erfahren einer Belohnung, wie wohlschmeckende Speisen, Freundschaft, Liebe oder auch Drogen, ziehen hedonische Konsequenzen (Vergnügen, Freude) nach sich und initiieren folgende Lernprozesse: a) Gefallen an dem belohnenden Ziel, b) Lernen von Stimuli, die die Verfügbarkeit der Belohnung vorhersagen und von Handlungen, die zum Erhalt führen und c) Zuweisung eines Werts oder motivationalen Status zur Belohnung, so dass aus verschiedenen Verhaltensoptionen die richtige ausgewählt und die erforderlichen Ressourcen mobilisiert werden können. Der motivationale Status, wie Hunger, Entzugssymptome oder Arousal, erhöhen den inzentiven Anreizwert der belohnungsanzeigenden Reize und der Belohnung selbst (je größer der Hunger, desto größer der Anreizwert). Die Frequenz, mit welcher das auf die Belohnung ausgerichtete Verhalten gezeigt wird, nimmt durch positive Verstärkungsprozesse immer weiter zu.

Die Auseinandersetzung mit neutralen, unconditionierten Anreizstimuli aktiviert das neuronale Substrat von Freude oder Euphorie (Berridge & Robinson, 2003). Das Erleben von Freude wird durch assoziatives Lernen mit dem umgeben-

den Reizkontext verbunden, so dass dieser zu einem konditionierten Anreizstimulus (*Cue*) wird und von da an antizipatorisch Freude und Anreizmotivation auslösen kann. Die Cues beziehungsweise ihre zentrale Repräsentation werden in Abhängigkeit ihrer Intensität oder ihrer Bedeutsamkeit kodiert. Dabei wird den Reizen ein motivationaler Wert zugeschrieben, welcher die Wirkung der Anreizmotivation auf die emotionalen und Verhaltensreaktionen vorhersagt. Die Exposition dieser Anreizstimuli resultiert in einem Zustand der Anreizmotivation, die zielgerichtetes Annäherungsverhalten begünstigt und reguliert. Sie ist mit dem Erleben positiver Affekte verbunden, was sich in Verlangen, Wollen (*Wanting*), Erregung, Antrieb und Selbstwirksamkeit äußert. Gleichzeitig können sich Gefühle der Freude und des Mögens (*Liking*) einstellen. Diese beiden Komponenten sind jedoch funktionell voneinander zu unterscheiden.

Darüber hinaus differenzieren Berridge und Robinson (2003) drei spezifische psychologische Komponenten von Belohnung (siehe Abb. 2.2): a) Motivation (implizites Wollen, *Wanting* im Hinblick auf Anreizwerte, und kognitives Wollen im Hinblick auf einen Anreiz kognitiver Ziele), b) Lernen (explizites und implizites Wissen) und c) Affekte/Emotionen (implizites Mögen, *Liking* und bewusstes Vergnügen). Die drei Belohnungskomponenten - Lernen, Motivation und Emotion - beinhalten also verschiedene implizite und explizite psychologische Komponenten. Explizite Prozesse werden bewusst erlebt (explizite Wünsche und Präferenzen, Vergnügen), während implizite Prozesse unbewusst sind in dem Sinne, dass sie ablaufen ohne aktiv erlebt zu werden (impliziter Anreiz, Habit, *Liking*-Reaktionen). Implizite Vorgänge können über kognitive Hinwendung bewusst werden, aber nicht umgekehrt. Alle operationalisierten Verhaltensmaße beinhalten zwangsläufig alle drei Komponenten von Belohnung und diese interagieren miteinander.

Lernen

Die multiplen Formen des Lernens werden über unterschiedliche Hirnregionen mediiert (Berridge & Robinson, 2003) und jede Form des Lernens kann die Reaktionen auf eine Belohnung verändern. Die gelernten Reaktionen erfordern Wissen über die Beziehung zwischen Stimulus und Handlung. Dieses Wissen ist wiederum notwendig für die Vorhersage einer Belohnung, antizipatorische Reaktionen, die Berücksichtigung von Hinweisreizen sowie zielgerichtetes Handeln. Es gibt

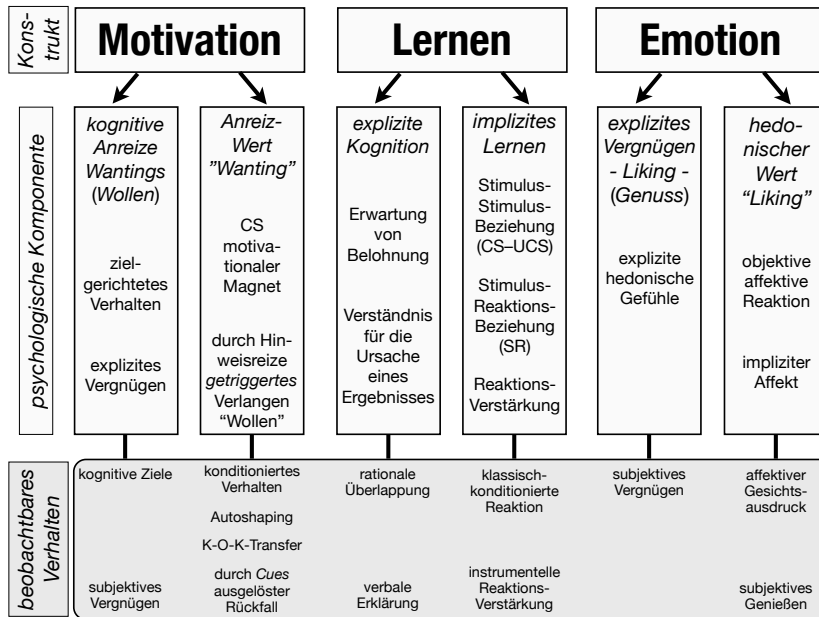


Abbildung 2.2: Das Modell der Belohnung (modifiziert nach Berridge & Robinson, 2003, S. 508). Dargestellt sind in der obersten Ebene die Komponenten der Belohnung - Motivation, Lernen, Emotion/Affekt - und darunter deren psychologische Subkomponenten. Hinsichtlich der drei Belohnungskomponenten, die miteinander interagieren, lassen sich jeweils sowohl implizite, unbewusste als auch explizite, bewusst erfahrbare Prozesse differenzieren, welche außerdem unterschiedliche neuronale Korrelate besitzen. Zusätzliche psychische oder neuronale Mechanismen können über kognitive Bewusstwerdung implizite Prozesse in explizite Repräsentationen überführen. Die untere Ebene beschreibt, wie sich die psychologischen Komponenten in beobachtbare Verhaltensmaße abbilden lassen. CS konditionierter Stimulus; *K-O-K-Transfer* Transfer vom klassischen zum operanten Konditionieren; UCS un konditionierter Stimulus.

sowohl assoziative als auch kognitive Lernprozesse, deren Ergebnisse deklarativ (bewusste Erinnerungen) und prozedural (Gewohnheiten) gespeichert sein können.

Die Auswahl zu lernender Elemente umfasst Stimuli (Stimulus-Stimulus-(S-S)-Assoziationen und prädiktive Belohnungserwartungen) und Reaktionen (Stimulus-Response-(S-R)-Assoziationen und Handlungs-Ergebnis-Repräsentationen; Squire, Knowlton & Musen, 1993; Cardinal et al., 2002).

Das assoziative Lernen bezieht sich auf klassische (S-S, S-R) und instrumentelle (reaktionskontingente Verstärkung) Konditionierungsmechanismen. Erstere stellt eine prozedurale Form der Belohnungsvorhersage dar, indem ein konditionierter Stimulus (CS) eine konditionierte Reaktion (CR) hervorruft. Bei der instrumentellen oder operanten Form werden spezifische instrumentelle Reaktionen über reaktionskontingente Belohnung verstärkt. Konditionierte Reaktionen umfassen dabei antizipatorische Reaktionen, Verhaltensgewohnheiten, konditionierte Motivation oder Emotionen auf den unkonditionierten Belohnungsstimulus. Die neuronalen Substrate für klassische und instrumentelle Assoziationen finden sich sowohl in kortikalen als auch in subkortikalen Strukturen (Pearce & Bouton, 2001; Harris, 2006).

Kognitive Formen des Wissens sind hingegen elaborierter. Sie enkodieren multiple Beziehungen zwischen Stimulus und Handlung, einschließlich deklarativer Repräsentationen zeitlicher, räumlicher, prädiktiver und ursächlicher Beziehungen, die als Grundlage für zielgerichtete Handlungspläne dienen (Berridge & Robinson, 2003). An diesen Prozessen sind vor allem kortikale Bereiche (insbesondere der OFC, Inselkortex) und spezifische subkortikale Strukturen (z. B. Amygdala) beteiligt, die miteinander interagieren (Schacter, 1997).

Belohnung

Motivationale und emotionale Komponenten können objektiv getrennt von ihrer bewussten Wahrnehmung existieren. Das heißt, Handlungen werden in der impliziten Erwartung einer Belohnung initiiert, aber der Handelnde weiß nicht, warum er dies tut. Eine solche Veränderung des Empfindens wurde von Toates (1986) als *Allesthesia* bezeichnet und meint die Beeinflussung des wahrgenommenen Vergnügens eines hedonischen Werts durch physiologische Zustände. So schätzen wir beispielsweise den Geschmack von Zucker viel positiver ein, wenn wir hungrig sind, und auch objektive affektive Reaktionen treten stärker in Erscheinung. Toates ging außerdem davon aus, dass sich auch der inzentive oder hedonische Wert eines konditionierten

Hinweisreizes durch Allesthesia ändern lässt. Dass implizite affektive Reaktionen unabhängig von der subjektiven Erfahrung dieser auftreten können, ist experimentell mit Hilfe des subliminalen *Priming*-Paradigmas gezeigt worden. Dabei schätzten Probanden nach der subliminalen Darbietung fröhlicher Gesichter einen Fruchtsaft hinterher als positiver, wohlschmeckender, angenehmer, attraktiver und wertvoller ein. Umgekehrt wurde das Getränk nach der Präsentation ärgerlicher Gesichter negativer, weniger wohlschmeckend, angenehm, attraktiv und wertvoll beurteilt als vorher (Berridge & Robinson, 2003; Winkielman, Berridge & Wilbarger, 2005).

Diese Befunde belegen also die Existenz impliziter und expliziter Belohnungsprozesse. Während sich die expliziten von den subjektiv erlebten Prozessen trennen lassen, sind die impliziten Kernprozesse von Belohnung eher objektiven Verhaltensmaßen zugänglich. Eine fundamentale Unterscheidung der Kernprozesse von Belohnung (Berridge & Robinson, 2003) ist deshalb die Separation der affektiven Konsequenzen des Liking (Mögen) von den motivationalen Konsequenzen des Wanting (Wollen).

Emotion/Affekt

Das bewusste Vergnügen, die Freude, ist eine subjektiv erlebte, affektive Reaktion, wohingegen das Mögen oder Liking eine objektive Reaktion, wie einen affektiven Gesichtsausdruck oder somatische Reaktionen, beinhaltet. Hier sind neuronale Netzwerke aktiv, die auch bei der Verstärkerwirkung von Drogen involviert sind. Traditionell wird sensorische Freude oder Vergnügen mit DA in Verbindung gebracht, wobei es aber weder notwendig noch ausreichend für das Generieren von Liking-Reaktionen zu sein scheint. Liking-Reaktionen werden nämlich entgegen der Erwartung nicht durch eine Aktivierung oder Suppression des mesolimbischen Systems verändert (Berridge, 2003b). So führten experimentelle Manipulationen im Tierversuch, die die DA-Transmission im NAc und im Striatum nahezu eliminierten und eine nachhaltige Aphagie produzierten, nicht zu einer Störung des Ausdrucks an Liking-Reaktionen. Dagegen bewirkt die Aktivierung des DA durch Amphetamin-Injektionen in die Hülle des NAc auch ohne Mögen eine Steigerung verschiedener motivationaler Komponenten von Belohnung (Wollen). Dementsprechend reduzieren sich Einschätzungen zum subjektiven Vergnügen von Amphetamin- oder Zigarettenkonsum oder auch affektive Gesichtsausdrücke nicht, auch wenn zuvor

DA-Antagonisten verabreicht wurden, die den Anreizwert der Substanz, das Wollen, dramatisch senkten (Di Chiara, 2002). Liking kann also ohne Wanting und Wanting ohne Liking produziert werden, aber beide sind notwendige Komponenten von Belohnung (Berridge, 2004).

Motivation

Hinsichtlich der Motivation unterscheiden Berridge und Robinson (2003) ein inzentives Salienz-Wanting (impliziter, objektiver Motivationsprozess) und ein kognitives Wollen (bewusster, subjektiver Wunsch). Eine Belohnung, die gemocht wird, wird normalerweise aber auch gleichzeitig gewollt. Die Verbindung zwischen mesolimbischer DA-Aktivität und der assoziativen Vorhersage von Belohnung ist so stabil, dass vermutlich feuernde dopaminerge Zellen das Belohnungslernen und die Vorhersage der Belohnung medieren und nicht die Belohnungs-Repräsentationen *per se* kodieren (Schultz, 2002). Vermutlich beeinflusst eine antizipatorische mesolimbische DA-Freisetzung in Form einer motivationalen konditionierten Reaktion bereits gelernte Wantings (T. Robinson & Berridge, 2003) und ermöglicht somit die Auswahl und Entscheidung bezüglich vieler konkurrierender Ziele (Berridge & Robinson, 2003). Um die relative Quantität verschiedener qualitativer Belohnungen vergleichen zu können, ist es erforderlich, dass sehr verschiedene gemochte Belohnungen über einen gemeinsamen, neuronalen Weg (vermutlich sNac, ventrales Pallidum, Parabrachialkerne) vermittelt werden (Steiner, Glaser, Hawilo & Berridge, 2001).

Das mesolimbische System moduliert außerdem sowohl appetitive als auch aversive motivationale Prozesse, das heißt, das dopaminerge System wird auch durch alarmierende Stimuli und aversive Ereignisse aktiviert (Berridge & Robinson, 2003). Die dopaminergen Synapsen der NAc-Neurone könnten Signale für appetitive und aversive saliente Funktionen getrennt weiterleiten. So wird appetitives Essverhalten (Liking) und aversiv ängstliches Verhalten (*Disliking*) zwar über identische GABA-erge und glutamaterge Veränderungen in lokalen Mikroschleifen im cNac getriggert, jedoch an verschiedenen rostrokaudalen Lokalisationen (Reynolds & Berridge, 2002). Die verbundenen mesolimbischen Komponenten initiieren nunmehr gegensätzlich valente Motivationszustände (Berridge & Robinson, 2003).

Bei der Zuordnung des Anreizwerts (*incentive salience*) werden sensorische

Infos über Belohnung und entsprechende Hinweisreize in attraktive, gewünschte Anreize transformiert (Berridge, 2003b). So ist der Anblick von Essen, Drogen oder anderen Anreizen lediglich eine sensorische Konfiguration von Form und Farbe und nicht intrinsisch motiviert. Die Zuordnung eines Anreizwerts zu einem Perzept oder einer anderen Repräsentation ist dann das gewollte Ziel der inzentiven Motivation. Das Wanting steht teilweise unter dem Einfluss der dopaminergen Neurotransmission, insbesondere vom NAc und seinen Verbindungen zu Amygdala, basalem Vorderhirn und Kortex (Kelley & Berridge, 2002; Parkinson et al., 2002).

Vom inzentiven Wollen ist nach Berridge und Robinson (2003) außerdem das kognitive Wanting abzugrenzen. Gemeint sind hier kognitive Ziele, Erwartungen und Ideen, die auf eine deklarative Repräsentation des Handlungsziels, also eine vorangegangene Erfahrung oder die Imagination dieser Erfahrung, zurückgehen. Hier sind also deklarative Gedächtnisprozesse hinsichtlich des Werts eines Ziels erforderlich, aus denen Vorhersagen für die Zukunft abgeleitet werden können. Darüber hinaus ist ein Verständnis der Kausalbeziehung zwischen potentieller Handlung und angestrebtem Ziel notwendig. Dagegen benötigt die Attribution eines Anreizwerts (Assoziation zwischen Belohnung und Umgebungsreiz) keine Bewusstheit und kann über relativ basale Stimuli und Wahrnehmungen getriggert werden. Ein über Cues getriggertes Wollen benötigt auch kein Verständnis der Kausalbeziehung zum hedonischen Ergebnis. Kognitives Wollen wird vor allem über kortikale Hirnregionen, insbesondere den OFC gesteuert (Balleine & Dickinson, 1998).

Interaktionen zwischen Wollen, Lernen und Mögen

Die verschiedenen beteiligten, miteinander verbunden Hirnregionen erlauben den drei Belohnungskomponenten in vielerlei Hinsicht zu interagieren (Berridge & Robinson, 2003):

Konditionierte Stimuli als motivationale Magnete. Inzentiv saliente Stimuli wirken, wenn sie appetitive Annäherung und Annäherungsverhalten hervorrufen, wie motivationale Magnete. Dabei laufen Mechanismen ab, wie *Autoshaping* oder die konditionierte Reaktion auf prädiktive Hinweisreize, die sich in ähnlicher Form auch beim menschlichen Suchtverhalten beobachten lassen. Dem Pawlowschen Hinweisreiz wird ein konditionierter Anreiz-Wert zugeordnet, und er wird zum

gewollten Stimulus oder motivationalen Magneten, der Annäherungsverhalten nach sich zieht. Diese Form des Wollens wird sehr stark vom mesolimbischen DA-System beeinflusst und die Bildung von Assoziationen steht mit dem basolateralen Amygdalakern und dem Kern des NAc im Zusammenhang.

Cue triggered wanting. Konditionierte Stimuli können auch die motivationalen Prozesse für ihre unkonditionierte Belohnung triggern, das heißt, ein Cue ist in der Lage, *Craving* oder erneuten Konsum hervorzurufen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass der CS unabhängig von der Repräsentation des Anreizwerts das mesolimbische DA-System anregt und assoziierte Reaktionen in Form von Cue-getriggertem Wollen in Gang setzt. Dies kann plötzlich und sehr intensiv auftreten, scheint jedoch reversibel und reparabel zu sein. *Cue-triggered Wantings* sind hochsensibel für Veränderungen im DA-System und den assoziierten mesolimbischen Schleifen und können mittels DA-Rezeptor-Antagonisten vollständig unterdrückt werden, auch wenn das übrige Verhaltensrepertoire überhaupt nicht betroffen ist. Möglicherweise kann auch bei Abwesenheit des CS allein die kognitive Vorstellung einer Belohnung mesolimbische Schleifen aktivieren, das heißt, es existieren vermutlich zusätzliche neuronale Top-down-Netzwerke (v. a. kortiko-limbische Projektionen), die mesolimbische Anreiz-Werte via kognitiver Belohnungsvorstellung aktivieren. Dieser Mechanismus kann die Aufmerksamkeitsverzerrung bei Süchtigen im Hinblick auf konsumassoziierte Cues erklären.

Reaktionsverstärkung. Instrumentelle Reaktionen werden durch reaktionskontingente Belohnung durch den UCS verstärkt und konditionierte Verstärker können wiederum neue, instrumentelle Reaktionen verstärken. Bei der CR-Verstärkung ist die Reaktionskontingenz, also die zeitliche Ordnung der Ereignisse, entscheidend. Das heißt, erst erfolgt die Reaktion und daraus resultiert die Belohnung. Mesolimbische Anreiz-Salienz könnte zur Reaktionsverstärkung durch UCS oder CS beitragen und zwar durch die Entstehung von Wollen in Bezug auf die CS- und UCS-Repräsentation.

Kognitive Anreize. Menschen haben oft eine explizite kognitive Erwartung über Dinge, die sie wollen. Kognitive Anreize können a) bekannt oder vorgestellt

(kognitive Anreiz-Repräsentation) sein, b) sich auf erwartete Freude (hedonische Erwartung) beziehen, c) subjektiv erwünscht oder durch Vorteile intendiert (explizite kognitive Repräsentation von Wanting) sein und d) zur Auslösung von Handlungen führen, die eine Veränderung verursachen (Verständnis von Handlungs-Ergebnis-Verursachung). Die kognitiven Anreize ermöglichen zielgerichtete Handlungsstrategien, können aber basaleres Lernen, Mögen oder Wollen nicht ersetzen. Kognitive Anreiz-Prozesse sind relativ immun gegenüber Manipulationen des mesolimbischen DA-Systems, die das Wanting beeinflussen und stehen vor allem mit neokortikalen, insbesondere orbitofrontalen und insulären Strukturen im Zusammenhang.

Zusammenfassung

Berridge und Robinson (2003) trennen also hauptsächlich zwei Komponenten von Belohnung, nämlich die inzentiven Prozesse des Liking und des Wanting. Während das Mögen sich vorrangig auf die affektive, emotionale Seite der Belohnung bezieht, wird mit dem Wollen das motivationale Pendant zum Mögen ergänzt. Beide Mechanismen entstehen über implizite und/oder explizite Lernvorgänge. Sie sind mit unterschiedlichen Hirnregionen assoziiert, die interagieren können. Das Wollen wird in erster Linie über das mesolimbische DA-System (cNAc, Striatum, OFC) gesteuert und das Mögen steht im Zusammenhang mit limbischen Strukturen im weiteren Sinne (Amygdala, sNAc, ventrales Pallidum). Diese Trennung in eine implizite und eine explizite Komponente von Belohnung soll für die experimentelle Umsetzung der vorliegenden Arbeit herangezogen werden. Auf dieser Grundlage werden eine implizite und eine explizite Form des belohnungsabhängigen Lernens unterschieden.

2.5.2 Das Netzwerkmodell des Belohnungslernens und Entscheidungsverhaltens

Den vor der Handlungsausführung stehenden Vorgang des Nachdenkens über die Konsequenzen einer geplanten Handlung bezeichnen Bechara (2004) als den Prozess der Entscheidungsfindung oder des *Decision making*. Im Verlauf dieses Aktes werden die bisherigen Erfahrungen, das resultierende Wissen über Fakten sowie eine aufwändige, detaillierte Analyse der möglichen Verhaltenskonsequenzen in die Entscheidungsfindung integriert. Bei der behavioralen Umsetzung sind außerdem Prozesse der Handlungsselektion und des Belohnungslernens beteiligt, deren neuronale Korrelate im BG-DA-System und im OFC liegen.

Frank (2005) und Frank und Claus (2006) entwickelten auf der Grundlage theoretischer Überlegungen und ihrer Befunde an neurologischen Patienten mit Erkrankungen der BG und des OFC ein erweitertes Netzwerkmodell des BG-DA-OFC-Systems zum Belohnungslernen und Entscheidungsverhalten. Die BG integrieren über viele Lerndurchgänge positive und negative *Outcomes*, woraus sich über Belohnungslernen mit der Zeit motorische Habits ausbilden. Sie fördern Reaktionen mit positiven Konsequenzen (*Go*) und inhibieren unangemessene oder solche mit negativem Ergebnis (*No go*). Spezifische Bereiche des PFC halten die notwendigen Informationen im Arbeitsgedächtnis aufrecht (Goldman-Rakic, 1995). Über den OFC werden die Repräsentationen des Werts der aktuellen Belohnung abgerufen (Tremblay & Schultz, 1999). Genauer gesagt, beinhalten mediale Teile des OFC die Repräsentationen der positiven und laterale Teile die Repräsentationen der negativen Konsequenzen der Entscheidung (O'Doherty et al., 2001; Rolls, 2004). Für den korrektiven Einfluss des OFC (*Bias*-Signale) auf die Reaktionsauswahl in den BG und im prämotorischen Kortex müssen diese Informationen im Arbeitsspeicher kontinuierlich präsent sein. Das heißt, das dopaminerge BG-System gewährleistet die Lernfähigkeit im Entscheidungsfindungsprozess auf der Basis der relativen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines positiven Ergebnisses. Für die Bereitstellung der Belohnungsrepräsentation, also der Information über den relativen Wert des positiven *Outcomes* im Arbeitsgedächtnis, muss jedoch der OFC hinzugezogen werden (Frank & Claus, 2006).

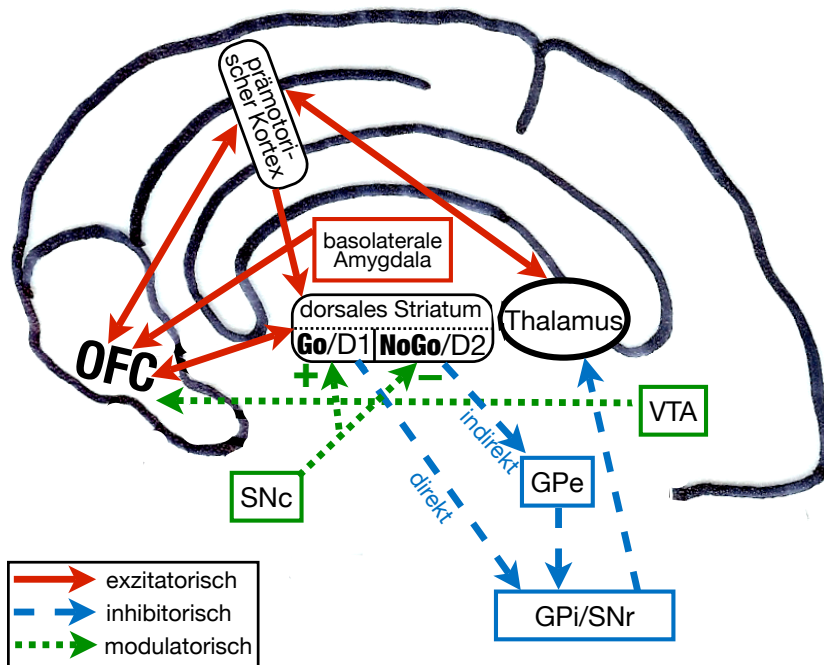


Abbildung 2.3: Das erweiterte Basalganglien-OFC-Netzwerkmodell zum Belohnungslernen und Entscheidungsverhalten (modifiziert nach Frank & Claus, 2006, S. 302). *GPi* Globus pallidus interna; *Go/D1* die Go-Zellen mit den D1-Rezeptoren und dem direkten Weg; *GPe* Globus pallidus externa; *No-Go/D2* die No go-Zellen mit den D2-Rezeptoren und dem indirekten Weg; *OFC* orbitofrontaler Kortex; *SNc* Substantia nigra pars compacta; *SNr* Substantia nigra pars reticulata; *VTA* ventrales tegmentales Areal.

Die Rolle der BG. Die über die BG gesteuerte prozedurale Handlungsauswahl wird über die wechselseitige Funktionalität des direkten und des indirekten Weges realisiert. Das dopaminerge BG-System gewährleistet die implizite, situationsadaptive Lernfähigkeit eines Individuums auf der Basis des belohnungsabhängigen Lernens. Die beiden Pfade der BG projizieren vom Striatum aus über zwei verschiedene Wege zum Thalamus: einer direkt zum Globus pallidus internus (GPi) und

zur Substantia nigra pars reticulata (SNr) und der zweite indirekt über den Umweg des GP externus (GPe) und des Nucleus subthalamicus zum GPi und zur SNr. Der direkte Weg wirkt exzitatorisch auf die Ausgangsstation (Thalamus) und initiiert somit eine erwünschte Handlung (*Go*); der indirekte Weg innerviert den Thalamus inhibitorisch und hemmt damit eine unerwünschte Handlung (*No go*). Die DA-Signale aus der SN pars compacta wirken außerdem modulatorisch auf den direkten und indirekten Weg und spielen ebenfalls eine Rolle bei der Vorhersage des Auftretens einer Belohnung (Fiorillo et al., 2003). Die dopaminerge Aktivität bestimmt, welcher der beiden Wege eingeschlagen wird. DA wirkt an den D1-Rezeptoren und damit am direkten Weg exzitatorisch auf die *Go*-Zellen, während es an den D2-Rezeptoren des indirekten Weges hemmend wirkt, die *No go*-Zellen anspricht und somit eine Handlung unterdrückt. Kommt es jedoch durch ein reaktionskontingentes, positives *Feedback* oder eine unerwartete oder neuartige Belohnung zu einer phasischen Erhöhung des DA-Spiegels (in der SN pars compacta), dominiert der direkte Weg zum Thalamus. Die phasisch bedingte Erhöhung des DA-Spiegels (Schultz, 2002) führt, bei gleichzeitiger Suppression des indirekten Weges, zu einer Inhibition des GPi und der SNr, woraus eine Enthemmung des Thalamus resultiert. Die Reaktion wird also belohnungsabhängig gelernt. Letztere bewirkt nun ihrerseits eine Aktivierung des prämotorischen beziehungsweise präfrontalen Kortex und schließlich eine Förderung des verstärkten Verhaltens und die Speicherung der Repräsentation der Handlungskonsequenz. Die Autoren gehen zudem davon aus, dass eine tonisch verminderte DA-Aktivität eher das *No go*- beziehungsweise Vermeidungslernen unterstützt, während eine Reduktion der phasischen DA-Ausschüttung das Belohnungslernen beeinträchtigt.

Die Rolle des OFC. Für komplexere Formen des Entscheidungsverhaltens ist das BG-DA-System allerdings nicht ausreichend (Frank & Claus, 2006). Um den, das Entscheidungsverhalten determinierenden, relativen Wert einer Belohnung in die Entscheidungsfindung zu integrieren, ist die Beteiligung des OFC erforderlich, welcher die Repräsentationen des inzentiven Werts eines Verstärkers enkodiert (Tremblay & Schultz, 1999). Im lateralen Bereich des OFC scheinen dabei eher die negativen, bestrafenden und im medialen Bereich die positiven, belohnenden Konsequenzen der jeweiligen Entscheidungen repräsentiert zu sein (O'Doherty et

al. 2001). Der mediale OFC ist dabei nicht nur an der Bildung von Assoziationen zwischen sensorischen Stimuli und verstärktem Verhalten beteiligt, sondern steuert überdies die Auswahl von Verhaltensantworten als Reaktion auf die Antizipation einer Belohnung. Dem lateralen Teil des OFC wird dagegen eine besondere Rolle bei der Unterdrückung vormals belohnter, aktuell aber inadäquater Verhaltenstendenzen zugeschrieben. Zudem müssen diese Informationen in einem funktionellen, spezifischen Arbeitsspeicher kontinuierlich greifbar sein, um den durch die BG gesteuerten Auswahlprozess über eine frontokortikale Verschaltung beeinflussen zu können. Die *Output*-Signale des OFC werden vermutlich über die Projektionen zum Nucleus caudatus und zum ventralen Striatum an die BG weitergeleitet. Der über positive Rückmeldungen aktivierte mediale OFC innerviert hauptsächlich den direkten Weg und damit die Verhaltensaktivierung (*Go*). Der laterale, über negative Rückmeldungen aktivierte, OFC beeinflusst dagegen eher den indirekten Weg und damit die Verhaltenshemmung (*No go*). Die Annahme des OFC als übergeordnete, modulatorische Instanz der Verhaltenssteuerung wird auch durch andere Theorien und Befunde gestützt (für einen Überblick siehe Zald & Rauch, 2006).

Weitere wichtige Strukturen. Frank und Claus (2006) beziehen auch die basolaterale Amygdala in ihr Modell ein. Die Amygdala ist ebenfalls entscheidend an Lernvorgängen beteiligt und kodiert die Wirkung appetitiver oder aversiver Reize in Bezug auf das zielgerichtete Verhalten (vgl. hierzu auch Kap. 2.3). In tierexperimentellen Untersuchungen ließ sich entsprechend nachweisen, dass eine operative Durchtrennung der Projektionen zwischen der basolateralen Amygdala und dem OFC dazu führt, dass das Entscheidungsverhalten im Hinblick auf abweichende Belohnungswerte nicht mehr modifizierbar war (Baxter et al., 2000). Dadurch lassen sich ungünstige Entscheidungen nicht mehr unterdrücken (Frank & Claus, 2006). Bechara et al. (2003) nehmen an, dass die Amygdala über ein impulsives, neuronales System wirksam wird. Über dieses System sollen die unmittelbaren appetitiven oder aversiven Konsequenzen eines Verhaltens angezeigt werden, wodurch Situationen bewältigt werden können, die ein schnelles, automatisiertes Reagieren erfordern.

Das Entscheidungsverhalten hängt schließlich zu einem großen Teil davon ab, ob die unmittelbare oder die zukünftige Konsequenz einer Verhaltensweise angenehm oder unangenehm ist. Die langfristig positive Konsequenz einer Reaktion A, die in

ihrem Wert die kurzfristige positive Konsequenz einer Reaktion B übersteigt, sollte das Verhalten A beziehungsweise die Unterlassung des Verhaltens B zur Folge haben. Schädigungen oder Dysfunktionen im PFC beziehungsweise OFC gehen nicht selten mit einer mangelhaften Verhaltenshemmung einher, die dazu führt, dass korrekt als ungünstig identifizierte Handlungen, die mit negativen Konsequenzen verbunden sind, nicht unterdrückt werden können (Bechara et al., 2000). Dies ist zum Beispiel bei zwanghaften Verhaltensweisen im Zusammenhang mit Drogenkonsum der Fall.

Zusammenfassung

Bei der Ausführung zielgerichteten Verhaltens, in das die kurzfristigen und langfristigen Konsequenzen der jeweiligen Handlung in angemessener Weise und Kosten-Nutzen-effektiv integriert werden, sind die Basalganglien, der OFC (und VMPFC) und die basolaterale Amygdala beteiligt. Die Basalganglien ermöglichen ein schnelles, automatisiertes, auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Belohnung abgestimmtes Reagieren und damit das implizite Belohnungslernen. Über die Amygdala werden emotionale, unwillkürliche an dem appetitiven oder aversiven Charakter einer Situation ausgerichtete Verhaltensweisen gesteuert. Für ein reflektiertes, kurz- und langfristige Konsequenzen abwägendes, zeitaufwändigeres Handeln müssen die potentiellen Handlungseffekte anhand der im OFC gespeicherten Repräsentationen hinsichtlich ihres Werts evaluiert und verfügbar gehalten werden. Für das explizite belohnungsabhängige Entscheidungsverhalten ist somit die funktionale Integrität des OFC eine notwendige Voraussetzung. Für einen optimalen Entscheidungsprozess können in Abhängigkeit der situativen Gegebenheiten alle drei Instanzen rekrutiert werden. Die Verhaltensinitiierung beziehungsweise Verhaltensunterdrückung wird in jedem Fall über die direkte und indirekte Verschaltung der Basalganglien realisiert. Dabei wirken positive Konsequenzen über die exzitatorischen DA-D1-Rezeptoren auf den direkten Weg und negative Konsequenzen über die inhibitorischen DA-D2-Rezeptoren auf den indirekten Pfad der BG (Frank & Claus, 2006).

Kapitel 3

Tabakabhängigkeit

Die wissenschaftliche Ansicht, dass es sich bei der Nikotinabhängigkeit um eine Krankheit beziehungsweise Störung handelt, hat sich in der bundesrepublikanischen Gesellschaft noch immer nicht durchgesetzt. Dabei mündet der Konsum von Nikotin sehr häufig in einer Tabakabhängigkeit, die mit anderen Abhängigkeitserkrankungen vergleichbar ist (Batra, 2005). Die Relevanz der Behandlungsbedürftigkeit liegt auf der Hand (Ezzati, Lopez, Rodgers, Vander Hoorn & Murray, 2002): In den westlichen Industrienationen ist das Rauchen der stärkste Risikofaktor für Krankheit. Der Tabakkonsum ist an erster Stelle für die Krankheitslast verantwortlich, noch vor Bluthochdruck, Alkoholkonsum, Hypercholesterinämie, Übergewicht, zu wenig Obst- und Gemüsezufuhr und Bewegungsmangel.

Umso mehr überrascht die gesellschaftliche Akzeptanz dieses verharmlosend oft als Laster bezeichneten Drogenkonsums. Dabei ist Nikotin beziehungsweise Tabak das einzige frei erhältliche Warengut, welches bei vorschriftsgemäßer, lang anhaltender Einnahme etwa 50 Prozent seiner Konsumenten umbringt (Keil, 2005). Demgegenüber suggerieren Aussprüche wie »...was hat der trockene Alkoholiker denn sonst noch vom Leben«, dass Tabakrauchen ein Stück Lebensqualität bedeutet. Das hat vermutlich damit zu tun, dass Nikotin nicht wie Alkohol oder andere Drogen psychoaktiv, berauschend, kognitions- oder bewusstseinseinschränkend wirkt und auch nicht die Gefahr von körperlichen Zusammenbrüchen birgt (Wehmhöhner, 2005).

Damit begründet sich der weitergehende Forschungsbedarf zu den Mechanismen der Suchtentstehung und Aufrechterhaltung, mit der sich das nachfolgende Kapitel beschäftigt. Zu Beginn wird die Abhängigkeit definiert und ihre Diagnostikstellung erläutert. Im Anschluss daran werden die gesundheitlichen Folgen des Konsums und Komorbiditäten mit anderen psychischen Störungen behandelt. Danach folgt ein umfangreicher Teil bezüglich der neuropsychobiologischen Prozesse der Sucht im Allgemeinen, die jeweils für die Nikotinabhängigkeit vertieft besprochen werden.

3.1 Definition und Diagnostik

Die Begriffe Sucht und Abhängigkeit werden in der Literatur sehr häufig synonym benutzt. Definiert wird jedoch meist das Verhalten und zwar als *Reward-seeking*- oder *Drug-taking-behavior*, welches zum Kontrollverlust bezüglich des Rauchverhaltens führt (West, 2006). Die psychotropen Effekte des Nikotinkonsums, die Selbstregulierung der Nikotinaufnahme, das »Rauchen-Müssen« und »Nicht-aufhören-können«, Entzugssymptome und missglückte Abstinenzversuche sind eindeutige Indizien, die für das Entstehen einer Abhängigkeit in Folge des Rauchens sprechen. Der Abhängigkeitsaspekt beim Rauchen wurde jedoch bis vor wenigen Jahren vernachlässigt (Buchkremer & Minneker-Hügel, 2001).

Aufgrund der rasant wachsenden neuro- und verhaltenswissenschaftlichen Forschung bezüglich der Grundlagen der Nikotin- bzw. Tabakabhängigkeit hat diese in die beiden großen diagnostischen Klassifikationssysteme ICD-10 (Dilling, Mombour, Schmidt & Schulte-Markwort, 1998) und DSM-IV (Saß et al., 1998) Eingang gefunden und ist nunmehr als psychische Störung anerkannt. Im ICD-10 wird entgegen dem DSM-IV von Tabakabhängigkeit gesprochen, welcher, in Anbetracht der neben dem Nikotin außerdem vorhandenen, suchterregenden Substanzen im Tabak (z. B. das Kohlenmonoxid), der präzisere Begriff ist (Buchkremer & Minneker-Hügel, 2001). Dafür sprechen auch Beobachtungen an Nikotinabhängigen, denen intravenös Nikotin verabreicht worden ist und die daraufhin den Zigarettenverbrauch nicht reduzierten, so dass also auch andere Faktoren für den Konsum mitverantwortlich sein müssen (Köhler, 2000). Allerdings bezieht das DSM-IV ausdrücklich auch eine Abhängigkeit von entsprechenden rezeptpflichtigen Medikamenten, wie

Nikotinpflaster, mit ein, was die begriffliche Diskrepanz erklärt (Saß et al., 1998). Eine diagnostische Übereinstimmung beider Diagnosesysteme ist aber im Großen und Ganzen gegeben (Buchkremer & Minneker-Hügel, 2001).

3.1.1 Klassifikatorische Diagnostik

Laut DSM-IV (Saß et al., 1998) kann sich eine Nikotinabhängigkeit bei allen Formen des Tabakkonsums (Zigaretten, Kau- oder Schnupftabak, Pfeife und Zigarren) manifestieren. Die diagnostischen Kriterien in der derzeitigen Form klassifizieren etwa 60–80 Prozent der Raucher in Ländern wie Deutschland oder den Vereinigten Staaten als abhängig. Einige Schwierigkeiten ergeben sich dadurch, dass die heutigen DSM- und ICD-Kriterien ursprünglich von dem Konzept des Alkoholabhängigkeitssyndroms abstammen und nicht alle Kriterien auch für das Rauchen relevant sind (West, 2006). Da in der empirischen Umsetzung der vorliegenden Arbeit im Detail auf die allgemeinen DSM-IV-Kriterien für Abhängigkeit zurückgegriffen wird, sind diese in der Tabelle 3.1 im Einzelnen aufgeführt. Im Gegensatz zu anderen Substanzen finden sich die Diagnosen der Nikotinintoxikation und des Nikotinmissbrauchs nicht im DSM-IV, da Intoxikationen extrem selten auftreten und Nikotinmissbrauch in der Regel mit einer Abhängigkeit einhergeht.

Bei der Nikotinabhängigkeit bleiben Symptome wie Übelkeit, Schwindel etc. trotz einer »Überdosierung« oder einer verminderten Wirkung des Nikotins bei gleichbleibender Konsummenge aus (Saß et al., 1998). Nach Beendigung oder Reduktion eines mehrwöchigen, täglichen Konsums entsteht ein eng umschriebenes Entzugssyndrom mit Leidensdruck und Beeinträchtigung in wichtigen sozialen oder beruflichen Funktionsbereichen sowie mindestens vier von acht weiteren Symptomen: dysphorische oder depressive Stimmung, Schlaflosigkeit, Ablenkbarkeit, Enttäuschung oder Ärger, Angst, Vigilanz- und Konzentrationsschwierigkeiten, Unruhe, verminderte Herzfrequenz, gesteigerter Appetit und Gewichtszunahme (z. B. aufgrund häufigen Verlangens nach Süßigkeiten). Diese Symptome treten hauptsächlich im Zusammenhang mit einer Deprivation auf. Da beim Zigarettenrauchen die Wirkung des Nikotins rascher einsetzt und damit auch eine intensivere Gewohnheitsbildung resultiert, sind Entzugssymptome bei diesen Konsumenten viel häufiger als beispielsweise beim Kauen oder Schnupfen von Tabak zu beobachten. Deshalb rauchen viele Menschen, beispielsweise morgens nach dem Aufstehen,

Tabelle 3.1: Die Kriterien einer Abhängigkeit nach DSM-IV (Saß, Wittchen & Zaudig, 1998).

-
- A Ein unangepasstes Muster von Substanzgebrauch führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leidensdruck. In demselben 12-Monats-Zeitraum treten mind. drei der u. g. Kriterien auf:
- 1) Toleranzentwicklung ist gegeben bei:
 - a) Verlangen nach erheblicher Dosissteigerung oder
 - b) deutlich verminderte Wirkung bei konstanter Dosis.
 - 2) Entzugssymptome äußern sich in:
 - a) einem typischen Entzugssyndrom der jeweiligen Substanz oder
 - b) in der Einnahme dieser oder einer ähnlichen Substanz zur Linderung oder Vermeidung des Entzugssyndroms.
 - 3) Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt zugeführt.
 - 4) Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche den Substanzkonsum zu verringern oder zu kontrollieren.
 - 5) Viel Zeit für Aktivitäten zur Beschaffung oder Einnahme der Substanz oder zur Erholung von dem Gebrauch.
 - 6) Vernachlässigung sozialer, beruflicher oder Freizeitaktivitäten.
 - 7) Fortgesetzter Substanzmissbrauch bei anhaltenden oder wiederkehrenden psychischen oder körperlichen Problemen.

Bestimme:

Kriterium (1) oder (2) erfüllt - mit körperlicher Abhängigkeit;

Kriterium (1) und (2) nicht erfüllt - ohne körperlicher Abhängigkeit.

um Entzugssymptome zu lindern. Damit wird das Verhalten durch den Wegfall der unangenehmen Konsequenzen negativ verstärkt.

Viele Raucher entwickeln ein ausgeprägtes Vorratsverhalten, wobei aufgrund der Legalität kein erheblicher Zeitaufwand dazu nötig ist (Saß et al., 1998). Sie stellen jedoch häufig fest, dass die Vorräte schneller aufgebraucht sind als erwartet. Ein substanziieller Bestandteil wird außerdem zum Kettenraucher. Die überwiegende Zahl abhängiger Raucher äußert den Wunsch aufzuhören. Etwa ein Drittel unternimmt

einen Versuch, aber nur fünf Prozent schaffen es tatsächlich ohne Hilfe. Soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden eingeschränkt, da es inzwischen viele Nichtraucherzonen in der Öffentlichkeit gibt oder bestimmte sportliche Aktivitäten nicht mehr in derselben Weise ausgeführt werden können. Häufig ist zu beobachten, dass abhängige Raucher trotz des Wissens um ein medizinisches Problem (z. B. eine Erkältung oder auch eine tabakinduzierte Bronchitis) weiter rauchen und sich somit einem erheblichen gesundheitlichen Risiko aussetzen.

3.1.2 Dimensionale Diagnostik

Die klassifikatorische Diagnose lässt sich zwar gut kommunizieren, beschreibt jedoch nicht das individuelle Rauchverhalten, die konsumierte Menge etc. Dazu ist eine dimensionale Diagnostik notwendig. Das am weitesten verbreitete Instrument ist der *Fagerstrom Test for Nicotine Dependence*, der eine Aussage über das Ausmaß der Nikotinabhängigkeit zulässt und eine Vorhersage für die Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Abstinenz erlaubt (Heatherton, Kozlowski, Frecker & Fagerstrom, 1991). Dies ist insbesondere im Hinblick auf eine spezifische Therapieindikation sinnvoll.

Hinsichtlich der Therapieindikation sind zur Analyse der Rauch-Motive in den 60er Jahren verschiedene, sinnvolle Instrumente entwickelt worden (West, 2006). Mit der Etablierung kognitiv-verhaltenstherapeutischer Methoden begann zudem die Forschung hinsichtlich der auslösenden und aufrechterhaltenden Verstärkungsmechanismen. Neben der individuenspezifischen Verhaltensanalyse ist inzwischen ein für die Forschung praktikables Instrument diesbezüglich entwickelt worden - der *Michigan Nicotine Reinforcement Questionnaire* (Pomerleau, Fagerstrom, Marks, Tate & Pomerleau, 2003). Weitere interessante Aspekte, auch um die hohe Rückfallhäufigkeit zu verstehen (Shadel & Shiffman, 2005), sind die Erfassung des subjektiv geäußerten Verlangens mit dem *Questionnaire on Smoking Urges* (Tiffany & Drobes, 1991) und des Verhaltens in Versuchungssituationen (*Self Efficacy Scale*, Velicer, Diclemente, Rossi & Prochaska, 1990).

Auch das Nikotinentzugssyndrom ist inzwischen gut beschrieben und lässt sich via Fragebogendiagnostik reliabel erfassen (Shadel & Shiffman, 2005). Die *Shiffman-Jarvik Withdrawal Scale* (Shiffman & Jarvik, 1976) ist mit ihren 23 Items die älteste und gebräuchlichste Skala. Während sich die *Wisconsin Smoking With-*

drawal Scale (Welsch et al., 1999) an den DSM-IV-Kriterien orientiert, beinhalten Instrumente andere nur eine kurze Checkliste (*Withdrawal Assessment* von Hughes & Hatsukami, 1986, zitiert nach Shadel & Shifmann, 2005).

3.2 Wirkung und gesundheitliche Folgen

Die Tabakpflanze *Nicotiana tabacum* wächst in heißen und gemäßigten Klimazonen. Nach der Ernte wird sie getrocknet, fermentiert, gelagert und schließlich mit Aromastoffen versetzt. Neben dem psychotrop wirkenden Alkaloid Nikotin enthält Tabak noch eine Unmenge weiterer Inhaltsstoffe, die gesundheitsschädigend wirken und an der Abhängigkeitsentwicklung, wenn auch in deutlich geringerem Maße als das Nikotin, beteiligt sind. Tabakrauchen bezeichnet das Inhalieren von Tabakrauch, der durch das Verbrennen von tabakhaltigen Produkten (Zigaretten, Zigarren, Pfeifen etc.) entsteht, wobei ein Drittel des enthaltenen Nikotins freigesetzt wird und damit die Atemwege und den Verdauungsapparat erreicht. Die Resorption erfolgt zu einem geringen Teil in Mund- und Nasenschleimhaut und zum größten Teil in den Lungenbläschen. Kleinste Bestandteile des Tabaks gelangen auch in die Speiseröhre und den Magen und können das Gewebe schädigen. Das mit aufgenommene Kohlenmonoxid sowie verschiedene Teerstoffe führen ebenfalls zu Gewebsschäden und können außerdem bösartige Gewebsneubildungen verursachen (Köhler, 2000).

Befindet sich das Nikotin einmal im Blut, dauert es nur 7–8 Sekunden bis sich die zentralnervösen Wirkungen an den nikotinergen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) entfalten. Es diffundiert sehr schnell durch die Blut-Hirn-Schranke und einige Hirnregionen (z. B. der NAc) nehmen es direkt auf. Es wirkt jedoch in allen Teilen des Nervensystems (Buchkremer & Minneker-Hügel, 2001). Die Bindung an den Rezeptorsubtyp $\alpha_4\beta_2$ oder α_7 aktiviert das Neuron und regt die Freisetzung von DA, Noradrenalin, 5-HT, Vasopressin, β -Endorphin, ACTH, Kortisol, Prolactin und Wachstumshormonen an (Friederich & Batra, 2002). Die Freisetzung dieser Neuromodulatoren verursacht sehr wahrscheinlich die Verstärkerwirkung und bedingt damit die Abhängigkeit (Buchkremer & Minneker-Hügel, 2001). Innerhalb von 20 Sekunden erreicht das Nikotin so die Hauptwirkungsstelle im Hirn, in den vegetativen Ganglien und den motorischen Endplatten. In relativ kurzer Zeit wird es in der Leber durch Oxidationsprozesse umgewandelt, von der Galle in den Verdauungs-

trakt weitergegeben und schließlich über die Niere ausgeschieden. Die Metaboliten, wie Cotinin, lassen sich in Blut, Urin und Speichel bestimmen. Teerstoffe werden größtenteils über die Harnwege eliminiert, schädigen jedoch zuvor das Gewebe und können Nieren- und Blasenkarzinome verursachen. Angaben zur Halbwertszeit schwanken zwischen 15 oder 30–60 Minuten und einigen Stunden (Koehler, 2000).

3.2.1 Unmittelbare Effekte

Die pharmakologischen Eigenschaften des Nikotins

(S)-3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridin - Nikotin - ist ein toxisches Alkaloid, welches sich in Wasser und Fett auflösen lässt und als Stereoisomer (S)-Nikotin resorbiert wird. Während für Nichtraucher bereits ein 1mg/kg Körpergewicht tödlich wirkt, nehmen starke Raucher am Tag bis zu 40–60 mg auf, ohne akute Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Abgebaut zu Cotinin, trans-3-Hydroxycotinin und Nikotin-1N-Oxid wird Nikotin hauptsächlich in der Leber (Batra et al., 2003).

Die pharmakologische Wirkung des Nikotins

In Abhängigkeit von der jeweiligen Situation, von Personenmerkmalen, der aktuellen Befindlichkeit, der Erwartungshaltung und der konsumierten Menge kann Nikotin auf den Ebenen psychischer und körperlicher Effekte sedierend oder anregend wirken (Koehler, 2000). In der Tabelle 3.2 sind die körperlichen und psychischen Effekte zusammenfassend dargestellt.

Psychische Effekte. Bei niedrig aktivierten Personen und kleineren Dosen scheint Nikotin über eine cholinerg-katecholaminerge Aktivierung stimulierend, antriebs-, leistungs- und vigilanzsteigernd zu wirken. Bei hoch Aktivierten und bei größeren Mengen setzt hingegen eher eine sedierende, entspannende Wirkung ein, die mit einer cholinergen Blockade und β -Endorphin-Freisetzung zu erklären ist (Friederich & Batra, 2002), auch wenn sich paradoxerweise die Herzrate gleichzeitig erhöht (Koehler, 2000). In einer geringeren Dosierung ist außerdem eine Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, der Habituation an irrelevante Stimuli und der Gedächtnisleistungen sowie eine höhere Leistungsbereitschaft in monotonen Situationen beobachtbar. Trotz einer mit Stress vergleichbaren vegetativen Aktivierung berichten viele Raucher über eine

Tabelle 3.2: Die unmittelbaren Effekte von Nikotin (modifiziert nach Kröger & Lohmann, 2007).

	<i>Physiologische Effekte</i>	<i>Psychische Effekte</i>
<i>Anstieg</i>	Puls- und Atemfrequenz Blutdruck Stoffwechsel	Aufmerksamkeit Psychomotorik Stresstoleranz
<i>Abnahme</i>	Durchblutung Appetit und Hunger (An-) Spannung	Aggressivität Nervosität und Unruhe Angst und Depressivität

subjektiv empfundene Stressreduktion und eine Verbesserung zwischenmenschlicher Beziehungen (Buchkremer & Minneker-Hügel, 2001). Im Entzug zeigen sich hingegen beeinträchtigte Leistungen in Aufmerksamkeits- und Vigilanzaufgaben (Schmidt & Beninger, 2006). Darüber hinaus dämpft Nikotin vermutlich aggressive Stimmungen und Verhaltensweisen und wirkt euphorisierend (Koehler, 2000).

Physische Effekte. In ähnlich gegenläufiger Weise wie bei den psychischen Effekten wirkt Nikotin im vegetativen System sowohl sympathisch- als auch parasympathisch-aktivierend, in niedrigen Dosen ganglienstimulierend und in hohen blockierend. Die sympathische Aktivierung erhöht die Herzrate, die parasympathische senkt eher die Pulsfrequenz. Die beiden Wirkungseffekte heben sich jedoch nicht auf, da die sympathische Aktivierung im kardiovaskulären System überwiegt. Die parasympathische Aktivierung regt die Verdauungstätigkeit an und erhöht die Magensaftresorption. Über die sympathische Aktivierung kommt es außerdem zu einem verstärkten Abbau von Glykogen und einer erhöhten Fettsäurefreisetzung, wodurch Hungergefühle unterdrückt werden und häufig eine Gewichtsreduktion einsetzt (Koehler, 2000). Der elektrische Hautwiderstand und die Hauttemperatur an den Händen nehmen ab (Buchkremer & Minneker-Hügel, 2001). Die stimulierende Wirkung an den motorischen Endplatten kann die Muskelspannung erhöhen und bei starken Rauchern Muskelkrämpfe und Muskelkater auslösen. Im Gegensatz dazu wird aber auch ein Entspannungseffekt berichtet, der auf eine reflektorisch verringerte Erregung der motorischen Vorderhornzellen zurückgeführt werden kann (Koehler, 2000). Schließlich konnte bei Rauchern eine erhöhte Fibrinogenkon-

zentration nachgewiesen werden, die die Thrombozytenaggregation und damit die Bildung von Blutgerinnseln fördert (Koehler, 2000). Symptome einer Nikotinvergiftung sind Schwindel, Blässe, kalter Schweiß, Antidiurese, Tremor, Palpitationen, Nausea, Brechreiz, Blutdruckabfall und Hypothermie (Buchkremer & Minneker-Hügel, 2001). In deutlich abgeschwächter Form können einige dieser Erscheinungen auch beim erstmaligen Nikotinkonsum auftreten (Friederich & Batra, 2002).

3.2.2 Gesundheitliche Folgen langjährigen Konsums

Die Risiken des Tabakkonsums werden noch immer unterschätzt. Tatsächlich fühlen sich Raucher in Bezug auf ihre Gesundheit relativ sicher, wofür oft das Beispiel vom 90-jährigen Onkel herhalten muss, der sein ganzes Leben lang trank und rauchte. Dabei sind die gesundheitlichen Folgen vielfältig und können Erkrankungen der Atemwege, des vaskulären und kardiovaskulären Bereichs, des Magen-Darm-Traktes sowie Krebserkrankungen umfassen (Buchkremer & Minneker-Hügel, 2001). Das Risiko für neurologische Erkrankungen erhöht sich bei Rauchern typischerweise nicht (Köhler, 2000). Vielmehr existieren Befunde, dass die Parkinsonerkrankung (Quik, O'Neill & Perez, 2007) und die Alzheimer-Demenz bei Rauchern etwas seltener auftreten (Lopez et al., 2001). Nikotin scheint in pharmakologischen Dosen die kognitiven Funktionen bei Parkinson- und Alzheimer-Patienten zu verbessern (Kelton, Kahn, Conrath & Newhouse, 2000). Die schädlichen Folgen des Nikotinkonsum wirken außerdem umso stärker, je älter die Konsumenten sind (eine Übersicht findet sich in Dowling, 2007).

3.3 Komorbidität mit anderen Achse-I-Störungen

Einige Forscher nehmen an, dass es sich beim Nikotinkonsum um eine Art Selbst-Medikation handelt, insbesondere bei der Schizophrenie (Goff, Henderson & Amico, 1992) und bei affektiven Störungen (Markou et al., 1998). Die Prävalenzraten der Nikotinabhängigkeit sind dementsprechend bei Patienten mit psychischen Störungen gegenüber psychisch gesunden Personen deutlich erhöht. So finden sich beispielsweise deutlich erhöhte Zahlen beim Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Syndrom (ca. 40 Prozent), bei der Schizophrenie (80–90 Prozent), bei der Depression (knapp die Hälfte) sowie bei der Alkoholabhängigkeit (etwa 80 Prozent; Mihailescu &

Drucker-Colin, 2000). Die letzteren beiden sind für die Konzeption der Arbeit von Bedeutung, weshalb auf diese kurz eingegangen werden soll.

Komorbidität mit Depressionen. Ein Nikotinentzug kann mit depressiven Symptomen einhergehen und beim Vorliegen einer früheren Major Depression Episode ist die Auftretenswahrscheinlichkeit einer weiteren Episode erhöht (Nisell, Nomikos & Svensson, 1995). So fanden Covey, Glassman und Stetner (1997) heraus, dass Patienten, die in der Vergangenheit eine oder mehrere depressive Episoden aufwiesen, in den ersten 2–4 Wochen einer Nikotinentzugstherapie eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit (26 Prozent) für das Auftreten eines depressiven Rezidivs aufwiesen. Diese vulnerable Phase kann bis zu einigen Monaten andauern. Andererseits liegt der Anteil an Rauchern bei depressiven Patienten mit 46 Prozent höher als in der Allgemeinbevölkerung und Depressive weisen mehr Rückfälle bei versuchter Nikotinabstinenz auf. Bei depressiven Jugendlichen ist die Prävalenzrate sogar um das Fünffache erhöht (Markou et al., 1998). Unipolare Depressionen gehen bekanntermaßen mit einem Defizit der 5-HT- und DA-Transmission sowie einer Hypofrontalität einher. Demzufolge lässt sich die reduzierte affektive und emotionale Reagibilität auf belohnende Stimuli über eine verringerte Aktivierung der mesokortikolimbischen Dopaminneurone erklären. Damit kann Nikotin, das seine belohnenden Effekte über die Nikotinfreisetzung im NAc, aber auch durch die Anregung der serotonergen Neurotransmission entfaltet, Belohnungsdefizite teilweise ausgleichen und somit als Mittel der Selbstmedikation betrachtet werden (Markou et al., 1998).

In einer aktuellen Untersuchung wurde nikotinabhängigen MD-Patienten oral *d*-Amphetamin verabreicht und die Freisetzung von DA im Belohnungssystem gemessen (Cardenas et al., 2002). Es zeigte sich kein Unterschied in der DA-Freisetzung nach der *d*-Amphetamin-Gabe zwischen depressiven, rauchenden und nicht-depressiven, rauchenden Patienten. In der Placebo-Bedingung berichteten beide Nikotingroupen eine negativere Stimmung. Dagegen fiel der subjektiv berichtete Belohnungseffekt bei nikotinabhängigen Depressiven umso größer aus, je schwerer die depressive Symptomatik ausgeprägt war. Die Autoren interpretierten dies als ein dysfunktionales Belohnungssystem bei MD. Der komorbide, chronische Nikotinkonsum beeinträchtigt die physiologischen Reaktionen auf andere belohnungs-

induzierende Substanzen jedoch nicht. Darüber hinaus besteht die Vermutung, dass Nikotin neben seinem belohnenden Effekt bei den depressiven Patienten auch einen beruhigenden Effekt in stressreichen Situationen ausübt, indem über den belohnenden Nikotinkonsum die bei Depressiven sensibilisierte Wahrnehmung auf negative Reize abgeschwächt wird (Balfour, Wright, Benwell & Birrell, 2000). Andererseits scheint chronischer Nikotinkonsum die serotonerge Neurotransmission im Hippokampus nachhaltig zu verändern, was wiederum depressiogen wirken könnte.

Korbidität mit schädlichem Alkoholkonsum. Nikotin und Alkohol weisen einige pharmakologische Gemeinsamkeiten auf. Beide Substanzen gehen bei chronischem und übermäßigem Konsum mit Toleranzentwicklung und Entzugssymptomen einher und sind einfach und legal zu beschaffen (Dani & Harris, 2005). Die Prävalenzraten der Nikotinabhängigkeit sind bei Alkoholabhängigen und -missbräuchlern deutlich erhöht (s. o.). Die Menge gerauchter Zigaretten steigt dabei mit der konsumierten Alkoholmenge und der Schwere der Abhängigkeit an. Eine Alkoholabhängigkeit in der Vergangenheit beeinträchtigt die subjektiven Effekte des Nikotins kaum, sondern steigert eher die belohnende Wirkung im Gegensatz zu nicht-trinkenden Rauchern (Hughes, Rose & Callas, 2000). Kaffee- und Alkoholkonsum sind ihrerseits negative Prädiktoren im Hinblick auf eine Nikotinabhängigkeit (Hughes, 1993). Nikotin- und Alkoholabhängigkeit teilen vermutlich auch einen gemeinsamen, substantiellen genetischen Einfluss, zu dem ein moderater Umwelteinfluss hinzuzukommen scheint (True et al., 1999). Eine geringe Responsivität auf Alkohol stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit dar. Kommt außerdem ein chronischer Nikotinkonsum hinzu, wird die Responsivität weiter verringert, wodurch das Risiko eines missbräuchlichen oder abhängigen Trinkverhaltens wiederum erhöht wird. Beide Substanzen wirken überdies schmerzlindernd (Dani & Harris, 2005). Neuere Studien deuten auch auf eine molekulare Interaktion zwischen Alkohol und Nikotin hin (Butt et al., 2003). Ethanol erhöht die Aktivität der cholinergen Projektionen in die VTA, wodurch Acetylcholin freigesetzt und die nAChR stimuliert werden. Letztere regen ihrerseits das mesokortikolimbische DA-System an (Larsson & Engel, 2004). Zudem werden die belohnenden Effekte beider Substanzen dopaminerg moduliert (Volkow et al., 2007).

3.4 Neuropsychobiologie des Suchtverhaltens

Wie bereits in den beiden ersten Kapiteln erwähnt, stehen Sucht und Abhängigkeit im engen Zusammenhang mit Belohnung, Lernen, DA und dem Belohnungssystem im Gehirn. Im Folgenden werden daher ausgewählte theoretische Vorstellungen und generelle Mechanismen zum Suchtverhalten vorgestellt, die diese Aspekte betonen.

3.4.1 Dopamin und Belohnung

Die »Mesolimbic Dopamine Reward Hypothesis of Addiction« wurde 1980 von Roy Wise entwickelt. Diese Theorie konnte wie keine andere die Forschung zur Neurobiologie der Sucht anregen (Koob, 2006). In einer überarbeiteten Version der Theorie wurde der Fokus mehr auf die neuroadaptive Prozesse gerichtet, die mit der Ausformung des Drogensuchverhaltens in Zusammenhang stehen (Wise, 2002). Wise (1987) ging davon aus, dass sich Erinnerungen an frühere Erfahrungen mit der Droge einprägen und zwar über dieselben Verstärkungsmechanismen im mesolimbischen DA-System wie bei gewöhnlichen Habits. Das mesolimbische DA-System ist via kortikaler glutamaterger Afferenzen und GABA-erger Efferenzen zum NAc an der Gewohnheitsbildung beteiligt und stößt so die lokomotorische Ausformung des Habits an. Die Vermittlung von alltäglichen Belohnungen erfolgt transsynaptisch über eine Aktivierung des gesamten Systems. Drogen gehen dagegen mit einer direkten DA-Freisetzung im NAc oder VTA einher und aktivieren von dort aus das Belohnungssystem. Damit kommt es zu einer Konsolidierung der noch aktiven Gedächtnisspur verarbeiteter exterozeptiver, belohnungsassoziierter und interozeptiver Stimuli (reaktives Feedback). Über Gedächtnisspuren wird nunmehr die belohnende Wirkung der Droge antizipiert und in der Folge werden drogenassoziierte Habits initiiert.

Schultz, Dayan und Montague (1997) nehmen in ihrem phasisch-tonischen DA-Modell an, dass sich beim überraschenden Auftreten einer Belohnung die dopaminergen Neurone kurzfristig, phasisch verstärkt entladen (siehe auch Kap. 2.1.5). Diese neuronale Entladung ist umso stärker, je angenehmer und je unerwarteter der Verstärker eintrifft (Schultz, 2002). Die Feuerungsrate ist beispielsweise beim genussvollen Essen um das 50-fache und bei sexueller Aktivität um das 100-fache erhöht. Beim Konsum von Drogen steigt die DA-Ausschüttung um das 200–250-fache

(Alkohol, Nikotin) auf eine bis zu 1000-fach verstärkte dopaminerge Neurotransmission bei Amphetaminkonsum an (Wrase, 2007). Außerdem steigt beim Konsum von Drogen die Endorphinausschüttung im ventralen Striatum an. Beim repetitiven Konsum und wiederholt auftretenden phasischen DA-Ausschüttungen kommt es gleichzeitig zu einer *Down*-Regulation der konstanten, tonischen DA-Transmission. Nach einer kortikalen Analyse der Umweltreize, über kortiko-striatale Projektionsbahnen, wird beim Anblick der Droge oder von drogenassoziierten Hinweisreizen (*Cues*), über die phasischen DA-Signale in NAc, ACC und Amygdala, heftiges Verlangen ausgelöst. Wird die Belohnung zuvor durch einen Hinweisreiz angekündigt, erfolgt die DA-Ausschüttung direkt auf die Präsentation des Cues und nicht mehr auf die Droge selbst (Schultz, 2002). Damit wird die Aufmerksamkeitsausrichtung auf alle substanzassoziierten Reize dopaminerg gesteuert und Abhängige lernen durch eine Handlung eine Belohnung zu erlangen (Wrase, 2007). Bleibt die Belohnung allerdings aus, fällt der DA-Spiegel noch stärker ab (Schultz, 1997) und es wird Verlangen induziert.

3.4.2 Sucht und Exekutivfunktionen

Der Motivationsschaltkreis

Jentsch et al. (1999) nehmen an, dass bei langanhaltendem Drogenkonsum Veränderungen im PFC resultieren, die zu einer Einschränkung der Kontrolle über die Verhaltenshemmung führen. So wird die inhibitorische Modulation von belohnungssuchendem Verhalten über die Projektionen vom medialen PFC zum Nucleus caudatus und zum NAc gewährleistet. Die dopaminergen Neurone des NAc sind in der Lage, selektiv auf sich ändernde motivationale Werte und behaviorale Beanspruchung zu reagieren. Dadurch wird unser Verhalten im Hinblick auf den größtmöglichen Vorteil optimiert. Ein überhöhtes, unnatürliches Ausmaß an dopaminergem Transmission im NAc beeinflusst nun die Bewertung des motivationalen Gehalts des auslösenden Reizes. Es kommt zu einer behavioralen Reaktion und zwar unabhängig davon, ob der Stimulus mit einer positiven oder negativen Konsequenz assoziiert ist. Dieses Phänomen steht im Zusammenhang mit der Drogeneinnahme, mit Rückfällen nach Abstinenz und den Reaktionen auf konditionierte Stimuli oder konditionierte Verstärker.

Konditionierte Verstärkerqualitäten drogenassoziierter Stimuli (*Cues*) determinieren das Potential der Droge die Response aufrechtzuerhalten sowie Drogensuchverhalten und Craving auszulösen. Diese konditionierte Verstärkerwirkung von Cues ist ebenso von der dopaminergen Neurotransmission im NAc abhängig. Dies allein erklärt jedoch nicht, warum schließlich aktives Suchverhalten nach der Droge einsetzt. Dafür ist laut Jentsch und Taylor (1999) eine beeinträchtigte Kontrolle des belohnungsorientierten Verhaltens verantwortlich. Impulsives Suchverhalten führt früher oder später zu einer Exposition mit den konditionierten Stimuli, welche Verlangen induzieren und einen Rückfall auslösen können. Die Autoren konnten zeigen, dass die wiederholte Drogenexposition den inzentiven Wert der Droge und damit assoziierter Stimuli für den Konsumenten weiter erhöht. Veränderungen der DA-Freisetzung und neuroadaptive Mechanismen im NAc wurden erst nach prolongiertem Konsum beobachtet. Diese Abweichungen resultieren in einer lokomotorischen Sensitisierung, die sich ihrerseits in einer reduzierten Verhaltenshemmung und gesteigerten Empfänglichkeit für Cues manifestiert.

Die belohnende Wirkung der Droge wird Jentsch und Taylor (1999) zufolge über die gesteigerte DA-Transmission in VTA und NAc vermittelt. Über die hyperaktive, dopaminerge Projektion von der VTA zum PFC und zur Amygdala wird zudem das Stimulus-Belohnungs-Lernen hinsichtlich drogenassoziierter Cues begünstigt. Dies resultiert schließlich in einem übermäßigen, impulsiven Drogensuchverhalten. Die drogeninduzierte Impulsivität und das Suchen nach Cues verstärken sich gegenseitig. Ein gesteigerter Konsum erhöht die Impulsivität und begünstigt durch das Suchen die Empfänglichkeit für Cues und einen stufenweisen Rückfall. Die hyperaktivierte Verbindung zwischen VTA und PFC bewirkt außerdem eine Potenzierung der konditionierten Belohnungswirkung. Die inhibitorischen Kontrollmechanismen des frontostriatalen Systems, die das Belohnungsverhalten normalerweise modulieren, sind durch den Drogenkonsum beeinträchtigt. Das liegt daran, dass im PFC hyperaktivierte dopaminerge Afferenzen aus dem VTA eintreffen, welche die frontalen, hemmenden Zuflüsse in die VTA deutlich übersteigen. Daraus resultiert eine erhöhte Erregbarkeit der DA-Rezeptoren im NAc, die über den pallido-thalamo-kortikalen Schaltkreis eine Überaktivierung des motorischen *Outputs* bewirkt. Behavioral manifestiert sich dies in Form eines zwanghaften Drogen- bzw. *Cue*-Suchverhaltens und eine Unfähigkeit dieses Verhalten zu kontrollieren (Jentsch & Taylor, 1999).

Beeinträchtigte Reaktionshemmung und Salienz-Attributions-Syndrom

Volkow, Fowler und Wang (2003b) gehen davon aus, dass Abhängigkeitserkrankungen mit kognitiven Funktionsbeeinträchtigungen einhergehen. Sie nehmen an, dass dabei vier interagierende, adaptive Schaltkreise und deren zugehörige Funktionsbereiche involviert sind.

Salienz - Belohnung (NAc und ventrales Pallidum) - Abhängige zeigen eine anhaltend reduzierte Anzahl an DA-D₂-Rezeptoren im Striatum sowie eine erniedrigte DA-Freisetzung in Folge pharmakologischer Intervention. Diese Mechanismen führen dazu, dass das Belohnungssystem weniger sensitiv auf natürliche Verstärker reagiert, jedoch empfänglicher für jedwede Stimulation durch die Substanz ist. Die Annahme dieses Defizits im Belohnungssystem konnten in verschiedenen Studien an Opioid-, Kokain- und Tabakabhängigen bestätigt werden (Volkow et al., 1997; Volkow et al., 2000; Martin-Soelch, Magyar et al., 2001).

Interner Zustand - Motivation und Antrieb (OFC und Zingulum) - Bei Patienten mit unterschiedlichen Abhängigkeitserkrankungen kommt es während des Konsums, während einer Intoxikation oder bei Exposition drogenassoziierter Reize zu einer Hyperaktivierung im OFC (Volkow, Fowler, Wolf & Gillespi, 1991; Volkow, Fowler & Wang, 1999; Brody, 2006) und zu einer Hypoaktivierung bei sozialem Rückzug (Volkow & Fowler, 1992). Die Überaktivierung des OFC ist dabei wahrscheinlich für die zwanghafte Drogeneinnahme verantwortlich.

Gelernte Zusammenhänge - Gedächtnis und Lernen (Amygdala und Hippokampus) - Die Amygdala und der NAc spielen eine Rolle bei Konditionierungsmechanismen. So wird ein neutraler Umgebungsreiz mit der Drogeneinnahme gekoppelt, in dem ihm ein motivationaler Anreizwert zugewiesen wird (konditioniertes inzentives Lernen). NAc und Amygdala sind während einer Intoxikation sowie während induzierten Verlangens aktiviert. Bei der Entwicklung dieses Prozesses ist aber nicht nur das konditionierte inzentive Lernen (NAc, Amygdala) beteiligt, sondern auch Habituation (Nucleus caudatus, Putamen) und deklaratives Lernen (Hippokampus). Über Habituation werden Verhaltenssequenzen automatisiert und später durch den Anblick der Droge oder eines Cues ohne bewusste Kontrolle initiiert. Über das deklarative, insbesondere das emotionale deklarative Gedächtnis werden bestimmte affektive Reaktionen oder Zustände mit der Drogeneinnahme in Zusammenhang gebracht (White, 1996), die später ebenfalls Verlangen auslösen können.

Konfliktlösung - Kognitive Kontrolle (PFC und ACC) - PFC und ACC sind in das Entscheidungsverhalten und die inhibitorische Kontrolle involviert. Läsionen in diesen Bereichen führen zu einer impulsiven Präferenz für unmittelbare gegenüber verzögerter Belohnung. Die beeinträchtigte Kontrolle des Abhängigen über sein Suchtverhalten lässt sich in diesem Sinne ebenfalls als eine Präferenz für die kurzfristige Drogenwirkung gegenüber der langfristigen negativen Konsequenzen (Entzugserscheinungen etc.) interpretieren. Defizite im Entscheidungsverhalten konnten aber auch unabhängig vom Suchtverhalten in neuropsychologischen Tests gefunden werden (z. B. in *Gambling-Tasks*). Zudem ließen sich bei Abhängigen auch strukturelle Veränderungen (Abnahme der synaptischen Konnektivität) im Frontallappen nachweisen. Das heißt unterbrochene Verbindungen im PFC führen möglicherweise zu einem Verlust des selbstgesteuerten, willentlichen Verhaltens und es überwiegt automatisches, stimulusgesteuertes Verhalten (Goldstein & Volkow, 2002). Der Verlust des kontrollierten Verhaltens wird während einer Intoxikation durch das Wegfallen der inhibitorischen Kontrolle der Amygdala durch den PFC noch bekräftigt. Außerdem könnte der Wegfall der *Top-down*-Kontrolle Verhaltensweisen induzieren, die normalerweise unterdrückt werden und durch ihr Auftreten Stress erzeugen (Volkow et al., 2003b).

Volkow und Kollegen (2003) definieren also Abhängigkeit als einen Zustand mit einer qualitativ und quantitativ veränderten Belohnungszuweisung zur Droge die zu einer Disinhibition des Belohnungs-, Motivations- und Gedächtnissystems führen; Funktionsbeeinträchtigungen die sich zudem gegenseitig verstärken. Gleichzeitig wird durch den Verlust der Kontrollinstanz überlegtes, willentliches Handeln gehemmt und vermehrt automatisiertes, stimulusgesteuertes Verhalten gezeigt.

Des Weiteren spezifizierten Volkow und Kollegen (Goldstein & Volkow, 2002) die Rolle des OFC bei der Abhängigkeit in Form einer beeinträchtigten Reaktionsunterdrückung und fehlerhaften Stimulus-Wertzuweisung. Vier Cluster von verschiedenen Verhaltensweisen - Verstärkung, *Craving*, *Bingeing* und Entzug - sind in einer positiven Feedbackschleife miteinander verbunden und schaukeln sich gegenseitig auf: Der PFC und Verbindungen zu den subkortikalen Belohnungsstrukturen sind in jeder Phase beteiligt. Während einer Intoxikation stehen die positiven und negativen Verstärkungsmechanismen der Drogeneinnahme (*Self administration*) im Vordergrund; PFC und OFC sind dabei aktiviert. Während des Rückfalls und Weitertrinkens oder beim *Bingeing* sind OFC und PFC ebenfalls hochaktiv. Die

Reaktionsunterdrückung ist beeinträchtigt und das führt zur Disinhibition impulsiven Verhaltens und der Annäherung in Richtung drogenassoziiertes Belohnung. Während des Entzugs sinken OFC-, ACC- und PFC-Aktivität und es entsteht ein dysthymischer oder dysphorischer Stimmungszustand sowie eine Insensitivität für andere Verstärker. In der Konsequenz wird dieser Verstärkerverlust in einem Teufelskreis wiederum durch die Einnahme der verstärkend wirkenden Droge ausgeglichen. Der Anstieg des Dopaminspiegels ist beim Konsum der Substanz nun im Vergleich zu natürlichen Verstärkern deutlich erhöht. Die Autorinnen schlussfolgern daraus, dass sich eine Sucht durch den Anpassungsprozess an das hohe Stimulationsniveau abhängigkeitsinduzierender Substanzen zu Lasten der Empfindlichkeit für natürliche Verstärker entwickelt. Die erneute Einnahme einer Droge oder die Wahrnehmung von Cues aktiviert die Erinnerung an das zu erwartende Belohnungsempfinden und führt so entweder zu einer konditionierten Überreaktion der neuronalen Belohnungsstrukturen oder zu einem konditionierten Entzug als Gegenregulation. Beides resultiert in einer Sensitisierung des Belohnungssystems und Toleranzentwicklung.

3.4.3 Sucht und der Nucleus accumbens

Die ersten Ansätze zur Erklärung des Zusammenhangs zwischen einer Droge und ihrer belohnenden Wirkung bezogen sich auf die Anatomie, die Pharmakologie und die Funktionen des Belohnungssystems. Eine ganz besondere Rolle spielte dabei der NAc, dessen Kompartimente Hülle und Kern unterschiedliche Mechanismen beim Suchtverhalten bedingen.

Der NAc erfüllt, insbesondere in Reaktion auf die Einnahme verschiedener Drogen, vor allem lokomotorische und Belohnungsfunktionen. Die Hülle des NAc ist beispielsweise nach Stimulation durch Heroin oder Kokain etwa dreimal und nach Morphin, Amphetaminen und Cannabinoiden doppelt so stark aktiviert wie der Kern des NAc. Nikotin führt zu einer starken Reaktion der NAc-Hülle, während der Kern durch Nikotin zunächst nicht angeregt wird. Durch den Konsum von Schokolade oder Chips werden beide Teile des NAc gering aktiviert. Kommt es zu einem chronischen Konsum von Süßigkeiten ist nur noch der Kern aktiv und die Reaktion in der Hülle habituiert. Diese Befunde führten zu der Annahme, dass die Hülle des NAc das Ausmaß oder die Stärke der Assoziation zwischen Stimulus und Droge steuert (Koob, 2006). Di Chiara (1999) schlussfolgerte daraus, dass das

Verhältnis der DA-Reaktivität in der sNAC das assoziative Stimulus-Belohnungs-Lernen steuert.

Anders als bei natürlichen Verstärkern kommt es bei Drogen nicht zu einer Habituation in der sNAC, sondern das Stimulus-Belohnungs-Lernen findet sogar verstärkt statt (Sensitisierung) und trägt so zu einem zwanghaften Drogensuchverhalten bei (Di Chiara, 2002). Der cNAC und der PFC sind an der behavioralen Expression der Motivation, wie Belohnungs- oder Drogensuchverhalten, beteiligt (Di Chiara, 1999). Bei wiederholter Drogeneinnahme kommt es außerdem zur Sensitisierung der DA-Transmission im cNAC, wodurch das instrumentelle Verhalten weiter verstärkt wird. Die differentielle Wirkung des DA hängt also von der aktuellen Phase des Konsumverhaltens ab. In der Phase kontrollierten Konsums erhöhen die verstärkenden Wirkungseffekte die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Einnahme über inzentive klassische Konditionierung im Zusammenhang mit der Freisetzung von DA in der sNAC. Da trotz wiederholten Konsums keine Habituation der DA-Freisetzung im sNAC stattfindet, führt die immer wieder verstärkte Assoziation von Droge, Belohnung und Cues zunehmend in die Abhängigkeit. In dieser Phase überwiegen negative Affekte. Die Substanz hat durch die zunehmende Potenzierung der DA-Freisetzung in der sNAC eine überschießende Wirkung, im Vergleich zu einer reduzierten DA-Wirkung bei natürlichen Verstärkern. Nachdem die Wirkung abgeflaut ist, setzen Entzugserscheinungen und Sensitisierung ein, die bei einer anhaltenden Abstinenz verschwinden. Der starke Anreizwert der Droge und die Vorhersagekraft der Cues sind jedoch noch gespeichert und können zum erneuten Konsum oder Rückfall führen. DiChiara (2002) versteht das Konzept der inzentiven Motivation damit als motivationalen Effekt der Habituation (bzw. Non-Habituation bei Drogenkonsum) der DA-Wirkung in der Hülle des NAC.

3.4.4 Molekulare Plastizität

Beim repetitiven Drogenkonsum führt die wiederholte Störung der intrazellulären Informationsverarbeitung dazu, dass sich die molekularen Funktionen und die Transkriptionsraten spezifischer Zielgene ändern (siehe Abb. 3.1; Hyman et al., 2006). Betroffen sind insbesondere die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, wie D1- und D2-Rezeptoren, 5-HT-2-Rezeptoren und noradrenerge α -1-Rezeptoren. Verschiedene G-Proteine wirken stimulierend (Gs-Proteine) oder hemmend (Gi-

oder Go-Proteine) auf Adenylatzyklase und damit auf die Bildung von zyklischem Adenosin-Monophosphat (cAMP), das wichtig ist für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten (Tretter & Müller, 2001). G-Proteine aktivieren außerdem die Phospholipase C, die wiederum Phosphatidyl-Inositol-biphosphat spaltet. Eines der abgespaltenen Teile (Inositoltriphosphat) aktiviert Kalzium im endoplasmatischen Retikulum und der andere Teil (Diacylglycol) die Proteinkinase C. Daraus werden Proteine phosphoryliert, die die Transkriptionsprozesse der DNA steuern.

Die nun abweichende Genexpression bewirkt über Transkriptionsfaktoren, wie schnelle, kurzlebige *cfos* und länger anhaltende, akute *FRA* (*Fos-related-Antigene*), eine Veränderung der neuronalen Aktivität, die wiederum die normalerweise ablaufenden, neuronalen Prozesse im NAc beeinflusst (Nestler & Malenka, 2004). Ergebnis dieser Prozesse können Veränderungen an den Rezeptoren und an den Ionenkanälen sein. Diese äußern sich beispielsweise in einer Reduktion und Desensibilisierung postsynaptischer (DA-)Rezeptoren (Tretter & Müller, 2001).

Um herauszufinden, ob die Lokalisierung solcher neuroadaptiver Veränderungen von der Art der konsumierten Substanz abhängt, wurde eine Studie durchgeführt (Schroeder et al., 2001), in der während der Präsentation substanzassoziierter Hinweisreize die *fos*-Expression in verschiedenen Hirnregionen gemessen worden ist. Dabei sind die Gabe von Nikotin, Kokain und Schokolade miteinander verglichen worden. Es zeigten sich spezifische Orte der *fos*-Genexpression bei Nikotin im Inselkortex, im posterioren zingulären Kortex und im lateralen Septum. Im anterioren und posterioren prälimbischen und infralimbischen Kortex, im ACC, sNAC und im VLOFC waren neuroadaptive Veränderungen bei Kokain- und Nikotinkonsum zu beobachten. Die schokoladen-assozierten Hinweisreize führten lediglich in anterioren prälimbischen, infralimbischen und präoptischen Gebieten und im VLOFC zu einer veränderten Genexpression. Da diese Areale sich teilweise überschneiden, sprechen die Autoren von einem gemeinsamen Profil kortikaler Aktivierungen substanzassoziierter Hinweisreize, in dem die für das Entscheidungsverhalten, Gedächtnis, Motivation, Reizverarbeitung und -bewertung wichtigen Gebiete involviert sind.

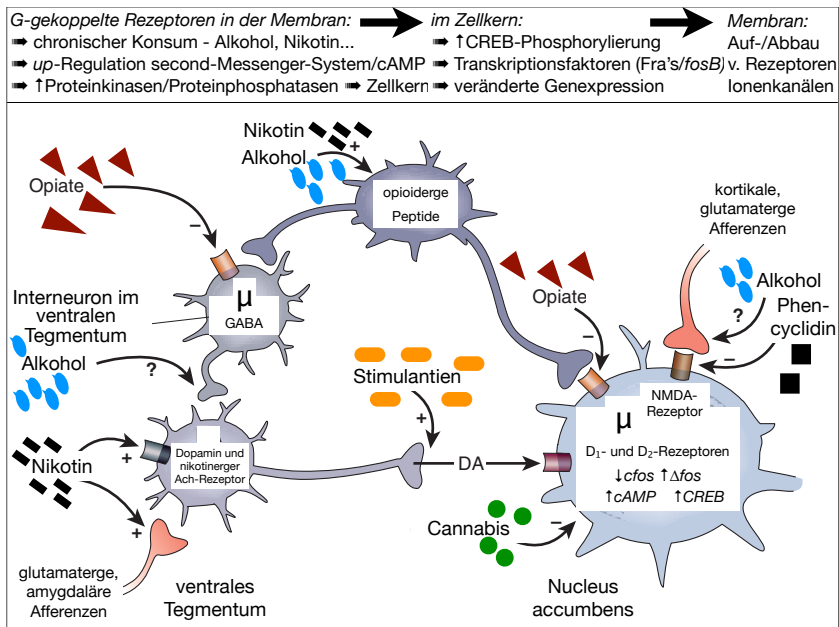


Abbildung 3.1: Molekulare Prozesse beim anhaltenden Drogengebrauch. Dargestellt sind die Effekte von Nikotin, Alkohol u. a. Drogen im Belohnungssystem. Opiate sind in der Lage, unabhängig von der DA-Transmission Belohnung zu induzieren, während bei Nikotin und Alkohol die belohnende Wirkung über DA angestoßen wird. Die Substanzen beeinflussen außerdem genetische Prozesse in den Zellen, die zu einer abweichenden Genexpression führen, indem sie eine Hochregulation des DA-gesteuerten Second-messenger-Systems bedingen (Abb. modifiziert n. Nestler, 2004; Hyman, Malenka & Nestler, 2006, S. 573).

3.4.5 Sensibilisierung

Menschen zeigen nach dem wiederholten Konsum einer abhängigkeitsinduzierenden Substanz, häufig unabhängig vom subjektiven Lustempfinden und oft wieder besseren Wissens, einen verstärkten Gebrauch der Substanz. So können bereits kleine Dosen den Appetit nach der Substanz anregen. Diesen Mechanismus des

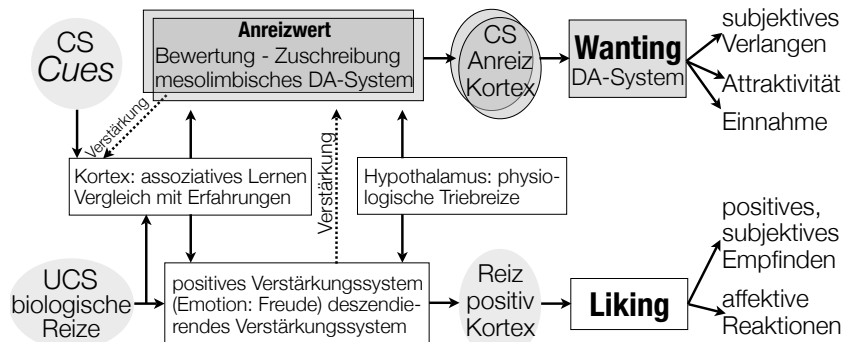


Abbildung 3.2: Das Modell der inzentiven Sensitivierung von Berridge und Robinson (2003) bei der Entwicklung einer Sucht oder Abhängigkeit (oberer Pfad - Verlangen) und dem Genuss (unterer Pfad - positives Erlebnis; nach Birbaumer & Schmidt, 2006).

Wirkungsanstiegs der Droge bei wiederholtem Konsum nennt man Sensitivierung (T. Robinson & Berridge, 2003). Gemeint ist eine erhöhte Ansprechbarkeit des dopaminergen mesolimbischen Belohnungssystems, die sich in einer Empfindlichkeitszunahme auf motivationale Effekte der Substanz bemerkbar macht (inzentive Sensitivierung; Abb. 3.2). Die Droge erscheint immer attraktiver, ihre euphorisierende Wirkung sowie die konsumassoziierten Stimuli werden immer stärker wahrgenommen und bestimmen schließlich das Verhalten. Das sensitivierte Belohnungssystem wird zum wichtigsten neuronalen Netzwerk für die Antizipation und Bewertung substanzassoziierten Hinweisreize. Diese Cues werden immer attraktiver und aus dem Wunsch nach der Droge entwickelt sich ein unwiderstehliches Verlangen (*Craving*). Dies würde erklären, dass sich Abhängige auch ohne subjektives Lustempfinden (*Liking*) gezwungen fühlen, die Substanz zu beschaffen und zu konsumieren (*Wanting*).

Die wiederholte Applikation einer Droge löst verstärkte Reaktionen (Hypersensitivität) im NAc aus (T. Robinson & Berridge, 2000). Diese Veränderungen führen dazu, dass der NAc bereits bei minimalen Dosen oder bei Wahrnehmung von Cues aktiviert wird. Es gewinnt eine triebgesteuerte Motivation mit entsprechenden Handlungsimpulsen die Oberhand, die über die subkortikalen Motivations- oder

Belohnungszentren gesteuert wird (inzentive Sensitiveringung). Bewusstes Verlangen entsteht dagegen nicht zwangsläufig. Vielmehr sind bei einer motivationalen Aktivierung zwei Komponenten *Wanting* und *Liking* zu unterscheiden (vgl. auch Kap. 2.5.1). Das Wollen spiegelt die appetitive oder Anreizkomponente wider und weist eine direktionale (Verlangen) und eine aktivierende (Beschaffungsverhalten) Teilkomponente auf. *Liking* ist hingegen die hedonistische Komponente der Belohnung (das Mögen oder Genießen). Beim *Wanting* spielen die dopaminerge Aktivität in beiden Teilen des NAc und in der VTA, das Pallidum und die Amygdala eine große Rolle. *Liking* geht dagegen mit Aktivierungen im ventralen Pallidum sowie im sNAc einher. Die Zuweisung des inzentiven Anreizwerts erfolgt über Bewertungsprozesse im PFC und im Inselkortex.

Die zwei wichtigsten Wirkungsbereiche, in denen die Sensitisierung auftritt, sind die gesteigerte psychomotorische Aktivierbarkeit und die Effekte der Anreizmotivation (*Wanting*; T. Robinson & Berridge, 2003). Areale die das Vergnügen (*Liking*) und die euphorischen Effekte der Substanz vermitteln, sind nicht von der Sensitiveringung betroffen. Diese positiv erlebten Reaktionen nehmen mit wiederholtem Konsum der Substanz immer weiter ab (*Habituation*). Die involvierten, sensitivierten Hirnregionen (NAc, VTA) vermitteln vielmehr das *Wanting*. Durch assoziative Lernprozesse wird außerdem der inzentive Wert bzw. die Anreizqualität von Cues immer weiter erhöht. Diese persistierenden neuronalen Sensitierungsprozesse steigern letztlich die Rückfallanfälligkeit nach Beendigung des Konsums.

Neurobiologischer Mechanismus. Neurobiologisch erklärt man sich diesen Mechanismus wie folgt: Sensitierungsprozesse gehen mit einer erhöhten Empfindlichkeit der zentralen DA-Neurotransmission im NAc einher, die durch frontale, glutamaterge Afferenzen zum ventralen Striatum reguliert werden. Bei kurzfristigen Sensitierungsprozessen kommt es durch die Einnahme und Wirkung der Substanz zu einer erhöhten Übertragung an den glutamatergen Rezeptoren. Dadurch wird über den Prozess der Langzeitpotenzierung (LTP) ein längerfristiger Kalziumeinstrom initiiert, der wiederum eine anhaltende Erregung dopaminergener Neurone bewirkt. Aus der nachhaltigen Sensitisierung scheinen zudem strukturelle Veränderungen an den dopaminerg innervierten, GABA-ergen Neuronen im Striatum zu resultieren. In der Folge werden die Efferenzen in Richtung Thalamus und Kortex ebenfalls mit beeinflusst (Heinz & Batra, 2003).

Sensitisierung und Lernen. Obwohl die neuronale Sensitisierung ein nicht-asso-

ziativer Prozess ist, wird ihre Expression und Induktion auch durch Lernprozesse, insbesondere kontextuelles Lernen, moduliert (T. Robinson & Berridge, 2001). Ein inhibitorischer assoziativer Lernprozess kann die Expression der behavioralen Sensibilisierung in einem unerwarteten Kontext des Auftretens der Substanz verhindern. Dagegen kann ein exzitatorischer, Pawlowscher Lernprozess die drogeninduzierte psychomotorische Reaktion in einem erwarteten Auftretenskontext der Substanz steigern. Die Induktion der behavioralen Sensibilisierung wird an neuen Expositionsorten massiv gesteigert, womit auch ein assoziativer Lernprozess einsetzt. Die neue Umgebung ist nun ein prädiktiver Cue für Substanzkonsum und kann *Cue-triggered Wanting* induzieren. Außerdem wird die Genexpression beeinflusst, indem beispielsweise die *c-fos*-Expression an neuen Konsumorten besonders stark ausfällt.

Sensibilisierung beim Nikotinkonsum. Die initiale Nikotinexposition führt zu einer Aktivierung der DA-Transmission in der Hülle des NAc und verstärkt damit die belohnende Wirkung des Rauchens. Der mit motorischen Arealen verbundene Kern des NAc ist zunächst nicht involviert. Im Tierexperiment zeigt sich, dass die Vorbehandlung mit Nikotin beim nachfolgenden Konsum auch die DA-Ausschüttung im Kern des NAc stimuliert, die mit wiederholtem Konsum immer weiter sensibilisiert (Di Chiara, 2002). Da Sensibilisierungsprozesse in der sNAc nicht beobachtet wurden, geht Di Chiara (2002) davon aus, dass die Erhöhung des extrazellulären DA ein indirekter Drogeneffekt ist. Über diese Signalanhebung werden die nikotinanzeigenden, also belohnenden, Merkmale von Cues vorhergesagt, die den erneuten Tabakkonsum anregen und bei Ausbleiben der Zigarette zum Konsumdrang führen. Die mit wiederholtem Nikotinkonsum ansteigende DA-Freisetzung im Kern des NAc geht mit einer Sensibilisierung einher, die mit der beobachteten sensibilisierten Lokomotion in Verbindung gebracht wurde (Iyaniwura, Wright & Balfour, 2001) und zu verhaltensverstärkenden Konditionierungsprozessen beitragen könnte (Balfour et al., 2000). Ito und Kollegen (2001) fanden außerdem, dass nach einer Lösungsphase ein ehemals konditionierter Cue keine Erhöhung der DA-Transmission in den Teilen des NAc mehr bewirkt. Wird jedoch der Cue und später nicht-kontingente die Substanz präsentiert, erhöht sich die DA-Ausschüttung abermals lokal und selektiv im Kern, aber nicht in der Schale des NAc. Somit wird ein Wiedereinsetzen des konditionierten Stimulus und Craving induziert.

3.4.6 Craving

Das Phänomen des *Craving* (Verlangen nach der Substanz) wird kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite stehen die Vertreter, die es ob seines subjektiven Charakters für überflüssig halten und auf der anderen Seite die, welche es als zentrales Symptom der Sucht betrachten (Schmidt & Beninger, 2006). Craving wird als subjektiver motivationaler Zustand verstanden (Shiffman et al., 2000) und taucht in den diagnostischen Kriterien als »ein starker Wunsch« oder »eine Art Zwang zum Konsum« auf (Saß et al., 1998). Dementsprechend schlagen auch Kozlowski, Mann, Wilkinson und Poulos (1989) vor, eher von einem Drang zum Konsum (»*urge to drink*«) zu sprechen, da diese Wendung weniger ambiguitiv sei als Verlangen (Craving). Allerdings kann der Drang zu trinken im Prinzip auch eine Facette eines breiteren individuellen motivationalen Sets sein (Robbins & Ehrman, 1998). Andere Konzeptionen unterscheiden zwischen Drang (*Urge*) und Widerstand (*Resistance*, Flannery, Volpicelli & Pettinati, 1999) und wieder andere zwischen dopaminerg/opioiderg vermitteltem Belohnungs-Craving, GABA-erg induziertem Erleichterungs-Craving und serotonergem Obsessions-Craving (Verheul, Brink & Geerlings, 1999).

Phänomenologisch werden unter dem Sammelbegriff Craving viele verschiedene Symptome zusammengefasst: wiederkehrende oder anhaltende Gedanken über die Substanz, der Kampf um die Kontrolle des Drangs, zwangsähnliche Kognitionen und Verhaltensmuster, drängende unwiderstehliche Begierde, impulsives Verhalten, Entzugssymptome, der Wunsch nach Abschwächung unangenehmer Entzugssymptome, die Absicht zum Konsum, die Antizipation einer positiven Wirkung oder Befreiung von einem negativen Affekt, Kontrollverlust, Cue-induzierte physiologische Reaktionen etc. An der Menge der aufgezählten Symptome wird bereits deutlich, wie heterogen dieses Konstrukt gefasst wird. Dementsprechend wurden die unterschiedlichsten Maße zur Erfassung von Craving entwickelt. Fragebogenverfahren existieren in Single- und Multi-Item-Form mit ganz verschiedenen Skalierungen (Likert-Skala vs. Visuelle-Analog-Skalen). Vielfältig sind auch die verwendeten physiologischen Daten, die von Herzrate und Hautleitfähigkeit bis zu Speichelfluss und Hauttemperatur reichen. Mit Etablierung der Neurowissenschaften gibt es inzwischen fMRT- und PET-Studien, die sich häufig eines experimentell-psychologischen Ansatzes bedienen (Verheul et al., 1999).

Mit Hilfe der bildgebenden Verfahren ist es gelungen, Craving-relevante Hirna-

reale zu identifizieren (Schmidt & Beninger, 2006). Zur Konfrontation der Patienten mit der Droge wurden Bilder, konsumbezogene Hilfsmittel oder Texte zur Imagination von Konsumszenen dargeboten. Dabei konnte eine konsistente Aktivität der Amygdala, des ACC und des OFC nachgewiesen werden. Im DLPFC und im Striatum waren die Aktivierungen dagegen inkonsistent. Dabei ist der PFC in Richtung der Entscheidungsfindung sowie des Arbeitsgedächtnisses und der OFC hinsichtlich der Entscheidungsfindung und der behavioralen Kontrolle von Bedeutung. Die Amygdalaaktivierung könnte Ausdruck der Konditionierung aversiver Stimuli sein und der ACC die Lokation der affektiven Bewertung.

In der Abbildung 3.3 sind die Craving-induzierten Rückfall-Prozesse vereinfacht dargestellt. Kommt es zur Konfrontation mit einem Auslöser (Stress, *Priming* - kleinste Dosen der Substanz, Cue-Exposition) werden die relevanten Areale 1. Amygdala, 2. PFC/OFC über die Amygdala und 3. VTA mit NAc aktiviert. Hinweisreize setzen die Aktivierung über die Amygdala in Gang und Stressreize wirken auf den PFC/OFC und via Aktivierung der Glukokortikoidrezeptoren auf das VTA und die Amygdala. Schon die Exposition einer kleinsten Dosis wirkt direkt auf das VTA sowie, je nach Substanz, auch direkt auf den NAc und kann somit das Verlangen nach mehr und damit den Rückfall induzieren (Self, 1998). Somit kann Craving über neurochemische Dysfunktionen, psychische Bedürfnisse und psychophysiologische Symptome oder durch eine Kombination mehrerer Faktoren ausgelöst werden (Verheul et al., 1999). Alle Auslöser wirken quasi über die gemeinsame Endstrecke des phasisch-tonischen-Dopamin-Modells (Schultz, 1997; s. o.).

Nikotincraving. Da Nikotin eine besonders hohe und langanhaltende DA-Freisetzung bewirkt, wird die Abhängigkeitsentwicklung, die Induktion von Craving und der Verlust der Verhaltenskontrolle besonders begünstigt (Balfour et al., 2000). Ein plötzlicher Entzug von Nikotin induziert, aufgrund der Umbauprozesse im nikotinergeren und im DA-System, somatische sowie psychische Entzugssymptome. Spätestens bei anhaltender Abstinenz kommt es zum Erleben von Nikotincraving, einem Zustand erhöhter inzentiver Motivation zur Selbstverabreichung von Nikotin. Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung dieses Zustands spielen dysphorische Zustände (Sensitisierung der DA- und 5-HT-Freisetzung), Nikotin-Cues und dysfunktionale Kognitionen (Attribution von Vergnügen und Belohnungswirkung auf

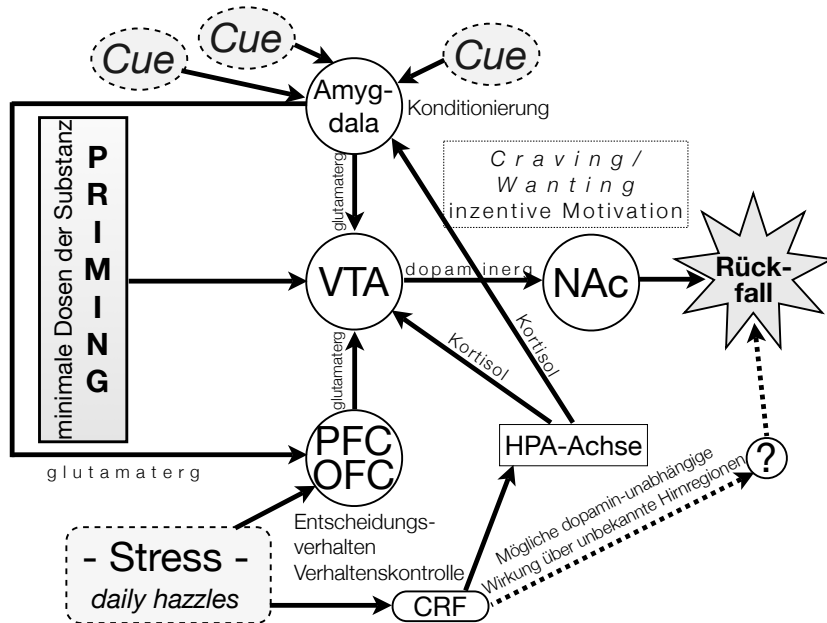


Abbildung 3.3: Auslösung von Rückfällen über Craving-Prozesse aufgrund der Interaktion von Cues, Stress und Priming-Dosen. Dargestellt sind außerdem die sensitisierten Hirnregionen und die neurochemische Vermittlung der Prozesse (modifiziert nach Self & Nestler, 1998). Abkürzungen: NAc - Nucleus accumbens, PFC - präfrontaler Kortex, OFC - orbitofrontaler Kortex, VTA - ventrales tegmentales Areal.

den Nikotinkonsum, Suchtgedächtnis- und Aufmerksamkeitsverzerrungen) eine entscheidende Rolle (Miyata & Yanagita, 2001).

Craving und Cue-Reaktivität

In der Abbildung 3.3 und vorangegangenen Erläuterungen wurde bereits deutlich, dass die sogenannte *Cue-Reaktivität* eine bedeutsame Rolle beim Craving und bei der Entstehung von Rückfällen spielt. Die Cue-Reaktivität und die Simulation von

Hoch-Risiko-Situationen sind neben Fragebogenmaßen die am häufigsten eingesetzten Verfahren zur Erfassung von Craving und Rückfallrisiko (Monti, Rohsenow & Hutchison, 2000). Allerdings erleben nicht alle rückfälligen Patienten in der Begleitsituation eines Relaps Craving, sondern auch automatisiertes Verhalten (s. o.) und Symptome von Depersonalisation.

Zur Cue-Reaktivität wurden inzwischen viele Untersuchungen im Zusammenhang mit unterschiedlichen Substanzen durchgeführt. Dabei schätzen Patienten das subjektiv empfundene Verlangen während der Darbietung von Cues ein. Eine zusammenfassende Metaanalyse (Carter & Tiffany, 1999b) kommt zu dem Schluss, dass Cue-Reaktivität jeweils bei Alkohol ($d = 0.53$), Tabak ($d = 1.18$), Kokain ($d = 1.29$) und Heroin ($d = 1.26$) auftritt, aber in unterschiedlich starkem Ausmaß. Während sich beim Alkohol also nur mittelgroße Effekte zeigten, fielen die Craving-Effekte bei den anderen drei Substanzen sehr groß aus.

Die Cue-Reaktivität hat subjektive symbolisch-expressive, möglicherweise unspezifische physiologische und Verhaltenswirkungen (Drummond, 2000). Die Frage welche Stimuli als Cue fungieren können, ist in Cue-Reaktivität-Studien vielfach untersucht worden. Eine Klassifikation unterteilt temporale, exterozeptive und interozeptive Cues und die Beziehung zwischen diesen drei Typen. Exterozeptive Cues können in visueller, auditiver oder olfaktorischer Präsentation und interozeptive in Form von Stimmungszuständen, Kognitionen oder *Priming*-Dosen, aber auch in Form von Träumen über die Substanz auftreten. Wurde die Substanz zu bestimmten Zeiten konsumiert, spielt die Uhrzeit eine große Rolle. Die Wirkung der verschiedenen Cues differiert zwischen den unterschiedlichen Substanzen. Der Geruch und Anblick einer Zigarette wirkt sehr wahrscheinlich viel stärker als das Denken daran, während der Anblick oder Geruch einer Tablette bei Opiatabhängigen vermutlich weniger stark wirkt, als die Vorstellung der Wirkung oder die zeitliche Kontingenz. Allerdings bestehen zwischen den Typen von Cues komplexe Interaktionen. So kann der Kontext (Kneipe), in dem ein Cue (Bierglas) präsentiert wird, seine Bedeutsamkeit und Reaktivität sehr stark beeinflussen.

Die Wirkung von Nikotin-Cues. Nikotinassoziierte Hinweisreize sind in der Lage bei chronischen Rauchern während kurz- aber auch langfristiger Abstinenz einen erneuten Konsum, zumindest jedoch Nikotin-Craving zu initiieren (Carter & Tiffa-

ny, 1999a). Die Wirkung von Cues wird verstärkt, wenn gleichzeitig dysfunktionale Kognitionen auftreten (Shadel, Niaura & Abrams, 2004). Der cue-induzierte Drang nach der Zigarette fällt außerdem in einem Raucherkontext und in Erwartung des Rauchens stärker aus (Dols, Hout, Kindt & Willems, 2002), während dies in einem Nichtraucherkontext nicht zu beobachten war (Thewissen, Hout, Havermans & Jansen, 2005). Bei Annahme einer unangenehmen, kompensatorischen Reaktion, sollte die Anwesenheit des Cues über die Antizipation der negativen Empfindung von Entzugserscheinungen den erneuten, die Entzugssymptome vermeidenden Tabakkonsum auslösen (Siegel, 1988). Bei einer Kopplung des Cues an die Erwartung der positiven Wirkung des Zigarettenrauchens würde seine Entdeckung zum Konsumdrang führen, begleitet von einem negativen Affekt, welcher schließlich eine Selbstmedikation des *Craving*-Zustands auslösen kann.

Craving und Aufmerksamkeitsprozesse

Bei der Frage nach den Verarbeitungsprozessen bei der Entdeckung eines Cues spielen Lernen und Gedächtnis, aber auch Aufmerksamkeitsprozesse eine wichtige Rolle (Schmidt & Beninger, 2006). Während des Drogensuchverhaltens findet eine beständige Selektion relevanter Information aus der komplexen Vielfalt internaler und externaler Stimuli statt. Das selektive Aufmerksamkeitsystem basiert auf einem komplexen neuronalen Netzwerk, dessen wichtigste Strukturen der PFC, der ACC und die BG (insbesondere das Striatum) sind. Außerdem wird das Netzwerk der exekutiven Aufmerksamkeit hauptsächlich über das DA reguliert (Posner & Raichle, 1996). Über die Verbindung des NAc und ACC mit limbischen Regionen und präfrontalen, exekutiven Arealen können emotionale (aversive oder appetitive) Reize hervorgehoben werden und die Aufmerksamkeitslenkung beeinflussen. Über assoziative Lernprozesse erhalten die vormals unverbundenen Stimuli Signalwert und induzieren als inzentive, motivationale Anreizwerte Annäherungs- oder Vermeidungsverhalten. Auf solche salienten Reize wird die selektive Aufmerksamkeit automatisch, unwillkürlich ausgerichtet (Schmidt & Beninger, 2006).

Das bereits erwähnte Stroop-Paradigma wurde für die Untersuchung einer möglichen Verzerrung der Aufmerksamkeit Süchtiger in Richtung von Drogenreizen oder substanzassoziierten Stimuli modifiziert. In dieser Sucht-Variante werden, anstelle der Farbwörter, Wörter mit Bezug zum Konsum der Substanz (Rauch, Joint,

Bier etc.) sowie neutrale (Schrank, Topf) Wörter eingesetzt. Suchtpatienten benötigten für die Benennung der Druckfarbe der substanzbezogenen Wörter signifikant mehr Zeit als Nicht-Konsumenten (eine Zusammenfassung findet sich in Wiers & Stacy, 2006). Dieser erhöhte Zeitaufwand deutet darauf hin, dass eine dopaminerg induzierte automatische Aufmerksamkeitszuwendung auf den Inhalt des Wortes, also zu konsumrelevanten Reizen, erfolgt, die Verarbeitungsressourcen bindet und gleichzeitig die Verarbeitung anderer Reize erschwert. Die Wirkung dieser Stimuli kann in Form von Cue-Reaktivität nun Craving und Rückfallverhalten auslösen (Schmidt & Beninger, 2006).

Diese Aufmerksamkeitsverzerrung kann einerseits als ein Begleitsymptom des abhängigen Konsums verstanden werden, oder die bevorzugte Verarbeitung konsumrelevanter Reize hält funktionell die Sucht aufrecht (Schmidt & Beninger, 2006). Verlaufsuntersuchungen mit oben genannten Paradigma zeigten, dass sich die Reaktionszeit bei Abstinenzlern in Abhängigkeit von einem Rückfall verändert (Wiers & Stacy, 2006). Während sich die Zeit bei erfolgreicher Therapie verringert, nimmt sie bei Rückfälligen wiederum dramatisch zu.

Die Funktionalität des Aufmerksamkeits*bias* ist zusammenfassend in der Abbildung 3.4 (Franken, 2003) dargestellt. Es lässt sich festhalten, dass die Wahrnehmung eines appetitiv konditionierten Cues über die Stimulation des dopaminergen mesokortikolimbischen Dopaminsystems die Aufmerksamkeitsausrichtung zum salienten Stimulus hin aktiviert. In der Konsequenz kommt es zu einer gesteigerten Weiterverarbeitung, cue-bezogenen Reaktionen, zur Zunahme dysfunktionaler Kognitionen im Zusammenhang mit der Substanz sowie zu einer mangelhaften Wahrnehmung und Verarbeitung alternativer Stimuli, wodurch letztlich Craving provoziert wird (Schmidt & Beninger, 2006).

3.4.7 Das Belohnungsdefizit-Syndrom

Das Konzept des Belohnungsdefizit-Syndroms beschreibt eine Verhaltensstörung, die sich aufgrund einer neurochemischen Dysbalance im Belohnungssystem manifestiert (Blum et al., 2000). Das Syndrom umfasst eine sensorische Deprivation der Belohnungszentren im Gehirn, die sich von eher milden bis zu sehr schweren Formen auswachsen kann und die Belohnungsreaktivität der Betroffenen im Alltag erheblich einschränkt. Blum und Kollegen nehmen an, dass der Grund dafür in

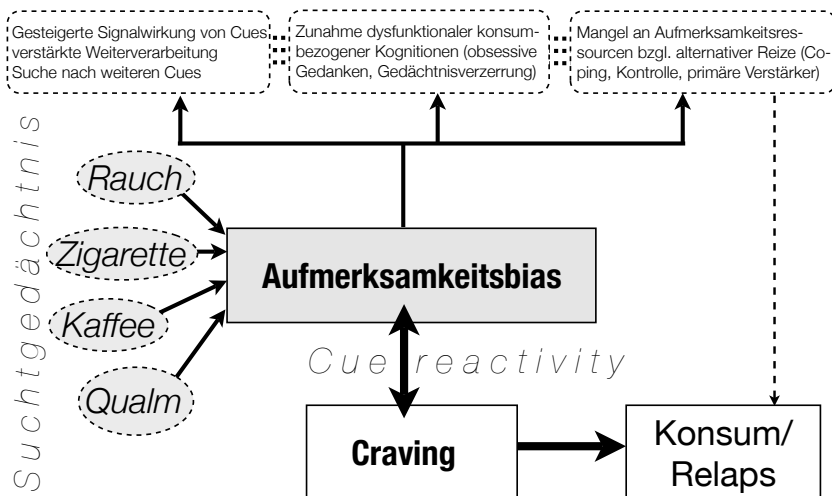


Abbildung 3.4: Die Beziehung zwischen Aufmerksamkeitsverzerrungen und Craving beim Drogensuchverhalten (Abb. modifiziert nach Franken, 2003, S. 572).

einer genetischen Abberation des A1-Allels des DA-D2-Rezeptor-Gens zu suchen ist. Dies sollte für ein größeres Spektrum impulsiven, compulsiven und abhängigen Verhaltens gelten und ließ sich in Untersuchungen zu Alkohol (Noble, Blum, Ritchie, Montgomery & Sheridan, 1991), Nikotin (Noble et al., 1994), Kokain (Noble, 2000), aber auch zur Adipositas (Blum et al., 2006) bereits zeigen.

Nach dieser Annahme sei für das Wohlbefinden und Erleben von Belohnung die Interaktion verschiedener Neurotransmitter (DA, 5-HT, Enkephalin, GABA) verantwortlich. Dies geschieht über die Regulation von Kaskaden der Erregung und Hemmung komplexer Stimuli und Reaktionen. Durch die genetische Abweichung kommt es zu einer Unterbrechung der intrazellulären Prozesse während solcher Belohnungskaskaden (sensorische Deprivation), woraus erhöhte Angst, Ärger oder Craving resultierten (Blum et al., 2000). Die Vorhersagekraft einer Abweichung im DA-D2-Rezeptor-Gen im Hinblick auf Risikoverhalten fiel insgesamt am stärksten für das Auftreten irgendeiner Form impulsiv-abhängig-compulsiven Verhaltens (74 Prozent) und am zweitstärksten für Rauchverhalten (42 Prozent) aus, während

andere Substanzabhängigkeiten mit 10–15 Prozent weniger oft prädiiziert wurden (Blum et al., 1996).

Man könnte nun annehmen, dass sich durch die neuroadaptiven Veränderungen im Dopaminsystem während wiederholten oder chronischen Konsums die Belohnungsdeprivation und das resultierende Belohnungsdefizit spätestens im Entzug noch weiter verschlimmern (Volkow et al., 2003), was zu den neurobiologischen Befunden und häufig berichteten Entzugssymptomen passen würde. So sprachen auch T. Robinson und Berridge (1993, 2003) davon, dass im Zusammenhang mit der dopaminergen Dysfunktion von einer reduzierten Begierde oder einem verringerten Interesse an Belohnungen auszugehen ist.

Belohnungsdefizite beim Nikotinkonsum. Bildgebende Studien konnten entsprechend zeigen, dass während des Nikotin-Cravings vor allem der für Bewertungen zuständige ACC und die für Entscheidungsverhalten wichtigen Kortextbereiche des PFC und OFC aktiv sind. Gleichzeitig wird die Aktivierung des Belohnungssystems im Hinblick auf natürliche Verstärker gehemmt (Koob, 2006). Folglich finden abstinente Raucher weniger Gefallen an alltäglichen belohnenden Aktivitäten (Dawkins, Powell, West, Powell & Pickering, 2006) und bewerten angenehme Stimuli (Videoclips) als weniger positiv im Vergleich zu Nichtrauchern und gesättigten Rauchern (Dawkins, Acaster & Powell, 2006). Man könnte also auch vermuten, dass das belohnungsabhängige Lernen und Entscheidungsverhalten beeinträchtigt und damit alternative Verhaltensweisen weniger wahrscheinlich sind. Solche Belohnungsdefizite, die eine Abhängigkeit mit bedingen oder aufrechterhalten können (Bowirrat & Oscar-Berman, 2005), sind der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit.

3.4.8 Gedächtnis und Suchtgedächtnis

Pathologische Aufmerksamkeitsprozesse, Cue-Reaktivität und Drogensuchverhalten lassen sich nicht ohne Gedächtnisprozesse früherer Erfahrungen mit der Substanz erklären. Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Sucht sind sowohl explizite (episodische und semantische) als auch implizite (Prozeduren/Fertigkeiten, Erwartung und Konditionierung) Gedächtnisprozesse beteiligt. Man unterscheidet zunächst ein Drogen- und ein Suchtgedächtnis, wobei sich letzteres über implizite Lernprozesse ausbildet. Es ist möglich, dass der Vorgang ohne bewusste Einsicht

stattfindet und nur die zeitlichen Kontingenzen im Bewusstsein wahrgenommen werden. Entsprechend laufen Suchtverhaltensweisen zum Teil automatisiert und unwillkürlich ab. Sucht ist also eine gelernte, modulatorische Reaktion, die vom Suchtgedächtnis kontrolliert wird (Boening, 2001).

Durch Drogenkonsum werden Prozesse der assoziativen Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) in Gang gesetzt, bei welchen Glutamat und DA entscheidend mitwirken (vgl. Kap. 2.1.4). Die Kodierung sensorischer, motorischer und mnestischer Stimuli in kortikalen Netzen, kortikostriatalen und kortikothalamischen Verschaltungen wird über den Neurotransmitter Glutamat gesteuert. Dagegen werden unerwartete, belohnende oder anderweitig saliente Informationen dopaminerg hervorgehoben und gelernt (Schultz, 2002). Dabei wird Dopamin freigesetzt, das nun über LTP/LTD-Prozesse die neuronale Erregbarkeit und das Membranpotential beeinflusst und nachhaltig verändert. Die hippocampale LTP setzt eine gleichzeitige Aktivierung von NMDA- und DA-D1-Rezeptoren voraus, wobei glutamaterg und dopaminerg vermittelte Signale synaptisch integriert werden müssen (Wrase, 2007). Danach werden intrazelluläre, transkriptionale und translationale Kaskaden induziert, die die Genexpression und die synaptischen Strukturen verändern, neuronale Schaltkreise umgestalten und Gedächtnisinhalte bilden. Nun können konsumassoziierte Reize das Verhalten und Erleben beeinflussen und werden durch wiederholt gemeinsames Auftreten konsolidiert. Sie können auch noch nach Jahren der Abstinenz plötzlich aktiviert werden und einen Rückfall auslösen, da sie besonders lösungsresistent sind (Canales, 2007).

Eine bestimmte Form impliziter Lernprozesse - das Gewohnheitslernen - spielt eine besonders wichtige Rolle bei der Ausformung suchtbezogener Verhaltensweisen. Die LTP-Prozesse des prozeduralen oder habituellen Lernens sind in den BG, genauer im NAc (vgl. Kap. 2.2), lokalisiert und führen dazu, dass die sich bildenden Verhaltensweisen oder Gewohnheiten zunehmend der bewussten Kontrolle des PFC und des OFC entzogen werden. Das Konsum- oder Beschaffungsverhalten wird durch die dem Konsum folgende belohnende Wirkung der Substanz operant verstärkt. Umgebungsreize werden mit dem Konsum und der Wirkung der Substanz assoziiert und können in der Erwartung des belohnenden Effekts selbst das Verhalten auslösen. Bleibt nun der erwartete Wirkungseffekt aus, kommt es normalerweise zur Löschung des konditionierten Verhaltens. Wenn das vorangegangene Bekräftigungstraining ausgiebig und langanhaltend stattgefunden hat, wird nicht gelöscht,

denn dann hat sich eine situations- oder stimulusgebundene Verhaltensgewohnheit ausgebildet (Mazur, 2006). Für die Annahme einer Gewohnheitsausbildung spricht die Beobachtung, dass die Droge von Abhängigen immer weiter konsumiert wird, obwohl zunehmend die euphorisierenden Effekte ausbleiben (Helmuth, 2001). Außerdem berichten Süchtige über dissoziative Zustände beim Ablauf des Verhaltens. Dies kann jedoch nicht der einzige Wirkmechanismus sein, da Habits normalerweise keinen zwanghaften Charakter aufweisen, wie es beim obsessiven Konsum oder Drogensuchverhalten der Fall ist (T. Robinson & Berridge, 2003). Hier kommen spezifische Pathomechanismen in der striatalen dopaminergen Neurotransmission hinzu.

Gleichzeitig neben diesen impliziten Lernprozessen (klassisches und operantes Konditionieren, Erwartungsbildung und Habit-Lernen) laufen aber auch explizite Lern- und Gedächtnisprozesse ab, die über den Hippokampus, den PFC, den Temporallappen und das basale Vorderhirn vermittelt werden (Birbaumer & Schmidt, 2006). Man bezeichnet sie auch als Drogengedächtnis (Heyne, May, Goll & Wolffgramm, 2000). Hierzu werden bewusste Gedächtnisinhalte zur Wirkung der Droge, zum Konsum und zum Empfinden der Abhängigkeit gerechnet.

3.4.9 Der Suchtverlauf am Beispiel des Nikotins

Die dopaminerge Wirkung von Nikotin

Auf den dopaminergen Neuronen im ZNS befinden sich viele nikotinsensitive ACh-Rezeptoren. Aus diesem Grund führt eine akute Nikotinzufuhr zu einer erhöhten dopaminergen Neurotransmission und damit zu einem Anstieg des extrazellulären, intersynaptischen DA im mesolimbischen und im nigrostriatalen System. Dadurch wird die Erregbarkeit beider Systeme erhöht (Heinz & Batra, 2003). Das Nikotin-Abbauprodukt Cotinin übt vermutlich ebenfalls eine, wenn auch schwächere, DA-stimulierende Wirkung aus (Dwoskin, Teng, Buxton & Crooks, 1999). Die nikotinsensitiven ACh-Rezeptoren sind im NAc besonders hoch konzentriert. Sie finden sich aber auch auf den somatodendritischen Membranen der dopaminergen Neurone in der VTA, die zum NAc und zum PFC projizieren (Nisell, Nomikos & Svensson, 1994). Nikotin regt zunächst die DA-Freisetzung in der VTA an (Nestler, 2004). Überdies scheint die Stimulation der interneuronalen Projektion von der VTA zum

NAc, an deren Wänden sich ebenfalls nACh-Rezeptoren befinden (Koob & Le Moal, 2006), für die Vermittlung der Nikotinwirkung zusätzlich wichtig zu sein. Es handelt sich also um eine Summation verschiedener dopaminergere Stimulationen (Heinz & Batra, 2003).

Die Funktionen des NAc weisen auch im Hinblick auf Nikotin eine Dissoziation hinsichtlich der Schalen- und der Kernregion auf (vgl. auch Kap. 2.2). So lernten Versuchstiere im Selbst-Applikations-Experiment, sich die Droge wiederholt in die mediale Hülle des NAc zu applizieren. Die Selbst-Stimulation der Kernregion ließ sich jedoch nicht verstärken. Entsprechend induzieren akute Nikotininjektionen einen DA-*Overflow* in der Schalenregion, während sich eine übersteigerte DA-Transmission im Kern des NAc erst nach repetitivem Konsum zeigt. Das heißt, im Kern vollziehen sich Sensitierungsprozesse (Balfour, Benwell, Birrell, Kelly & Al-Aloul, 1998). Gleichzeitig mit diesem Vorgang lässt sich auch eine sensitisierte lokomotorische Reaktivität beobachten, die daher mit der Zunahme der dopaminergen Reaktionsstärke in Zusammenhang gebracht wird (Balfour, 2004). Die DA-Sensitierung im cNAc ist jedoch vermutlich nicht direkt dafür verantwortlich, sondern beeinflusst andere psychopharmakologische Mechanismen, die dann ihrerseits die sensitisierte Lokomotion bedingen (Balfour, 2006). Balfour (2006) sieht diese Befunde als Indiz für die Gültigkeit des *Incentive Sensitization*-Modells von T. Robinson und Berridge (1993, 2003) bei der Entwicklung einer Nikotinabhängigkeit.

Nikotin und andere Neurotransmittersysteme

Die Aktivierung des DA-Systems durch Tabakrauchen erfolgt einerseits direkt über Nikotin und andererseits indirekt über vor- und zwischengeschaltete Transmittersysteme, die ebenfalls nikotinerg beeinflusst werden. So werden auch noradrenerge Neurone im ventralen Hippokampus durch Tabakkonsum (über Nikotin und Cotinin) stimuliert. Gleichfalls werden (über präsynaptische Nikotinrezeptoren auf Glutamatneuronen) afferente glutamaterge Neurone im PFC durch Nikotin angeregt, die ihrerseits die dopaminerge Aktivität im NAc beeinflussen. Darüber hinaus führt Nikotinkonsum zum Anstieg der Opioid-Ausschüttung im NAc, welche ebenfalls verhaltensverstärkend wirkt. Nikotinerge ACh-Rezeptoren finden sich auch auf den präsynaptischen Endigungen serotonerger Neurone in den Raphékerne sowie im Hippokampus. Die vermutlich modulatorische Wirkung chronischen

Nikotinkonsums auf den Serotoninhaushalt führt wahrscheinlich zu einer verminderten 5-HT-Sekretion im Hippokampus. Beim chronischen Konsum erhöht sich daher kompensatorisch die Dichte der 5-HT-1A-Rezeptoren mit der Folge einer verringerten 5-HT-Konzentration. Hier werden Zusammenhänge mit kurzfristig antidepressiven, anxiolytischen Effekten angenommen. Bleibt die modulatorische Wirkung des Nikotins jedoch aus, treten vermehrt depressive Symptome auf (Heinz & Batra, 2003).

Der Nikotinrezeptor

Die Erläuterungen zum Nikotinrezeptor basieren soweit nicht anders vermerkt auf den Übersichten von Koehler (2000), Heinz und Batra (2003) sowie Koob und Le Moal (2006).

Acetylcholinrezeptoren (AChR) werden in muscarinerge (mAChR) und nikotinerge (nAChR) Rezeptoren unterteilt, die prä- und postsynaptisch auf Neuronen und Muskelzellen exprimiert werden. Die nAChR finden sich im ZNS vor allem im Hippokampus (ca. 45 Prozent aller hippokampalen Interneurone), in Pyramidenbahnzellen und verschiedenen Interneuronen und sind für die direkte Wirkung von Nikotin verantwortlich. Bindungsstellen finden sich am nAChR nicht nur für Nikotin sondern auch für Acetylcholin, Kalzium- CA^{2+} -Ionen, nicht-kompetitive Agonisten (z. B. Physostigmin), Inhibitoren (z. B. Steroide), Arachidonsäure und rezeptorbeeinflussende Medikamente. Der entsprechende nAChR-Ionenkanal öffnet sich unmittelbar nachdem Nikotin an der Bindungsstelle ankoppelt. Im Anschluss an die Rezeptorstimulation strömen vermehrt CA^{2+} -Ionen ein und erhöhen den intrazellulären CA^{2+} -Gehalt, der die Signalantwort des Neurons anschiebt. Des Weiteren wird an nachgeschalteten dopaminergen, glutamatergen und cholinergen Synapsen die Neurotransmission verstärkt angeregt.

Man unterscheidet derzeit 16 verschiedene nAChR-Subtypen, die anhand ihrer differierenden Proteinketten in α - und β -Untereinheiten klassifiziert werden. Nikotin wirkt hauptsächlich über α^4 - (Kortex), α^7 - (Thalamus, Genuculatum) und β^2 - Ketten (VTA, Caudatus, Putamen, Hippokampus), die verhaltensverstärkende Wirkung wird jedoch hauptsächlich über die β^2 -Untereinheiten vermittelt. Die chronische Besetzung des β^2 -nAChR geht mit einer Reduktion von nAChR-Bindungsstellen einher, wodurch die DA-Freisetzung im NAC nach Nikotinzufuhr deutlich zurück-

geht. Dadurch wird allerdings die positive Verstärkerwirkung nicht vollständig verloren, da hierbei weitere Rezeptorklassen (z. B. endorphinerge) involviert sind. Der β^7 -nAChR, welcher vor allem auf GABA-ergen Hippokampusneuronen zu finden und dessen Nikotin-Affinität eher gering ist, spielt eine wichtige Rolle bei der Selektion sensorischer Informationen. Die hochaffinen, hochsensiblen α^4 - und β^2 -nAChR sind aufgrund ihrer Lokalisation im mesolimbischen System an der Abhängigkeitsentwicklung entscheidend beteiligt. Sie sind zuzüglich der α^7 -nAChR in besonderem Maße von langen Desensibilisierungsphasen und einer Inaktivierung nach Nikotinzufuhr betroffen.

Der konkrete Suchtverlauf

In der Abbildung 3.5 sind die psychopathologischen, neurobiologischen, molekularen und zellulären Grundlagen der Suchtentstehung und Aufrechterhaltung im Zusammenhang mit Nikotin zusammengefasst. Die Abbildung basiert auf den im vorangegangenen Kapitel berichteten Erläuterungen sowie auf den Überblicksarbeiten von Heinz und Batra (2003), Nestler (2004), Birbaumer und Schmidt (2006) sowie Koob und Le Moal (2006). Im Folgenden werden die spezifischen Mechanismen des Suchtverlaufs am Nikotinrezeptor genauer beschrieben.

Eine *initiale Nikotinzufuhr* bewirkt, wie oben erläutert, die Öffnung des Ionenkanals, wobei der α^7 -nAChR besonders schnell und die anderen beiden etwas verzögert reagieren. Die verhaltensverstärkende Wirkung wird insbesondere über diese verzögerte Reaktion erreicht. Es schließt sich jedoch eine Refraktärphase an, in welcher der Rezeptor nicht aktiviert werden kann und die gegenüber dem α^7 -nAChR deutlich verlängert ist. Die akute Nikotinzufuhr bewirkt außerdem eine erhöhte dopaminerge Neurotransmission in der Hülle des NAc und damit einen Anstieg des extrazellulären, intersynaptischen DA im mesolimbischen und im nigrostriatalen System, die deren Erregbarkeit erhöht. Der *wiederholte Nikotinkonsum* führt nun dazu, dass zunehmend nur noch die weniger sensitiven, sich schneller regenerierenden α^7 -nAChR reagieren, wodurch wahrscheinlich auch eine abgesenkte DA-Stimulation erhalten bleibt. Des Weiteren kommt es neben der Aktivierung der Schalenregion erst bei repetitiver Einnahme zu einer übersteigerten DA-Transmission im Kern des NAc. Die vermutlich modulatorische Wirkung der chronischen Nikotinzufuhr auf den Serotoninhaushalt führt wahrscheinlich zu

akut/Binge	repetitiv	chronisch	kurzfristiger Entzug	langfristiger Entzug
posit. Verstärkung, Gedächtnis, ↓Angst kondit. Reaktionen, Euphorie, <i>Liking</i> . ↑Reward System, ↑Amygdala, ↑Thalamus, ↑Hippokampus.	Toleranz, Sensibilisierung, ↑Konditionierung ↑Gedächtnis, ↓Angst, ↑Inzentive Motivation. ↑Reward System (VTA, NAc), ↑PFC, ↑OFC.	↑Toleranz, ↑Sensibilisierung, ↑Reaktions-Disinhibition, ↑ <i>Wanting</i> , ↑Kontrollverlust. ↑Reward System (VTA, NAc), ↑PFC, ↑OFC, ↑ACC, (bes. bei <i>Craving</i>).	Entzugssymptome, dysthyme Stimmung, Belohnungsdefizit, ↑Angst, <i>Wanting</i> . ↓Reward System, ↓PFC, ↓OFC, ↑ACC, ↑Striatum.	<i>Craving</i> , Rückfallrisiko (Stress, <i>Priming</i> , <i>Cue-Reactivity</i> , <i>Self-Medik</i>) Anhedonie/Depression. ↓Reward System, ↓PFC, ↓OFC, ↓ACC.
Nikotin ↑↑DA NAc shell ↑Opiode ↑GABA ↑Serotonin ↑α ⁴ -β ² -nAChR α ⁷ -nAChR ↓Glutamat + CRH ↓cAMP	Nikotin ↑DA NAc shell+core ↑Opiode ↑GABA + ↓Serotonin α ⁴ -β ² -nAChR ↑↑α ⁷ -nAChR ↑cAMP ↑CREB-Phosphoryl. ↑Δ-fos-Transkription	Nikotin ↑DA-Sensit. NAc core ↑↑nAChR-Dichte ↑↑inaktive nAChR ↑5-HT-R-Dichte Neuroadaption ↑cAMP ↑↑CREB-Phosphoryl. ↑↑Δ-fos-Transkription	Nikotin ↓DA(NAc,VTA)+Opioid ↑freie nAChR→aktiv ↓Serotonin ↓GABA ↑Glutamat ↑Dynorphin + CRH ↑Noradrenalin ↑cAMP, Transkription	Nikotin ↓DA + Opiode ↑freie nAChR→aktiv ↓↓Serotonin ↑↑Noradrenalin ↑Kortisol + CRH, synaptischer Umbau rückläufige Veränderung d. Genexpression
Minuten bis Stunden	wiederholt Minuten bis Stunden	Tage bis Jahre	Stunden bis Tage	Tage bis Jahre

Abbildung 3.5: Die psychopathologischen, neurobiologischen und zellulären Prozesse des Suchtverlaufs bei Nikotin (in Anlehnung an Heinz & Batra, 2003; Nestler, 2004; Birbaumer & Schmidt, 2006; Koob & Le Moal, 2006). ACC anteriorer zingulärer Kortex; cAMP zyklisches Adenosin-Monophosphat; CREB cAMP-Response-CRE-Bindungsprotein; CRH Corticotropin-Releasing-Hormon; DA Dopamin; fos Transkriptionsfaktoren; kondit. konditionierte; NAc Nucleus accumbens (core - Kern, shell - Hülle); nAChR nikotinerger Acetylcholinrezeptor; PFC präfrontaler Kortex; posit. positive; OFC orbitofrontaler Kortex; VTA ventrale Area tegmentalis; 5-HT-R Serotonin-Rezeptor.

einer verminderten Serotoninsekretion im Hippokampus.

Der kontinuierliche, *chronische Konsum* führt nun dazu, dass die nACh-Rezeptordichte stark zunimmt, woraus eine erhöhte, nikotinerge Bindungskapazität im Gehirn resultiert, die schließlich eine Desensitisierung der nAChR auf den dopaminfreisetzenden Nervenzellen im mesolimbischen System bewirkt. Von der kompensatorischen, dosisabhängigen Rezeptor-*Up*-Regulation sind die verschiedenen involvierten Hirnareale unterschiedlich stark betroffen. Während sich die Zahl der nAChR im Hippokampus fast verdoppelt, nimmt sie im Gyrus rectus, in den

Raphekerneln und im Kleinhirn um etwa 50 Prozent zu und bleibt in der Medulla oblongata gleich. Die Desensibilisierungsprozesse haben außerdem zur Folge, dass ein nicht unbeträchtlicher Anteil der nun vermehrt vorkommenden nAChR nicht besetzt wird und inaktiv bleibt. Das heißt, solange Nikotin weiter konstant zugeführt wird, wird ein kompensatorischer Zustand aufrechterhalten. Beim chronischen Gebrauch hat sich überdies eine Sensibilisierung der dopaminergen Transmission des cNAc eingestellt und es erhöht sich aufgrund der reduzierten, serotonergen Aktivität kompensatorisch die Dichte der 5-HT-1A-Rezeptoren mit der Folge einer verringerten Serotoninkonzentration.

Eine *Abstinenz* lässt das neu gewonnene Gleichgewicht zusammenbrechen. Die DA-Transmission im NAc verringert sich um etwa 25 Prozent und die desensibilisierten, inaktiven nAChR werden frei und streben wieder zu ihrer ursprünglichen Funktionalität. Die plötzlich vermehrte Verfügbarkeit von nAChR erklärt zwar nicht alle auftretenden Entzugssymptome, steht jedoch mit deren Ausmaß im Zusammenhang. Insbesondere depressive Symptome und Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Aufmerksamkeit, Konzentration und Vigilanz werden darauf zurückgeführt. Eine dysthyme Stimmung kann auch durch die hoch regulierte Dichte serotonerger Rezeptoren, aus der im Entzug eine reduzierte Serotoninwirkung resultiert, zustande kommen. T. Robinson und Berridge (1993) nehmen außerdem an, dass die dopaminerge Dysfunktion in Phasen ohne Konsum mit einer reduzierten Begierde oder Interesse nach Belohnung einhergeht, die im möglicherweise zunächst nur mit einem erneuten Nikotinkonsum aufzufangen ist. Kommt es nun zu einem erneuten *rückfälligen Konsum* verschwinden die Entzugssymptome umgehend und der Nikotinkonsum wird unmittelbar durch die Deaktivierung überflüssiger nAChR sowie durch die dopaminerge Stimulation freier nAChR im NAc und der VTA verstärkt. Das Ausmaß der Tabakabhängigkeit könnte auf unterschiedlich starke neuro-adaptive Prozesse zurückgehen.

3.4.10 Neuropsychologie der Nikotinabhängigkeit

Der Konsum von Nikotin geht mit einer Aktivierung des dopaminergen und cholinergen Systems in den Bereichen des präfrontalen, orbitofrontalen und zingulären Kortex sowie der Amygdala und des ventralen Striatums einher (Koob, 2006). Mit dieser stimulierenden Wirkung gehen neben den belohnenden, angenehmen Wir-

kungen des Konsums auch neuropsychologische Veränderungen einher (Belanger, Simmons & Schinka, 2007), die im Zentrum der vorliegenden Arbeit stehen.

Aufmerksamkeit und Gedächtnis

Im Verlauf der verschiedenen Stadien vom initialen bis zum chronischen, abhängigen Nikotinkonsum lassen sich sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen der aktuellen kognitiven Leistungsfähigkeit, wie Aufmerksamkeit, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, beobachten. Während initiale Dosen die kognitive Leistungsfähigkeit verbessern können, wirkt sich der chronische Konsum ungünstig auf den Entwicklungsverlauf im Alter aus (Belanger et al., 2007).

Die akute Zufuhr von Nikotin kann zunächst eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit und Genauigkeit der Daueraufmerksamkeitsleistungen (*Continuous Performance Test*, CPT) bewirken, wie eine transdermale Verabreichung bei Nichtrauchern zeigen konnte (Levin et al., 1998). Die Reaktions- und Verarbeitungsgeschwindigkeit lässt sich vermutlich generell und global über die akute Nikotinzufuhr erhöhen, senkt diese jedoch bei Deprivation chronischer Raucher. Unter Verwendung des *Stroop*-Tests sind ebenfalls kontroverse Befunde berichtet worden. Während die sprachmotorische Benenn-Geschwindigkeit durch Nikotinkonsum verbessert werden konnte, waren in der Interferenzbedingung die Ergebnisse bei Nikotinverabreichung mal besser, mal schlechter und mal vergleichbar mit den Kontrollbedingungen (Belanger et al., 2007). In Übereinstimmung dazu kommt auch ein *Review*artikel zu dem Schluss, dass Nikotin Leistungen der geteilten oder selektiven Aufmerksamkeit prinzipiell nicht verbessern kann, wohingegen *Fingertapping*, anhaltende Aufmerksamkeitsleistungen, Wiedererkennen und Schlussfolgern gesteigert werden können (Heishman, 1999).

Die Befunde zum Arbeitsgedächtnis sind hingegen konsistenter. So wurde in mehreren Studien in diesen Aufgaben eine verbesserte Genauigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit durch Tabakkonsum berichtet (Ernst, Heishman, Spurgeon & London, 2001; Ernst, Matochik et al., 2001; Kumari et al., 2003). Ebenso konnten in vielen Studien verbesserte Leistungen beim verzögerten Abruf von gelernten Wortlisten oder Nonsens-Silben beobachtet werden, jedoch wiesen die Raucher eine erhöhte proaktive Interferenz auf (Belanger et al., 2007). Dies steht in Übereinstimmung mit den Arbeiten von Levin und Kollegen, die bei akuter Nikotिंगabe

eine Verbesserung der Aufmerksamkeit, der Lernleistungen, des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis berichteten, welche sich inzwischen therapeutisch beispielsweise bei der Behandlung der Alzheimer-Demenz nutzen lässt (Levin, 1992; Rezvani & Levin, 2001; Levin, 2002; Levin & Rezvani, 2002; Levin & Rezvani, 2006).

Beim chronischen Nikotinkonsum zeigen sich jedoch auch Verschlechterungen bestimmter kognitiver Funktionen. Jacobsen et al. (2005) berichten Beeinträchtigungen des verbalen Lernens (Wortlisten), des Arbeitsgedächtnis (*n-back-Task*), der selektiven (gleichzeitige Bearbeitung zweier Diskriminationsaufgaben), geteilten (Reaktionsgeschwindigkeit bei gleichzeitiger Darbietung auditorischer und visueller Stimuli) und anhaltenden Aufmerksamkeit (CPT) sowie der Stimmung und Ängstlichkeit (*Profile of Mood States*, POMS). In verschiedenen Studien zeigte sich auch eine Reduktion der Verarbeitungsgeschwindigkeit und des Arbeitsgedächtnis, eine schnellere Abnahme des Gedächtnis mit zunehmendem Alter sowie ein schlechteres Objektgedächtnis beim Langzeitgebrauch von Tabak (Belanger et al., 2007).

Aufmerksamkeitsbias

Die verzerrte Aufmerksamkeit in Richtung substanz- oder konsumassoziiertes Stimuli ist ein begleitendes Symptom der Störung oder aber ein aufrechterhaltender Faktor von Suchterkrankungen (s. o.). Die Bedeutung eines solchen Aufmerksamkeitsbias ist im Rahmen der inzentiven Sensitisierungsprozesse beim Tabakrauchen bereits 1993 von T. Robinson und Berridge betont worden. Durch eine konsistente Paarung von Umgebungsreizen mit dem durch Nikotinkonsum erzeugten Vergnügen erhalten diese Cues einen inzentiven Wert, werden attraktiv und gewollt und ziehen die Aufmerksamkeit auf sich. Dementsprechend finden sich allerhand Studien, die Aufmerksamkeitsverzerrungen bei Rauchern untersuchten (Waters & Sayette, 2006). Methoden zur Erfassung des Aufmerksamkeitsbias sind die Emotionale Stroop-Aufgabe (EST), die *Dot Probe*-Aufgabe sowie *Dual Task*-Aufgaben (für eine Übersicht siehe Wiers & Stacy, 2006).

Bei der EST interessieren die Bearbeitungs- oder Reaktionszeiten (RT) in den verschiedenen Bedingungen mit unterschiedlich valentem Wortmaterial (Farb- und Nikotinwörter, positive, negative und neutrale Wörter). So fanden sich bei Rauchern signifikant längere RTs in der Bedingung mit den nikotinassoziierten Wörtern gegenüber neutralen Wörtern, die als Interferenz des Wortinhalts interpretiert

wurden. Sowohl bei Nichtrauchern als auch bei Ex-Rauchern ergab sich dagegen kein Unterschied (Munafò, Mogg, Roberts, Bradley & Murphy, 2003).

Drobes, Elibero und Evans (2006) fanden bei chronischen Rauchern ebenfalls eine Interferenzneigung für nikotinbezogene Wörter, aber auch für negativ valente Wörter, während sich die RT zwischen neutralen und positiven Stimuli nicht unterschieden. Da keine Nichtrauchergruppe untersucht und der Sättigungsgrad der Raucher nicht angegeben wurde, ist die Interpretation dieser Daten jedoch eingeschränkt. Ersteres gilt auch für die Studie von Powell, Pickering, Dawkins, West und Powell (2004), in der zusätzlich zum Aufmerksamkeits*bias* für Nikotinwörter eine erhöhte Interferenzneigung für substanzunabhängige, appetitive Stimuli bei abstinenten im Vergleich zu gesättigten Rauchern berichtet wurde. In einer weiteren Untersuchung verglichen die Forscher Raucher und Nichtraucher zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (abstinent und gesättigt) hinsichtlich ihrer Interferenzneigung für bedrohliche, vergnügliche und neutrale Wörter. Die Raucher zeigten höhere Interferenzen für beide emotional valenten Bedingungen im gesättigten, nicht jedoch im abstinenten Zustand. Die Raucher unterschieden sich jedoch in ihrer Interferenzneigung nur tendenziell von den Nichtrauchern.

Die Befunde zu Korrelationen mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten sind widersprüchlich. Mogg und Bradley (2002) und Zack, Belsito, Scher, Eissenberg und Corrigan (2001) berichten einen solchen Zusammenhang, während Waters et al. (2003) keine Assoziation zwischen diesen beiden Maßen fanden. Waters et al. (2003) berichten außerdem einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Aufmerksamkeitsverzerrungen und dem kurzfristigen Therapie*outcome*. Mogg und Bradley (2002) und Zack et al. (2001) fanden überdies eine Korrelation zwischen dem Ausmaß subjektiv empfundenen Cravings mit der Leistung im EST, die jedoch Wertz und Sayette (2001) nicht replizieren konnten. Sie konnten dagegen zeigen, dass Raucher, die erwarteten bald rauchen zu können, einen erhöhten Aufmerksamkeits*bias* aufwiesen.

Die inkonsistenten Befunde in den Ergebnissen der EST gehen zum Teil auf unterschiedliche Klassifikationen von Nikotinabhängigkeit und deren Schwere, die divergierenden Sättigungsgrade (Anzahl und Stärke der gerauchten Zigaretten pro Tag, Dauer einer bestehenden Abhängigkeit, Abstinenzzeiten, Art und Zeitpunkt des Konsums vor dem Experiment), fehlende Nichtrauchergruppen, aber auch methodische Differenzen im experimentellen Vorgehen zurück (Waters & Sayette,

2006).

Unterstützung dafür, dass es sich bei der Konfrontation mit nikotinassoziertem Material um suchtbezogene Aufmerksamkeitsprozesse handelt, findet sich in bildgebenden Studien. In einer fMRT-Untersuchung von Due, Huettel, Hall und Rubin (2002) an Nichtrauchern und abstinenten Rauchern zeigte sich während der Präsentation nikotinbezogener Bilder bei den Rauchern eine stärkere Aktivierung in mesolimbischen Belohnungsregionen (Amygdala, Hippokampus und VTA) und in aufmerksamkeitsbezogenen Arealen (PFC, ACC). Bei den Nichtrauchern konnte keine erhöhte neuronale Stimulation dieser Areale festgestellt werden. Beide Probandengruppen zeigten, im Vergleich zu neutralen Stimuli, eine stärkere neuronale Aktivierung beim Anblick der Zielbilder. Des Weiteren berichteten Raucher eine schlechtere Stimmung und mehr subjektiv empfundenen Stress. Ein erhöhter Aufmerksamkeits*bias* für konsumrelevante Stimuli steht also im Zusammenhang mit einer erhöhten Sensitivität des Belohnungssystems. In einer fMRT-Studie von McBride, Barrett, Kelly, Aw und Dagher (2006) ließen sich die Aktivierungen der belohnungs- und aufmerksamkeitsrelevanten Areale beim Betrachten von Raucherfilmen allerdings nur bei den abstinenten Rauchern zeigen, die erwarteten, nach der Untersuchung rauchen zu dürfen.

Einen weiteren Beleg für suchtbezogene Aufmerksamkeitsprozesse bei Abhängigen liefert die Tatsache, dass sich in alternativen, konzeptuell verwandten Paradigmen, wie der *Visual-Probe-Task* und *Dual-Task*-Aufgaben gegenüber Nichtkonsumenten abweichende Ergebnisse zeigen ließen. So fand die Arbeitsgruppe des *Centre for Study of Emotion and Motivation* mittels dieser Methoden einen Aufmerksamkeits*bias* sowie eine stärkere Vigilanz für zigaretten-assozierte Stimuli bei Rauchern (Bradley, Mogg, Wright & Field, 2003). Außerdem gab es einen Zusammenhang des Ausmaßes der Abhängigkeit mit einem schnelleren Annäherungsverhalten und einem längeren Halten der Aufmerksamkeit auf Nikotincues (Mogg, Field & Bradley, 2005).

Zusammenfassung. Insgesamt lassen die Befunde den Schluss zu, dass den konditionierten Umgebungsreizen ein hoher inzentiver Anreizwert zugeschrieben wird (Berridge & Robinson, 1998), und dass diese Stimuli zustandsabhängig eine höhere Aufmerksamkeit auf sich lenken, insbesondere im Vergleich zu alternativen appetitiven Reizen. Wann genau im Verlauf einer Suchtentwicklung, beispielsweise bereits beim gelegentlichen oder aber erst beim abhängigen Konsum, diese Mechanismen

wirksam werden, ist jedoch unklar und bedarf weiterer Untersuchungen.

Exekutive Funktionen

In einer aktuellen EEG-Studie von Neuhaus et al. (2006) zeigte sich bei auditorischen Verarbeitungsprozessen chronischer Raucher eine deutliche Hypoaktivierung des OFC, des ACC und des PCC gegenüber Nichtrauchern. Diese reduzierte Aktivierung fand sich im DLPFC, PCC und im fusiformen Gyrus auch für Ex-Raucher. Die Autoren folgerten, dass der chronische Tabakkonsum mit Dysfunktionen in neuronalen Netzwerken einhergeht, die für intakte Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisprozesse, exekutive Funktionen, Belohnungslernen und Annäherungsverhalten notwendig sind. Dementsprechend konnte in bildgebenden Studien ebenfalls bereits eine Dysfunktionalität im Bereich des präfrontalen, orbitofrontalen und zingulären Kortex gezeigt werden (Koob, 2006).

Wie auch bei den Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen lassen sich zum Teil Verbesserungen exekutiver Funktionen bei initialen Nikotindosen beobachten. Allerdings wird auch schon bei jungen chronischen Rauchern eine Leistungsver schlechterung, insbesondere im Hinblick auf Funktionen im Zusammenhang mit dem OFC (*Object Alternation Task*, OAT), beschrieben (Dinn, Aycicegi & Harris, 2004). Dies ist insofern plausibel, als der OFC in die Erwartung von Belohnung, das Verlangen nach und das Entscheidungsverhalten im Zusammenhang mit Drogen involviert ist (Bechara, 2003).

Belohnungsabhängiges Lernen und Entscheidungsverhalten Um Beeinträchtigungen im Erkennen belohnender oder bestrafender Konsequenzen genauer zu untersuchen, wird häufig die bereits erwähnte IGT von Bechara und Kollegen (1994) verwendet. Studien zur funktionellen Bildgebung während der Lösung der IGT konnten zeigen, dass Beeinträchtigungen suchtkranker Patienten in dieser Aufgabe mit Auffälligkeiten in Hirngebieten (DLPFC, ACC, OFC) einhergehen, die auch mit anderen kognitiven (insbesondere attentionalen und exekutiven) Funktionen (Montague, Hyman & Cohen, 2004; Petrides, 2000) sowie dem dopaminergen Belohnungssystem im Zusammenhang stehen (Schultz et al., 2000).

Zur IGT existieren inzwischen verschiedene Versionen (Bechara, 2003) und die Befunde sowohl zur Bildgebung (Adinoff et al., 2003; Bolla et al., 2003; Tucker

et al., 2004) als auch zu Beeinträchtigungen bei bestimmten Störungsbildern sind inkonsistent (z. B. bei der Parkinson-Erkrankung F. Ashby, Alfonso-Reese, Turken & Waldron, 1998; Knowlton, Mangels & Squire, 1996; Thiel et al., 2003; Frank, Seeberger & O'reilly, 2004; Shohamy, Myers, Onlaor & Gluck, 2004). Auch hinsichtlich der Validität der Erfassung des theoretischen Konstrukts gibt es Unschärfen (Monterosso, Ehrman, Napier, O'Brien & Childress, 2001; Thiel et al., 2003). Trotz allem kann man davon ausgehen, dass Läsionen des OFC oft mit Beeinträchtigungen der IGT-Leistung einhergehen (Bechara et al., 2000; Bechara & Van Der Linden, 2005) und dass sich Minderleistungen auch bei Substanzabhängigen finden lassen, wie beispielsweise bezüglich Alkohol (Fein, Klein & Finn, 2004), Kokain (Bolla et al., 2003; Monterosso et al., 2001) und Nikotin (Harmsen, Bischof, Brooks, Hohagen & Rumpf, 2006).

Harmsen et al. (2006) untersuchten abhängige und nicht-abhängige Raucher hinsichtlich des Persönlichkeitsmerkmals *Sensation Seeking* (Zuckerman, 1979), eines beeinträchtigten Entscheidungsverhaltens und der aktuellen Bereitschaft das Rauchen, langfristig aufgeben zu wollen. Abhängige Raucher wiesen keine höheren Werte im *Sensation Seeking* auf als nicht-abhängige Raucher, die Subskala *Experience Seeking* korrelierte jedoch negativ mit der Fähigkeit, Argumente gegen das Rauchen zu finden. Die Rauchergruppen unterschieden sich nicht bezüglich ihres Entscheidungsverhaltens in der IGT. Aufgrund der fehlenden Nichtrauchergruppe lässt sich jedoch keine konkrete Aussage über das Entscheidungsverhalten von Rauchern treffen. Es scheinen weitere Mechanismen bei der Aufrechterhaltung des Suchtverhaltens eine Rolle zu spielen.

Die bei Abhängigen beobachtete Sensibilisierung des Belohnungssystems lässt eine erhöhte Reaktivität gegenüber suchterzeugenden Substanzen vermuten (Kenny & Markou, 2006). Entsprechend weist auch Nikotin verhaltensverstärkende Eigenschaften auf (Corrigall, Franklin, Coen & Clarke, 1992) und könnte beim chronischen Konsum dazu führen, dass natürliche Verstärker einen deutlich geringeren Anreiz auf Tabakraucher ausüben (T. Robinson & Berridge, 1998). Entsprechend untersuchten Martin-Soelch, Leenders et al. (2001) via Bildgebung (PET) das Belohnungslernen bei abstinenten, gesättigten und Nichtrauchern. Um die Belohnungsreaktivität zu erfassen, wurde eine Kartensortieraufgabe mit vier Durchgängen (*Card Arranging Reward Responsivity Objective Test*, CARROTT) durchgeführt. Die Pbn erhielten nach einem Übungsdurchgang in Folge ihrer Reaktion entweder kein,

ein verbales oder ein monetäres Feedback über die Richtigkeit ihrer Antwort. Die Gruppe der abstinenten Raucher zeigte eine geringere Leistung in den monetär belohnten Durchgängen als die beiden anderen Gruppen. Dies galt jedoch nicht für die beiden anderen Bedingungen. Raucher reagierten also weniger reaktiv auf Belohnungen. Die Zufuhr von Nikotin scheint dieses Defizit auszugleichen. In der Bildgebung fand sich bei Rauchern und Nichtrauchern eine Hyperaktivierung im PFC, OFC und ACC, im Okzipitallappen sowie im Kleinhirn. Bei Nichtrauchern zeigte sich in den belohnten Durchgängen außerdem eine stärkere Aktivierung des ventralen Striatums. Das bedeutet, die Defizite der abstinenten Raucher könnten aus einer mangelhaften Entdeckung von Belohnungsreizen im Zusammenhang mit einer *down*regulierten dopaminergen Reaktivität des Belohnungssystems resultieren. Die Raucher gaben des Weiteren höhere *Sensation Seeking*- und Depressivitätswerte (BDI) an als Nichtraucher, reagierten also impulsiver, zogen kurzfristige und schnelle Belohnungen vor und waren schlechter gestimmt.

In einer Replikationsstudie modifizierten Martin-Soelch, Missimer, Leenders und Schultz (2003) die monetäre Rückmeldung anhand dreier unterschiedlicher Geldbeträge. Die Bildgebung ergab bei höherer Belohnung eine Hyperaktivierung im DLPFC, OFC, ACC sowie im Thalamus. Bei den Nichtrauchern zeigte sich außerdem jeweils ein positiver Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Aktivierung im Striatum, steigendem Gewinn und besserer Stimmung, die sich bei Rauchern nicht fand, während Raucher eine überaktivierte Amygdala aufwiesen. Die Raucher schnitten in der Bedingung mit dem höchsten Gewinn tendenziell schlechter ab und gaben außerdem eine negativere Stimmung an als Nichtraucher. Die Arbeitsgruppe konnte also die Befunde der vorangegangenen Studie und damit die Annahme einer Dysfunktionalität des mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystems bei Abhängigen, insbesondere in der Abstinenz, stützen.

Belohnungsabhängige Prozesse bei repetitiver Nikotinzufuhr sind auch in einer tierexperimentellen Studie von Olausson, Jentsch und Taylor (2003) analysiert worden. Wasserdeprivierte Tiere wurden über einen Zeitraum von 15 Tagen auf einen Licht- und einen Tonreiz, die mit Wasserzugang gekoppelt wurden, konditioniert. Außerdem wurde zwei Experimentalgruppen vor *oder* nach der Lernphase vs. vor *und* nach der Lernphase eine Nikotinlösung und einer Kontrollgruppe Kochsalz verabreicht. Die Tiere, die Nikotin erhielten, lernten in allen Bedingungen und unabhängig vom Zeitpunkt der Nikotingabe besser. In einem weiteren Tierexperiment

zeigte sich, dass nikotindeprivierte Tiere weniger Explorationsverhalten im Hinblick auf neuartige Stimuli zeigten und keine Platzpräferenz für Orte entwickelten, die reich an neuen Reizen waren (Besheer & Bevins, 2003). Dieser Befund, passt ebenso zu der Annahme von T. Robinson und Berridge (2003), dass sich beim chronischen Drogenkonsum die Anreizmotivation für nicht-drogen-relevante Stimuli und damit der Antrieb zum belohnungssuchenden Verhalten reduziert.

Vor kurzem wurde eine bildgebende Untersuchung an gesättigten, nicht-gesättigten und Nichtraucher durchgeführt, um deren Reaktionen auf Fehlersignale fiktiver *Outcomes* zu untersuchen (Chiu, Lohrenz & Montague, 2008). Die Pbn absolvierten ein Investmentspiel, in dem Verhaltensänderungen (Investition in Aktien) aufgrund von fiktiven Fehlerrückmeldungen über die Höhe des möglichen Gewinns bei höherem bis maximalem Einsatz erfasst wurden. Die Nichtraucher waren in der Lage, diese Informationen in den nachfolgenden Entscheidungsprozess zu integrieren, während Raucher diese Informationen deutlich seltener in ihre Entscheidung einbezogen. Trotzdem zeigten alle drei Gruppen eine vergleichbare Aktivierung der relevanten Areale, insbesondere im Nucleus caudatus. Das heißt, die Raucher waren trotz eines korrekten neuronalen Signals während der Fehlerrückmeldungen nicht in der Lage, ihren Handlungsplan zu ändern. Möglicherweise lässt sich dies über einen deutlichen Zusammenhang des subjektiv berichteten, stärker ausgeprägten Cravings der ungesättigten Raucher mit der neuronalen Aktivierung des rostralen ACC während der Fehlerrückmeldungen erklären. Craving und eine gestörte Bewertung drogen-neutraler Informationen könnten also das Lernen anhand belohnender Rückmeldungen beeinträchtigen.

Schließlich untersuchten Dawkins, Powell et al. (2006) den Effekt einer Nikotinabstinenz auf das Erleben positiver und negativer Emotionen, indem sie gesättigten und abstinenten Rauchern sowie Nichtrauchern positive, negative und neutrale Videoclips präsentierten. Im Anschluss wurden die Probanden hinsichtlich ihrer Gefühle bezüglich der dargebotenen Filme befragt. Die deprivierten Raucher sollten außerdem über die beobachteten Entzugssymptome berichten. Filme mit positivem Inhalt führten bei den entzügigen Rauchern zu weniger Glücksempfinden, während die gesättigten Raucher insgesamt am häufigsten Freude bei angenehmen Videoclips erlebten. Es zeigte sich kein Zusammenhang mit den selbstberichteten Entzugerscheinungen. Die emotionale Reaktion auf negative Videoinhalte unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Zusammenfassung. Insgesamt sprechen die Befunde zum Belohnungslernen und Entscheidungsverhalten, trotz einiger Inkonsistenzen dafür, dass diese Fähigkeiten bei abhängigen Rauchern beeinträchtigt sind. Dies passt zu der Annahme einer reduzierten inzentiven Motivation gegenüber anderen, primären oder sekundären, positiven Verstärkern (Berridge & Robinson, 1998) und einem Belohnungsdefizitsyndrom (Blum et al., 2002). Des Weiteren könnte belohnungsabhängiges Lernen und Entscheidungsverhalten beeinträchtigt sein. Eine unabhängige Untersuchung dieser Funktionen würde die Erforschung der Belohnungsprozesse bei Rauchern entscheidend voranbringen, da es sich beim belohnungsabhängigen Lernen um einen impliziten, eher subkortikalen Lernprozess des DA-BG-Systems handelt, während beim Entscheidungsverhalten eher explizite, orbitofrontale Verhaltensmechanismen involviert sind (Frank & Claus, 2006).

Impulsivität. Es existieren zahlreiche Untersuchungen im Hinblick auf eine mangelnde Verhaltenshemmung sowie impulsives Entscheidungsverhalten bei Störungen im Zusammenhang mit Substanzmissbrauch und -abhängigkeit (s. o., Jentsch & Taylor, 1999; Goldstein & Volkow, 2002). Diese werden sowohl mit einer serotonergen als auch mit einer dopaminergen Modulation in Verbindung gebracht (Winstanley, Theobald, Dalley, Cardinal & Robbins, 2006). Während sich eine mangelnde Verhaltenshemmung in Defiziten der Fähigkeit zur Unterdrückung spontaner Reaktionen äußert, treten impulsive Entscheidungen in Form einer Präferenz für schnelle, weniger vorteilhafte Belohnungen im Gegensatz zu verzögerten, reizvolleren Belohnungen in Erscheinung. Beide Impulsivitätsfacetten wurden mit dem Rauchen in Verbindung gebracht. So konnte Spinella (2002) in einer Untersuchung mit Rauchern und Nichtrauchern zeigen, dass Raucher eine höher ausgeprägte Impulsivität im Selbstbericht und in experimentellen Maßen (*Go/No go-Task*) aufweisen.

Spinella (2005) berichtete außerdem ein häufigeres Auftreten kompulsiver Verhaltensweisen (*Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*, Y-BOCS) bei Rauchern, die sowohl mit der Rauchfrequenz als auch mit dem empfundenen emotionalen Distress positiv zusammenhingen. Außerdem nehmen Diergaarde et al. (2008) an, dass Raucher kleine, schnelle und sofort verfügbare Belohnungen einer Vielfalt größerer, längerfristiger Belohnungen vorziehen. Sie konnten im Tierexperiment

zeigen, dass impulsive Handlungen zu einer erhöhten Selbstverabreichung von Nikotin beitragen und gehen davon aus, dass impulsive Entscheidungen mit einer Abschwächung der Fähigkeit zur Unterdrückung von Nikotin-Suchverhalten und dem Drang nach Tabakkonsum einhergehen. Dies steht in Übereinstimmung mit den Vorstellungen von Jentsch und Taylor (1999), die davon ausgehen, dass ein langanhaltender Drogenkonsum zu einer reduzierten Kontrolle des PFC über die Verhaltenshemmung in Richtung eines impulsiven Verhaltens führt.

Powell, Tait und Lessiter (2002) gehen in ihrer Studie der These nach, dass sich frontale Dysfunktionen bei Nikotinabhängigen in einer mangelnden Verhaltenshemmung zeigen, die nach Zufuhr von Nikotin wiederhergestellt sein sollte. Um dies zu prüfen, führten sie okulomotorische Verhaltenshemmungsaufgabe durch. Die Pbn fokussierten einen zentralen Reiz auf dem PC, dem ein links- oder rechtsseitiger Stimulus folgte, dem sie nicht mit den Augen folgen durften (Prosakkaden). Die Pbn mussten nun den Fokus so schnell wie möglich auf die dem Reiz kontralateral liegende Seite lenken (Antisakkaden). Bei den abstinenten Rauchern zeigten sich gegenüber den gesättigten Rauchern deutlich mehr impulsive Augenbewegungen auf den nicht zu verfolgenden Stimulus, wobei jedoch die Nichtraucher nur tendenziell besser und die gesättigten Raucher am Besten abschnitten. Das zeigt, dass sich eine defizitäre okulomotorische Verhaltenshemmung nicht nach der Sättigung mit Nikotin zeigt. Da sich Raucher in ihrem Konsumverhalten unterscheiden und in dieser Studie ein *Between-Subjects-Design* gewählt wurde, wäre es möglich, dass die Unterschiede zum Teil auf den Zustand aber zum Teil auch auf differentielle Effekte zurückgehen. In einer Replikationsstudie konnte der Befund jedoch bestätigt werden (Powell et al., 2004).

S. Mitchell (1999) verglich Raucher und Nichtraucher in verschiedenen Verhaltenshemmungsaufgaben und Fragebogenmaßen. In der ersten Aufgabe war eine Entscheidung zwischen unmittelbaren, geringeren und verzögerten, größeren Belohnungen, in der zweiten zwischen sicheren, geringeren und unsicheren, größeren Belohnungen und in der dritten zwischen geringeren, leicht verdienten und größeren, mit Anstrengung erhältlichen Belohnungen gefragt. Die Raucher entschieden sich eher für kleinere, aber unmittelbare Belohnungen und zeigten eine höhere Ausprägung an Impulsivität in den Selbstbeurteilungsmaßen. In den übrigen Maßen fanden sich keine Unterschiede, allerdings ging aus dem Artikel keine Information über den Sättigungszustand der Raucher hervor. Prinzipiell bestätigt

aber auch diese Untersuchung die Annahme einer reduzierten Verhaltenshemmung bei Nikotinabhängigen. Baker, Johnson und Bickel (2003) fanden dieses Verhaltensmuster ebenfalls in ihrer Untersuchung zur Entscheidung einer jeweils geringeren, sofortigen oder größeren verspäteten Belohnung *versus* genau umgekehrt bei Bestrafung. Dabei reagierten aber sowohl Raucher als auch Nichtraucher auf belohnende Stimuli impulsiver als auf bestrafende.

In einer weiteren Untersuchung von Bickel und Madden (1999) sollten sich Raucher und Ex-Raucher in einem ähnlich angelegten Experiment zwischen einer unmittelbaren, geringeren und einer verzögerten, größeren Belohnung in Form von Zigaretten entscheiden; Nichtraucher wurden monetär belohnt. Die abstinenten, aktuellen Raucher entschieden sich deutlich häufiger für die einzelne, aber unmittelbar erhältliche Zigarette, gegenüber mehreren zu einem späteren Zeitpunkt. Bei der Bedingung mit der monetären Belohnung war dieser Effekt deutlich geringer. Derartige Effekte ließen sich in den beiden anderen Gruppen nicht zeigen, so dass sich die Verhaltenshemmung vermutlich nach einer ausreichend langen Abstinenz normalisiert. Eine aktuellere, ähnlich angelegte Studie von Ohmura, Takahashi und Kitamura (2005) verglich habituelle und Nichtraucher hinsichtlich der Wahlen zwischen sofortiger und verzögerter Belohnung und Bestrafung sowie bezüglich der Entscheidung zwischen sicheren und wahrscheinlichen Gewinnen oder Verlusten. Das Ausmaß an ungünstigen Entscheidungen korrelierte mittelstark mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten und der tatsächlichen täglichen Nikotindosis. Leichte Raucher unterschieden sich nicht von den Nichtrauchern. Die Autoren führten das impulsivere Verhalten der chronischen, starken Raucher auf Neuroadaptionen im Belohnungssystem zurück.

Die Inkonsistenz der Befunde, die trotz allem auf eine beeinträchtigte Verhaltenshemmung abhängiger Raucher schließen lassen, begründet sich zu einem Großteil auf methodische Mängel, da sowohl die Definition als auch die Operationalisierung von Verhaltenshemmung und Rauchern in den Studien stark divergieren und in den verwendeten Paradigmen starke Überschneidungen mit der Operationalisierung von Entscheidungsverhalten auftreten.

3.5 Fazit

Wie im theoretischen Teil ausführlich dargestellt wurde, führt chronischer Nikotin- oder Tabakkonsum zu spezifischen, neurobiologischen Stoffwechseleränderungen im Belohnungssystem. Diese Veränderungen gehen mit einer anhaltenden Reduktion an DA-D2-Rezeptoren im Striatum und einer insgesamt reduzierten Freisetzung von DA in den belohnungsrelevanten Strukturen einher. Auf äußere Reize im Zusammenhang mit der Substanz (drogenassoziierte Cues) reagiert das Belohnungssystem in der Folge besonders stark, während die Reaktion auf andere, normalerweise belohnend wirkende, Stimuli sehr stark eingeschränkt ist.

Eine *initiale Nikotinzufuhr* bewirkt eine stark erhöhte dopaminerge Neurotransmission in der Hülle des Nucleus accumbens (NAc) und damit einen Anstieg des extrazellulären, intersynaptischen Dopamins im mesolimbischen System. Der erstmalige Konsum wird zunächst als angenehm und belohnend erlebt (Liking). Aber bereits der *wiederholte Nikotinkonsum* führt dazu, dass sich die DA-Stimulation und damit die positive Befindlichkeit reduziert. Außerdem kommt es neben einer dosisabhängigen Aktivierung der sNAc bei repetitiver Einnahme zu einer übersteigerten DA-Transmission im Kern des NAc, der mit der lokomotorischen Aktivität zusammenhängt. Der motivationale Zustand entwickelt sich zunehmend vom Mögen zum Wollen (Wanting). Der kontinuierliche, *chronische Konsum* wirkt, über eine Desensibilisierung der nAChR, hemmend auf die dopaminfreisetzenden Nervenzellen im mesolimbischen System. Die dopaminergen Veränderungen in den belohnungsrelevanten Strukturen gehen nun mit einer erhöhten Empfänglichkeit für Nikotin und assoziierte Cues sowie einer gleichzeitig reduzierten Ansprechbarkeit für andere Verstärker einher.

Eine *kurzfristige Abstinenz* lässt das neu gewonnene Gleichgewicht zusammenbrechen. Die DA-Transmission im NAc verringert sich um etwa 25 %. Es resultieren Entzugssymptome und quälender Drang nach der Substanz. T. Robinson und Berridge (1993) nehmen außerdem an, dass die dopaminergen Dysfunktionen in Phasen ohne Konsum mit einer reduzierten Begierde oder verringertem Interesse nach Belohnung verbunden sind (Belohnungsdefizit). Kommt es nun zu einem erneuten, *rückfälligen Konsum* verschwinden die Entzugssymptome umgehend und der Nikotinkonsum wird unmittelbar durch die Deaktivierung überflüssiger nAChR sowie durch die dopaminerge Stimulation freier nAChR im NAc und der VTA verstärkt.

Die Entzugssymptome und das quälende Verlangen lassen bei *anhaltender Abstinenz* langsam nach, können aber jederzeit durch minimale Dosen (z. B. Passivrauchen), substanzassoziierte Cues oder durch Stress wieder ausgelöst werden.

Kapitel 4

Depression und dysphorische Zustände

Im Gegensatz zur Nikotinabhängigkeit handelt es sich bei der Depression um eine seit langem anerkannte Erkrankung oder Störung des emotionalen Erlebens. Ging man vor einigen Jahrzehnten noch davon aus, dass es sich um eine durch den Mangel an Serotonin verursachte Krankheit handelt (Hautzinger & Meyer, 2002), so gilt heute als gesichert, dass mehrere Transmittersysteme, wie DA, Noradrenalin und Serotonin sowie deren Interaktionen, in die Pathophysiologie der Depression involviert sind (Healy & McMonagle, 1997). Seit einigen Jahren richtet sich das Interesse der Forschung stärker auch auf die Rolle des Dopamins beim emotionalen Verhalten und Erleben (Lemke, 2007). Eine der wichtigsten Funktionen des DA steht, wie im Kapitel 2.1.5 bereits ausführlich erläutert, im Zusammenhang mit Belohnung und der Verstärkung von Verhalten. Sind diese Funktionen anhaltend beeinträchtigt, resultieren Antriebsarmut, Anhedonie und Motivationsverlust, zentrale Symptome einer klinisch relevanten Depression (Reischies, 2007). Die Erforschung der Funktionen des Belohnungssystems stehen im Zentrum der vorliegenden Arbeit. Dabei interessiert der Zusammenhang belohnungsabhängiger Funktionen mit Depressionen beziehungsweise dysphorischer oder depressiver Stimmung, die in dieser Arbeit als Modell für Depressionen herangezogen wird. Das folgende Kapitel wird sich nach einer Definition und der Diagnostik entsprechend schwerpunktmäßig

mit den neurobiologischen und neuropsychologischen Zusammenhängen zwischen Depression, dysphorischer Stimmung, DA und dem Belohnungssystem und seiner Funktionen widmen.

4.1 Definitionen

4.1.1 Depression und Depressivität

Die Bezeichnung Depression oder Melancholie ist heute längst Bestandteil des täglichen Sprachgebrauchs. Dies verdeutlicht, dass eine Abgrenzung zwischen klinisch relevanter Depression oder Depressivität und nicht-pathologischer depressiver Verstimmung im Bereich des normalen, emotionalen Erlebens ohne die Festlegung bestimmender Kriterien nur schwer möglich ist. Der Übergang von normaler Verstimmtheit zur klinisch relevanten Depression ist fließend; es besteht unter Klinikern keine Einigkeit darüber, ab wann die Qualität oder Quantität des emotionalen Erlebens als pathologisch einzustufen ist (Marsella, Hirschfeld & Katz, 1987). Erst ein zeitliches Kriterium in der Dauer des Bestehens dieses Gefühls bringt Übereinstimmung (Hautzinger & Meyer, 2002). Gleichzeitig trägt die nahezu inflationäre Benutzung der Begriffe Depression oder Depressivität dazu bei, dass sich Betroffene noch immer gegen vielfältige Vorurteile zu behaupten haben, auch und gerade weil die Grenze zwischen normalen Reaktionen und pathologischem Zustand nach wie vor zu den ungelösten Problemen der Depressionsforschung zählt.

Neben der komplexesten Ebene der Klassifikation von Störung, das heißt Depression als Erkrankung (z. B. Major Depression), unterscheidet man Depressionen auf der symptomatologischen und syndromatologischen Ebene häufig von Depressivität (Hautzinger & Jong-Meyer, 1997). Von einem depressiven Syndrom spricht man, wenn ein bestimmter Merkmalskomplex zusammenhängend auftritt. Die Symptome oder Merkmale sind vielfältig und können sich physiologisch, motorisch, emotional, kognitiv und behavioral manifestieren. Angebracht ist es, auf der Symptomebene besser von Depressivität zu sprechen, denn während die Depression im eigentlichen Sinne die kategoriale (binäre) Klassifikation als Störung beinhaltet, meint Depressivität die dimensionale Ausprägung in der Quantität und Dauer des Auftretens einzelner Symptome, wie Niedergeschlagenheit oder Traurigkeit. Symptome der Niedergeschlagenheit und Traurigkeit können dabei in beeinträchtigender

Weise anhaltend auftreten, ohne dass die Kriterien für eine depressive Störung erfüllt sind. Sowohl einzelne, als auch das Zusammentreffen mehrerer Symptome kann von gar nicht vorhanden, über mild und mittelschwer bis sehr stark ausgeprägt sein und inkludiert natürlich am oberen Ende der jeweiligen Skala klinisch relevante Symptomausprägungen.

4.1.2 Dysphorische Stimmung

Emotionen lassen sich in Stimmungslagen, das heißt die länger anhaltenden, emotionalen Befindlichkeiten, und Affekte unterteilen, welche sich in wesentlich kürzer bestehenden und heftiger ausgeprägten Emotionen (zumeist gut von außen sichtbar) äußern. Stimmungen sind gegenüber Affekten nicht an bestimmte Reize gebunden (Zeelenberg, Nelissen, Breugelmans & Pieters, 2008). Affekte sind dafür, im Vergleich zu Stimmungslagen, die nur über einen längeren Zeitraum oder durch Befragen indirekt erschließbar sind, im Verhalten kurzfristig, situations- bzw. reizgebunden relativ eindeutig und direkt beobachtbar. Der Unterschied bezieht sich demzufolge hauptsächlich auf quantitative Aspekte (Dauer, Intensität). Aber auch qualitative Aspekte von Emotionen können sich bis zur klinisch relevanten Störung ausweiten. Das reicht beim Affekt von normaler Emotionsvielfalt bis zur qualitativen Störung emotionaler Empfindungen, wie einem inadäquaten, häufigen, abrupten Wechsel starker Emotionen. Man spricht dann auch von Affektlabilität (Reischies, 2007).

Zu den negativen Emotionen werden Angst, Aggressivität und Traurigkeit und, je nach theoretischem Konzept, auch noch Ärger und Ekel gerechnet. Als positive Emotionen finden sich in der Literatur häufig Glück/Freude, Zufriedenheit/Befriedigung, Erleichterung und Stolz (Reischies, 2007). Bei Depressionen und Depressivität treten länger anhaltende, erhöhte Ausprägungen an Traurigkeit, Niedergeschlagenheit und ängstlicher Bedrücktheit auf, wobei zumeist gleichzeitig ein Fehlen an positiven Empfindungen von Glück, Freude oder Stolz (Anhedonie) besteht. Während sich beim psychisch Gesunden Traurigkeit in Form eines kurzfristigen Affekts äußern kann und sich auch als vorübergehende traurige Stimmung relativ rasch innerhalb von Minuten bis Stunden wieder normalisiert, spricht man im Fall des Andauerns auch von Störungen der Stimmungslage oder einer dysphorischen Stimmungslage, die ihrerseits ein Symptom der klinisch relevanten

Depression konstituieren (Marsella et al., 1987). Einige Autoren subsumieren unter den Begriff dysphorisch auch eine ängstlich-gereizte, missmutige Stimmung (Reischies, 2007). In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff wie bei Marsella et al. (1987) ausschließlich für die traurige, niedergeschlagene, freudlose Stimmung verwendet.

Dysphorische Stimmung als Modell für Depression

Affekte werden in der Regel durch eine Situation oder einen Reiz ausgelöst und modulieren und beeinflussen unser aktuelles Handeln in adaptiver Weise. Stimmungen dagegen wirken längerfristig auf die kognitive Informationsverarbeitung. So führt eine dysphorische Stimmung, analog zu den Phänomenen der Depression, eher zum Abruf negativer, denn positiver Gedächtnisinhalte (Davidson, 2000), wohingegen sich eine positive, euphorische Stimmung günstig auf die kognitive Flexibilität auswirken kann (Isen, Daubman & Nowicki, 1987). In human-psychologischen Labors ist, als Modell für die Depression, mit Hilfe von Techniken der Stimmungsinduktion der Einfluss einer experimentell erzeugten, dysphorischen Stimmung auf das Erleben und Verhalten untersucht worden (R. Mitchell & Phillips, 2007) und kann als akzeptiertes Vorgehen angesehen werden.

Zudem ist die dysphorische Stimmung wahrscheinlich das einzige tatsächlich konsistente Symptom der Depression (Marsella et al., 1987). Klinisch-psychologisch beschreibt der Begriff Dysphorie eine unangenehme Stimmung, einen Zustand mit Gefühlen der Niedergeschlagenheit, Hilf- und Hoffnungslosigkeit, eindeutig abgrenzbar von Angstzuständen. Dieser Zustand oder dieses Symptom ist im DSM-IV (Saß et al., 1998) eines der beiden und im ICD-10 (Dilling et al., 1998) das Kardinalkriterium für die Diagnose einer Depression. Dies veranschaulicht bereits die Komplexität eines dysphorischen Zustands, der sich interindividuell ganz verschieden äußern kann und begründet das wissenschaftliche Studium als Modell für die Depression. Auch die Tatsache, dass die emotionale Störung der Dysphorie oder Traurigkeit, wiederkehrend oder andauernd über einen bestimmten Zeitraum, in großer Intensität und Häufigkeit, als Symptom der Depression vorhanden sein muss, um von Depression zu sprechen, unterstützt dieses Vorgehen in der Forschung (D. Clark, 1983; Baumann & Perrez, 1998).

4.2 Diagnostische Verfahren

4.2.1 Depression und Depressivität

Zur Diagnostik psychischer Erkrankungen haben sich derzeit zwei Klassifikationssysteme etabliert, das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen DSM-IV der *American Psychiatric Association* (Saß et al., 1998) und die Internationale Klassifikation psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation (Dilling et al., 1998). Beide Systeme sind mit dem Ziel einer hoch zuverlässigen, deskriptiven und auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basierenden Diagnostik konzipiert worden.

Nach dem DSM-IV (Saß et al., 1998) ist die *Major Depression* (MD) durch eine oder mehrere depressive Episoden gekennzeichnet, wobei eine Anzahl von Mindestkriterien (vereinfacht: mind. ein Kardinalkriterium: entweder depressive Verstimmung oder Anhedonie zzgl. mindestens vier weiterer Kriterien, wie Schlaf- oder Appetitstörungen etc.) für einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen vorliegen soll. Die Diagnosestellung nach DSM-IV und ICD-10 unterscheidet sich vor allem hinsichtlich der erforderlichen Mindestkriterien. Der Zeitraum, in dem diese Symptome vorgelegen haben müssen, ist bei beiden mit mindestens zwei Wochen angegeben. Das DSM-IV fordert ein Kardinalkriterium bezüglich der Stimmung sowie vier von sieben weiteren Symptomen. Die ICD-10-Diagnose ist an das Vorliegen zweier Kardinalzeichen und mindestens einem weiteren Symptom von sieben gebunden.

Dysphorische Stimmung

Die Traurigkeit oder Dysphorie ist zwar in allen psychometrischen Fragebogenverfahren, wie dem Beck-Depressions-Inventar (BDI; Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 2000), als Item enthalten, soll aber zumeist nach ihrer Auftretenshäufigkeit innerhalb eines bestimmten Zeitraumes eingeschätzt werden. Um den aktuellen Zustand zu beschreiben und zu erfassen, sind daher visuelle Analogskalen und Adjektivlisten, die das entsprechende Gefühl in seiner momentanen Intensität erfragen, besser geeignet (Marsella et al., 1987). Dabei lässt sich via Adjektivlisten die jeweilige Emotion, abgesehen vom instrumentellen und Ausdrucksverhalten, in fast allen ihren Facetten erfassen.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, experimentell im Labor eine bestimmte Stimmung zu erzeugen und diese mit einem affektiv möglichst neutralen Zustand zu vergleichen. So lässt sich die Ursache (jeweilige Induktionsmethode) über die Probanden hinweg vergleichbar halten und die Wirkung ist im Labor besser kontrollierbar. Zum anderen sind die Verhaltensveränderungen viel besser beobachtbar als bei natürlich auftretenden Stimmungsveränderungen (Yuen & Lee, 2003). D. Clark (1983) kommt in einem Vergleich zweier Induktionsmethoden depressiver Stimmung (Velten-Technik mit selbstbezogenen Aussage vs. Induktion über Musikstücke) zu dem Schluss, dass sich eine depressive Stimmung insbesondere mit der musikalischen Induktion experimentell herstellen lässt und dass ein solcher, experimentell manipulierter Zustand ein gutes Analogon zu natürlich auftretenden, milden depressiven Störungen darstellt. Auch Westermann, Spies, Stahl und Hesse (1998) kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass sich Filme, Musik, Geschichten und kombinierte Methoden als Induktionsmethode eignen.

4.3 Die Pathophysiologie der Depression und dysphorischer Zustände

4.3.1 Strukturelle und funktionelle neuropathologische Veränderungen bei der Depression

Neuropathologische Veränderungen bei MD-Patienten sind wiederholt berichtet worden. Es ist jedoch unklar, ob diese strukturellen Veränderungen zur Entwicklung der Erkrankung beitragen oder ob sie eine Folge der gestörten Neurotransmission und Stoffwechselfvorgänge während der Episoden oder eine Interaktion beider Möglichkeiten sind (Drevets, 2000b). Deshalb ist es auch sinnvoll, subklinische, dysphorische Zustände und mit ihnen einhergehende neuropathologische Veränderungen zu betrachten. Im Folgenden werden die Befunde im Hinblick auf emotions- bzw. belohnungsrelevante Strukturen des Gehirns und dabei vor allem funktionelle Veränderungen bei affektiven Störungen sowie nach Induktion einer traurigen Stimmung betrachtet und zusammenfassend in das Modell der negativen Emotionen von Mayberg und McGinnis (2000) integriert.

Anteriorer cingulärer Kortex (ACC)

In bildgebenden Studien konnten bei Patienten mit einer familiären MD Volumenreduktionen des *subgenualen anterioren cingulären Kortex* (SgACC) und bei depressiven Patienten generell wiederholt Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) und des Glukosemetabolismus in dieser Region nachgewiesen werden. Diese waren im rechten SgACC erhöht und im linken verringert. Die Auffälligkeiten lassen sich auch schon in einem frühen Stadium der Erkrankung zeigen und sind vermutlich stimmungsabhängig, denn im Rahmen einer Therapie sind Normalisierungen der Werte zu finden (Drevets, 2000b). Der SgACC weist ausgedehnte, reziproke Verbindungen zum orbitofrontalen Kortex, zur Amygdala, zum NAc und zum VTA auf. Dabei handelt es sich um Regionen, die entscheidend beim belohnungsabhängigen Lernen, Entscheidungsverhalten und der Interaktion von Emotionen und Kognitionen beteiligt sind. Das heißt, diese dopaminergen Verbindungen könnten für die Störungen bei der Evaluation belohnungs- und bestrafungsassoziierter externer und interner Reize mitverantwortlich sein (Drevets, 2000b). Bildgebende Provokationsstudien zur Induktion einer traurigen Stimmung kamen, insbesondere bei einer sorgfältigen, methodischen Umsetzung (Mayberg & McGinnis, 2000), ebenfalls zu dem Ergebnis, dass insbesondere der SgACC durch die Stimmungsinduktion besonders stark aktiviert wird; ein Befund, der sich bereits mehrfach replizieren ließ (z. B. George et al., 1995; George, Wassermann & Post, 1996; Mayberg et al., 1999; Liotti, Mayberg, McGinnis, Brannan & Jerabek, 2002 u. a.).

Präfrontaler Kortex (PFC)

Es ließen sich wiederholt Volumenreduktionen des PFC bei Patienten mit MD zeigen (Soares & Mann, 1997). Die Probleme bei der Vielzahl der Untersuchungen sind jedoch die fehlende Unterteilung von Subregionen und die unterschiedlich genaue Berücksichtigung psychopathologischer Variablen, so dass schwer allgemeingültige Aussagen getroffen werden können (Rogers, Bradshaw, Pantelis & Phillips, 1998). Die Annahme einer Beteiligung orbitaler und dorsolateraler Regionen des PFC an der Psychopathologie der MD fußt trotz allem auf relativ stabilen Befunden (Schneider, Habel & Bestmann, 2002). Die Ergebnisse sind hinsichtlich funktioneller

Auffälligkeiten noch einheitlicher. Man spricht hinsichtlich auffälliger neuronaler Aktivitäten bei der MD auch von einer Hypofrontalität (Rogers et al., 1998).

In Bezug auf den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC, Area 9) ließen sich eine verringerte Dichte und/oder Anzahl an Gliazellen und Neuronendichte und -größe sowie reduzierte Stoffwechselaktivitäten nachweisen (Harrison, 2002). Dieser Bereich zeigt bei Gesunden deutliche Aktivierungen, wenn verbale und visoräumliche Informationen im Arbeitsgedächtnis (AG) aufrecht erhalten werden müssen und geringere Aktivitäten bei der Verarbeitung emotionaler, belohnungsassoziierter Stimuli. Dieses reziproke Muster liefert einen Hinweis auf die Interaktion von Affekt und Kognition bei MD.

In *post mortem* Untersuchungen (Rajkowska, 2003) zeigten sich auch im Bereich des DAL/DMPFC (dorsaler anterolateraler und medialer PFC) eine verringerte Dichte und Größe von Neuronen und Gliazellen in supra- und intragranulären Schichten sowie Reduktionen des rCBF und Glukosemetabolismus bei Patienten mit MD. Diese Abnormalitäten stehen vermutlich in Beziehung zu den unangemessenen emotionalen Reaktionen Depressiver.

Bei depressiven Patienten sind im orbitofrontalen Kortexbereich (OFC, Area 10, 11, 47) Reduktionen der Dichte und Anzahl von Gliazellen und Neuronen (Harrison, 2002), sowie eine erhöhte funktionelle Aktivität des rCBF und Glukosematbolismus (Drevets, 2000b) gefunden worden. Humanexperimentelle Bildgebungsstudien zu belohnungsbezogenen Prozessen bei depressiven Pbn weisen auf eine reduzierte ventro-striatale Reaktion sowie eine erhöhte orbitofrontale Aktivierung auf positive Stimuli hin (Keedwell, Andrew, Williams, Brammer & Phillips, 2005). Auch Mitterschiffthaler et al. (2003) berichteten über erhöhte Aktivierungen im OFC und im dorsalen ACC sowie über eine Reduktion im medialen PFC nach der Darbietung positiver Bilder bei depressiven gegenüber nicht-depressiven Pbn. Die Hyperaktivität des OFC bei MD-Patienten wird dementsprechend mit der gestörten Regulation der emotionalen Expression, mit der Fehleinschätzung positiver, belohnender Stimuli, mit der reduzierten Erwartung positiver Ereignisse beziehungsweise dem Auftreten von Belohnungen und mit den perseverativen Mustern aversiver, strafassoziierter Gedanken und Emotionen in Verbindung gebracht (Drevets, 2000; Rolls, 2000; Schultz, 2000).

Zusammenfassung. Bei Patienten mit einer MD ließen sich erhöhte Aktivierungen in einem Bereich finden, der besonders bei der emotionalen Bewertung von Situationen und Informationen, der Einschätzung des Werts einer Belohnung und der Erwartung selbiger beteiligt ist (Rolls, 2000; Schultz, 2000). Außerdem traten verringerte Aktivitäten des DLPFC auf, welcher vor allem bei Aufmerksamkeits- und exekutiven Funktionen eine Rolle spielt (Cabeza & Nyberg, 2000). Entsprechende Defizite ließen sich in neuropsychologischen Studien nachweisen. In Provokationsstudien fand sich mit Hilfe der Bildgebung ein ähnliches Muster kortikaler Aktivierungen (Mayberg et al., 1999). Erhöhte Aktivierungen zeigten sich im ACC, im Inselkortex und im Kleinhirn, während reduzierte Aktivierungen im DLPFC, im posterioren Zingulum sowie im inferioren Partietallappen auftraten (Mayberg et al., 1999). Befunde aus bildgebenden Studien bei laborexperimentell induzierter, dysphorischer Stimmung deuten zudem darauf hin, dass ähnliche neuronale Mechanismen wie bei depressiven Patienten am Zustandekommen emotional verzerrter Kognitionen beteiligt sind (Mayberg & McGinnis, 2000).

4.3.2 Das Belohnungssystem und Depressionen

Bei depressiven Patienten ließen sich, neben den bereits genannten strukturellen und funktionellen Veränderungen, insbesondere Überaktivierungen des OFC, Vergrößerungen und Hyperaktivitäten der Amygdala mehrfach replizieren (Beyer, Ranga & Krishnan, 2002; Bremner et al., 2002). Diese Areale erwiesen sich in einer funktionellen Bildgebungsstudie mit depressiven Patienten als entscheidende Faktoren bei der depressionstypischen, dysfunktionalen Verarbeitung belohnender beziehungsweise emotional-bedeutsamer Stimuli (Elliott, Rubinsztein, Sahakian & Dolan, 2002). Depressive Patienten zeigten gegenüber gesunden Kontrollpersonen generell schwächere neuronale Reaktionen auf emotionale Stimuli in kortikalen und subkortikalen Regionen, inklusive des ventralen und subgenualen ACC sowie des medialen und ventralen PFC. Hier fand sich eine doppelte Dissoziation der Gestalt, dass die ACC-Areale der Patienten gedämpft auf positive Stimuli reagierten, während der rechte, laterale OFC mit der Darbietung depressiver Reize assoziiert war. Im DLPFC zeigte sich dagegen eine erhöhte Aktivierung infolge der emotionalen Stimuli bei den Patienten, was auf die vermutete gegenseitige Beeinflussung von Kognitionen und Emotionen hindeutet (Elliott et al., 2002).

Hinsichtlich der amygdalären Auffälligkeiten zeigten sich zum Teil asymmetrische Volumensteigerungen, die rechts geringer ausfielen als links (Drevets, 2003). Es konnte in einigen Untersuchungen ein positiver Zusammenhang zwischen Amygdalaaktivität und Ausmaß der depressiven Symptomatik gefunden werden (Drevets, 2003), so dass hier eine dimensionale Beziehung vermutet werden kann, die sich in geringerem Maße auch auf dysphorische Zustände bei Gesunden übertragen lassen sollte (Davidson, Pizzagalli, Nitschke & Putnam, 2002). Die dysfunktionale Projektion von der Amygdala zum Striatum scheint die Motivation, belohnungssuchendes und zielgerichtetes Verhalten bei depressiven Patienten negativ zu beeinflussen (Davidson et al., 2002).

Im Bereich der Basalganglien wurden Volumenreduktionen bei unipolar Depressiven für das Putamen (Husain et al., 1991), aber auch im Bereich des Striatums, insbesondere im ventromedialen Nucleus caudatus (Krishnan et al., 1992) sowie im NAc (Beyer et al., 2002) berichtet (vgl. Soares & Mann, 1997). Ebenso konnten in vorgenannten BG-Strukturen Reduktionen des rCBF und Glukosemetabolismus beobachtet werden (L. J. Baxter et al., 1985; Mayberg, Parikh, Morris & Robinson, 1991; Drevets et al., 1992). Die Befundlage ist zwar inkonsistent (Lafer, Renshaw & Sachs, 1997), man nimmt jedoch aufgrund des erhöhten Depressionsrisikos bei Patienten mit BG-Erkrankungen (Parkinson, Chorea Huntington) an, dass die BG eine entscheidende Rolle bei der Stimmungsregulation spielen (Beyer et al., 2002).

Bestätigung für diese Annahme findet sich in pharmakologischen Studien mit MD-Patienten (Tremblay et al., 2005). Den Patienten wurde Dextroamphetamin verabreicht, eine Substanz, die ähnlich dem Nikotin eine starke DA-Freisetzung im VTA und im NAc bewirkt, somit normalerweise eine starke Aktivierung des Belohnungssystems (OFC, Amygdala etc.) und damit sehr positive, euphorische Gefühle auslöst. Bei den depressiven Patienten zeigt sich dagegen eine hypersensitive Reaktion auf die belohnenden Effekte der Substanz gepaart mit einer reduzierten Aktivierung des VLPFC, des OFC, des Nucleus caudatus sowie des Putamens. Zudem ließ sich in einer weiteren Untersuchung ein negativer Zusammenhang des Ausmaßes depressiver Symptome mit der Stärke des belohnenden Effekts derselben Substanz zeigen (Tremblay et al., 2002). Je mehr und je stärker depressive Symptome vorhanden waren, umso geringer fiel also die Aktivierung des Belohnungssystems aus. Reduzierte Reaktionen des ventromedialen und präfrontalen Kortex ließen sich auch bezüglich positiven und negativen Feedbacks in einer Lernaufgabe mit MD-

Patienten demonstrieren (Elliott, Sahakian, Herrod, Robbins & Paykel, 1997; Elliott et al., 1998). Dies wird insbesondere mit Symptomen der Anhedonie, Interessens- und Antriebsarmut in Zusammenhang gebracht, die aus der beeinträchtigten Fähigkeit, Stimulus-Belohnungs-Assoziationen zu bilden, resultieren könnten (Chau et al., 2004). Gleichzeitig besteht jedoch eine hypersensitive Reaktion auf die Substanz, was wiederum die deutlich erhöhten Prävalenzraten an Nikotinabhängigkeit bei MD-Patienten erklären könnte (Markou et al., 1998). Demnach könnte es sein, dass depressive Patienten zunächst sensitiver auf das Nikotin reagieren, gleichzeitig fällt jedoch der belohnende Effekt viel geringer aus, wodurch wiederum eine schnellere Suchtentwicklung begünstigt würde.

Ein weiterer Beleg für die Bedeutung belohnungsrelevanter Strukturen bei der Depression stammt aus einer Studie, in der therapieresistente MD-Patienten mit Tiefer Hirnstimulation (THS) behandelt wurden. Den Patienten wurde bilateral jeweils eine Elektrode in den NAc eingesetzt. Die depressiven Symptome, insbesondere die Anhedonie, besserten sich jeweils bei allen drei Patienten, wenn der Stimulator angeschaltet wurde und verschlechterten sich, wenn er aus war. Außerdem waren signifikante Veränderungen in der Funktionalität anderer belohnungsrelevanter Strukturen beobachtbar (Schlaepfer et al., 2008). Mayberg (1997) fasst schließlich die neuroanatomischen Befunde hinsichtlich belohnungsrelevanter Strukturen bei der Depression wie folgt zusammen: Es findet sich eine erhöhte Erregung der ventralen limbischen Strukturen mit gleichzeitiger Reduktion der Aktivierung in den dorsalen limbischen Strukturen.

4.3.3 Dopamin, Belohnung und Depression

Aktuelle neurobiologische Erklärungsansätze der Depression gehen inzwischen davon aus, dass neben einem gestörten Serotonin- und Noradrenalinstoffwechsel ein zentrales dopaminerges Defizit für einen Teil der Symptome verantwortlich sein könnte. In der Abbildung 4.1 sind die Verhaltenseffekte der drei, an der Depressionsentstehung hauptsächlich beteiligten, Neurotransmitter und ihre Interaktionen nach Healy und McMonagle (1997) dargestellt. Inzwischen gibt es viele Studien, die die Bedeutung des dopaminergen Systems bei der Depression systematisch untersuchen. Wie die Grafik verdeutlicht, sollten die Veränderungen der Neurotransmitter nicht unabhängig voneinander betrachtet, sondern ihre Interaktionen

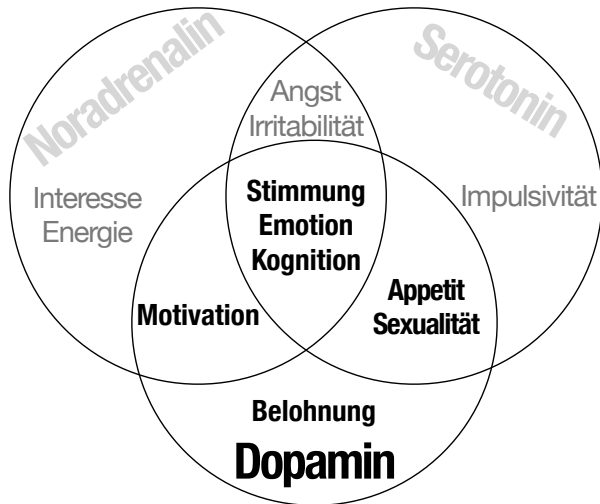


Abbildung 4.1: Zusammenhang zwischen Dopamin, Noradrenalin und Serotonin und psychischen Merkmalen mit Betonung des Dopamins (schwarz). (Abbildung modifiziert nach Healy & McMonagle, 1997).

berücksichtigt werden (vgl. auch Kap. 2.1.3–4).

So wurde eine kompensatorische *Up*-Regulation der D2-Rezeptoren aufgrund einer generell reduzierten dopaminergen Neurotransmission in den BG beobachtet. Infolge dessen könnte die ebenfalls gefundene *Up*-Regulation des DA-Transporters dem Versuch eines Ausgleichs des DA-Defizits zuzuschreiben sein (Laasonen-Balk et al., 1999). Depressive Patienten zeigten ebenso eine im Vergleich zu gesunden Probanden unilateral reduzierte Bindungsfähigkeit des DAT (Neumeister et al., 2001). Die Befunde zur DA-D2-Rezeptorbindung bei depressiven Patienten sind widersprüchlich, da Befunde sowohl eine Reduktion als auch Zunahme der D2-Rezeptorbindung nahelegen. Darüber hinaus sprachen Patienten mit einer niedrigen D2-Rezeptorbindung vor Therapiebeginn mit höherer Wahrscheinlichkeit auf die Behandlung mit 5-HT-Wiederaufnahmehemmern an. Patienten mit einer hohen D2-Ausgangsbindung zeigten dagegen zum großen Teil keine Besserung der Symptome (Klimke et al., 1999). Eine Studie von (Lemke, 2007) ergab allerdings einen

gegenteiligen Befund. Zudem lässt sich durch Medikamente, die den Dopaminsatz im ZNS reduzieren (z. B. Neuroleptika) eine Provokation depressiver Symptome herbeiführen (Koob, 2006).

In Tierstudien ließ sich zeigen, dass chronischer milder Stress (als ein Modell für Depression) mit einer Reduktion der DA-Freisetzung im Gehirn einhergeht und die resultierenden Symptome mit dopaminerg wirksamen Substanzen therapierbar sind (Lemke, 2007). Auch der stimmungsaufhellende Effekt von DA-Agonisten gibt einen Hinweis darauf, dass DA an der Entstehung der Depression beteiligt ist. Entsprechend konnte gezeigt werden, dass antidepressive Medikamente die DA-Wiederaufnahme in spezifischen Gehirnregionen, wie dem NAc und dem OFC, inhibieren. Überdies führt die Langzeitbehandlung mit Antidepressiva zu einer Potenzierung der D2-/D3-Rezeptorfunktion in mesolimbischen Regionen und zu einer Desensitisierung der präsynaptischen DA-Autorezeptoren im PFC, was sich wiederum positiv auf Belohnungsmechanismen auswirkt (Dailly, Chenu, Renard & Bourin, 2004).

Stress aktiviert potentiell die dopaminergen VTA-Neurone und stimuliert so die Freisetzung von Dopamin in den Effektor-Regionen, insbesondere im NAc. Vermehrter Stress und die erhöhte Ausschüttung von Stresshormonen sind typische Phänomene der Depression und entsprechend lässt sich mit Hilfe von Antidepressiva die DA-Aktivität in der VTA beeinflussen. Das heißt, dass Stress paradoxerweise ähnlich einer drogeninduzierten Aktivierung der VTA auf das dopaminerge System wirkt. Eine Erklärungsmöglichkeit könnte sein, dass es sich bei diesem Phänomen bei gesunden Pbn um einen positiven Bewältigungsmechanismus in Reaktion auf Stress handelt (Nestler & Carlezon, 2006). Dies steht möglicherweise in Zusammenhang mit der Beobachtung, dass kurzfristiger Stress euphorisierende Effekte haben kann. Eine chronische Stressexposition führt dagegen vermutlich zu langanhaltenden, pathologischen Adaptationen der dopaminergen VTA-NAc-Projektion (Everitt & Wolf, 2002) und trägt so zu den Verhaltensauffälligkeiten depressiver Patienten bei. Diese Verbindung ist aber auch entscheidend für die Vermittlung von Belohnungsprozessen und wird mitunter auch als »affective channel for positive reward« bezeichnet (Shizgal & Arvanitogiannis, 2003; Berridge, 2003, S. 33). Eine anderer Erklärungsmechanismus wäre eine durch Stress verursachte Aktivierung des NAc gleichzeitig über mehrere Afferenzen, die im chronischen Zustand neuroadaptive Sensitierungsprozesse bedingt (für einen ausführlichen Überblick vgl.

Nestler & Carlezon, 2006).

Die Folgen einer veränderten DA-Responsivität bei der Depression stehen, neben der pathologisch aktivierten VTA-NAc-Projektion, auch in engem Zusammenhang mit der funktionellen, phasischen DA-Ausschüttung im NAc sowie im PFC/OFC (Di Chiara et al., 1999). Di Chiara und Kollegen untersuchten Ratten nach Exposition von chronischem Stress und fanden bei der ersten Gabe eines aversiven Stimulus verringerte Aktivierungen im NAc und erhöhte im PFC. Bei der ersten Futtergabe (Belohnung) zeigten sich erhöhte Aktivitäten in beiden Arealen. Nach der jeweils zweiten Stimuluspräsentation blieb die Aktivierung im PFC erhöht, während sie im sNAc abnahm. Beim wiederholten Auftreten des Stimulus kommt es allmählich zur Habituation der DA-Wirkung in der Hülle des NAc, während die Kernregion zunehmend aktiviert wird. Die reziproken Veränderungen der DA-Responsivität auf Belohnung und Bestrafung in der Hülle des NAc resultierten nach Ansicht der Autoren in einer Dämpfung des appetitiven und einer Stimulation des aversiven Lernens. Die Veränderungen fanden sich nicht im PFC, weshalb die Autoren annehmen, dass es sich nicht um eine fehlerhafte Bewertung primärer Verstärker handelt, sondern vielmehr um eine Beeinträchtigung der Antizipation von Belohnung und Bestrafung auf sekundäre, bekannte appetitive und aversive Verstärker. Aus der reduzierten Anreizmotivation könnten bei der Depression die typischen Symptome der Anhedonie resultieren, die sich in Form eines Mangels an Interesse, Gefühlen von Schuld und Wertlosigkeit sowie eines Verlusts des Selbstwerts äußern. Mit diesen Befunden ließe sich somit eine neurobiologische Basis der kognitiven Theorie von Beck (1974) konstituieren. Davey, Yucel und Allen (2008) postulieren zudem, dass die dopaminergen Veränderungen bei der Depression möglicherweise nicht die Folge sondern eine potentielle Ursache oder eine Prädisposition für die Entwicklung einer Depression konstituieren könnten.

Zusammenfassung Die im Zusammenhang mit Depressionen gefunden Veränderungen des DA-Systems sind in Anlehnung an (Harro & Oreland, 2001) und die oben genannten Befunde abschließend in der Tabelle 4.1 zusammengefasst. Es lassen sich folgende beteiligte Prozesse festhalten: Eine verringerte postsynaptische DA-Freisetzung, eine reduzierte Dichte der DAT und kompensatorische Veränderungen an den DA-Rezeptoren (insbesondere in den belohnungsrelevanten Strukturen) so-

wie eine veränderte dopaminerge Signaltransduktion nach amphetamininduzierter DA-Freisetzung. Typische depressive Symptome wie Anhedonie, Antriebsarmut und Motivationsverlust stehen damit im Zusammenhang (Dunlop et al., 2007). Experimentelle Bildgebungsstudien untersuchten diese Prozesse bisher hauptsächlich im Zusammenhang mit der Exposition positiver, belohnungsassoziierter oder negativer Stimuli und fanden überwiegend erhöhte Aktivierungen in den dopaminergen, mesolimbischen und verringerte in den mesokortikalen Arealen. Diese Dissoziation ließ sich auch im Tierexperiment zeigen (Di Chiara et al., 1999).

4.3.4 Neuronale Substrate dysphorischer Stimmung

Inwieweit ist nun eine experimentell induzierte dysphorische Stimmung mit der klinisch relevanten Depression vergleichbar? Dieser Frage sind in jüngerer Zeit eine Fülle von Studien nachgegangen. So demonstrierten Drevets, Ongur und Price (1998) den Einfluss der Stimmung auf die neuronale Aktivität des Gehirns in einer PET-Studie. Bei depressiven Patienten, aber auch in Folge experimenteller Induktion einer negativen Stimmung zeigte sich eine reduzierte Durchblutung vor allem in kognitionsrelevanten, kortikalen Arealen (DLPFC, ACC). Dabei variierten die Aktivierungsorte je nach betrachteter Stimmung, beziehungsweise kamen zusätzliche Gehirngebiete dazu, wie der inferiore PFC, das Zingulum, die Amygdala und die Insula (Teasdale et al., 1999). Des Weiteren weist der ventrale PFC bei depressiven Störungen und auch bei normalen Stimmungsschwankungen Dysfunktionen auf (Naranjo et al., 2001). Der PFC ist dabei sowohl in positive als auch in negative Stimmungszustände involviert (L. Phillips, Bull, Adams & Fraser, 2002). Mayberg et al. (1999) führten je eine PET-Untersuchung mit depressiven Patienten und dysphorischen Pbn durch, wobei letztere mit autobiografischen Gedächtnisinhalten in eine dysphorische Stimmung versetzt wurden. Die depressiven Patienten erhielten jeweils eine Behandlung mit Fluoxetinen oder Placebos (Doppelblind-Studie). Während transienter und chronischer, dysphorischer Stimmung wurden unabhängig reziproke Veränderungen in nahezu identischen limbisch-paralimbischen und neokortikalen Regionen beobachtet. Genauer zeigten sich in der Induktionsgruppe ein erhöhter limbisch-paralimbischer Blutfluss (sgACC, anteriore Insula) sowie reduzierte Aktivierungen im DLPFC und im inferioren parietalen Kortex. Bei den depressiven Patienten fand sich ein Aktivierungsmuster derselben

Regionen genau umgekehrt. Die Autoren schlussfolgern, dass während natürlicher Stimmungsschwankungen und klinischen Depressionen ein vergleichbares neuronales Netzwerk rekrutiert wird, in welchem übereinstimmend neuronale Dysfunktionen in ventral-limbischen und paralimbischen (SgACC, OFC, anteriore Insula, Kleinhirn) sowie in neokortikalen (PFC, Parietallappen, PCC) Regionen auftreten. Diese Regionen scheinen also kritische Strukturen für die Modulation negativer, emotionaler Zustände zu sein und zwar sowohl bei gesunden als auch bei depressiven Personen. Das war für Mayberg und Kollegen Anlass zur Entwicklung eines allgemeineren Modells negativer Emotionen (vgl. Abb. 4.3.4; Mayberg et al., 1999; Mayberg & McGinnis, 2000), und das belegt, dass auch die Induktion dysphorischer Zustände geeignete Modelle zur Erforschung von Depressionen darstellen.

In einer EEG-Studie von Wheeler, Davidson und Tomarken (1993) war überdies ein valenzspezifischer Lateralitätseffekt sichtbar. Eine positive, experimentell induzierte Stimmung war mit einer zunehmenden Aktivität im linken und eine negative mit einer zunehmenden Aktivität im rechten DLPFC assoziiert. Dies konnte auch *via* Bildgebung gezeigt werden: Depressive Stimmungszustände gingen mit einer verringerten Aktivität im linken und einer erhöhten Aktivität im rechten Frontallappen einher; fröhliche Stimmungen waren dagegen mit einem erhöhten Dopaminumsatz und einer erhöhten linksseitigen Frontallappenaktivität assoziiert (Davidson, 2002). Die Ergebnisse weiterer Studien sind allerdings inkonsistent, was zum einen an unterschiedlichen emotionalen Qualitäten, zum anderen aber auch am verwendeten Stimulusmaterial (Bilder, Geschichten, Erinnerungen, Gesichter, Filme etc.) liegen könnten. Eine Metaanalyse von Phan et al. (2002) konnte entsprechend keine Region extrahieren, die bei allen Stimmungen (positiv, negativ, glücklich, Angst, Ärger, Trauer, Ekel), kognitiven Anforderungen (ja/nein) und/oder Induktionsmethoden (visuell, auditiv, imaginativ) aktiviert waren. Sie kamen jedoch zu dem Schluss, dass der mediale PFC generell eine wichtige Rolle bei Induktion von Emotionen und deren Verarbeitung spielt. In einer weiteren Metaanalyse wurde zumindest eine teilweise Bestätigung der asymmetrischen Unterscheidung für positive und negative Stimmung/Emotionen gefunden (Murphy, Nimmo-Smith & Lawrence, 2003). Die Autoren schlagen eine Rekrutierung ähnlicher Regionen vor mit einer stärker linksseitig betonten Aktivierung für Annäherungs-Emotionen und einer beidseitigen für Trauer. Je nach Verwendung des Induktionsmaterials finden sich

jedoch unterschiedliche Ergebnisse:

Lebensereignisse. In einer Studie von Gemar, Kapur, Segal, Brown und Houle (1996) sollten sich die Pbn via Erinnerung trauriger Lebensereignisse selbst in eine depressive Stimmung versetzen. Hier zeigte sich, dass eine traurige Stimmung mit reduzierten Aktivierungen im linken temporalen sowie medialen und dorsolateralen PFC einherging. Svoboda, McKinnon und Levine (2006) fassen in ihrer Metaanalyse zu autobiografischen Erinnerungen zusammen, dass derartige selbstreferentielle Prozesse insbesondere den medialen PFC rekrutieren. Für den Gedächtnisabruf werde der Hippokampus und der mediale Temporallappen benötigt und bei affektiver Beteiligung sollten entsprechend zusätzliche emotionsspezifische Regionen hinzukommen.

Bilder. Angenehme und unangenehme Bilder führten im Vergleich zu neutralen in einer PET-Studie (Lane et al., 1997) zu teilweise unterschiedlichen Durchblutungsmustern. Vergleichbar waren beide emotionalen Qualitäten hinsichtlich ihrer Aktivierungen im medialen PFC (BA 9), im Thalamus/Hypothalamus und den Mittelhirnkernen. Unangenehme Bilder bewirkten gegenüber neutralen und angenehmen Aktivierungen in der Amygdala, im Hippokampus und Parahippokampus, im okzipito-temporalen Kortex und im Zerebellum. Angenehme Bilder zeigten zusätzlich gegenüber den neutralen Bildern eine erhöhte Durchblutung im Nucleus caudatus. In einer Untersuchung von Pardo et al. (1993) sollten sich die Pbn ebenfalls über bildliche Imagination in eine traurige Stimmung versetzen, die in den PET-Befunden zu einer verstärkten Durchblutung in inferioren und orbitofrontalen Kortexarealen führte. Diese Regionen waren bei männlichen Probanden ausschließlich linksseitig und bei weiblichen Pbn bilateral aktiviert. Paradiso et al. (1999) führten ebenfalls eine PET-Studie neutralen, angenehmen und unangenehmen Bildern durch und fanden eine erhöhte Durchblutung im medialen und DLPFC, im OFC bei angenehmen vs. unangenehmen und im Zingulum, Precuneus und den visuellen Kortizes bei angenehmen gegenüber neutralen Bildern. Unangenehme Stimuli führten im Vergleich zu angenehmen zu einer stärkeren Aktivierung der Amygdala, des visuellen Kortex und des Zerebellums. Gegenüber neutralen Bildern zeigte sich außerdem eine stärkere Aktivierung im NAc, im Precuneus und im visuellen Kortex. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass unangenehme Stimuli eher die Aktivierung subkortiko-limbischer Areale anregen und angenehme Bilder eher die kortiko-limbischen Regionen stimulieren.

Gesichtsausdrücke. Bei der Präsentation trauriger Gesichtsausdrücke waren die Aktivitäten im linken superioren temporalen und ventrolateralen PFC sowie im ACC verstärkt, während fröhliche Gesichter zusätzlich stärkere Aktivierungen im DLPFC, im Zingulum, im inferioren temporalen Kortex und im Kleinhirn produzierten (Habel, Klein, Kellermann, Shah & Schneider, 2005). George et al. (1995) verwendeten in ihrer PET-Studie Imagination und Gesichtsausdrücke und fanden bei einer fröhlichen Stimmung rechtsseitig präfrontal und bilateral temporoparietal reduzierte Aktivierungen. Während der traurigen Stimmung waren in beiden Hemisphären limbische und paralimbische Strukturen (ACC, mesialer und medialer PFC, Nucleus caudatus, Putamen, Hirnstamm, Thalamus) abweichend aktiviert.

Filmmaterial. Bei einer Stimmungsinduktion mit Filmmaterial von Aalto et al. (2002) wurde die Stimmung nach einem fröhlichen und traurigen Film mittels PET verglichen. In der traurigen Gruppe war die Durchblutung im Temporallappen (BA 20–22, 38–39), im präzentralen (BA 4,6) und superioren frontalen (BA 6) Gyrus erhöht und im OFC (BA 11), im lingualen Gyrus (BA 18) und im Precuneus (BA 7) erniedrigt. In der fröhlichen Bedingung waren der ACC (BA 24,32) und der linke mittlere frontale Gyrus (BA 8) weniger aktiviert. Im Vergleich zur traurigen Bedingung war die Aktivierung im mittleren temporalen Gyrus beidseitig erhöht. Übereinstimmende Aktivierungen zeigten sich zudem im OFC, PCC, Okzipitallappen, in der fusiformen Area, in einigen temporalen Arealen sowie im Kleinhirn. In einer weiteren Studie (Beauregard et al., 1998), zeigte sich, dass ein trauriger Film sowohl bei depressiven Patienten als auch bei gesunden Pbn zu einer Aktivierung des inferioren PFC, des mittleren Temporallappens, des Nucleus caudatus und des Kleinhirns führte. Bei den depressiven Pbn war überdies der linke mediale PFC sowie der rechte ACC noch stärker aktiviert. In einigen Studien wurde zuerst ein Ruhe-EEG abgeleitet und anschließend die emotionale Reaktivität der Pbn auf verschiedene Stimuli erfasst. So untersuchten Wheeler et al. (1993) Versuchspersonen, die eine stabile frontale Asymmetrie aufwiesen. Sie fanden einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen der frontalen Asymmetrie und der Reaktivität auf emotionale Filme. Pbn mit einer größeren linksfrontalen Aktivierung bewerteten positive Filme besser als Pbn mit einer größeren rechtsfrontalen Aktivierung, während Pbn mit rechtsfrontaler Asymmetrie die negativen Filme schlechter bewerteten. In einer weiteren Untersuchung zur emotionalen Reaktivität wird berichtet, dass weibliche

Pbn mit rechtsfrontaler kortikaler Aktivierung eine erhöhte negative Reaktivität auf Filme zeigten (Tomarken, Davidson & Henriques, 1990). Gotlib und Kollegen (1998) dagegen fanden keinen Zusammenhang von kortikaler Aktivierung und der affektiven Reaktivität auf Musik, wie auch Hagemann, Naumann, Becker, Maier und Bartussek (1998) keine Beziehung zwischen einer Asymmetrie in der kortikalen Aktiviertheit und der affektiven Reaktivität auf Bilder finden konnten (Gotlib et al., 2005).

Gewinne und Verluste. Erhalten Pbn in einer *Gambling Task* Gewinne und Verluste, sind vor allem der mediale PFC und der ACC in die Verarbeitung involviert (Gehring & Willoughby, 2002). Dies zeigte sich insbesondere dann, wenn eine Wahlentscheidung im Hinblick auf größere Erträge oder Verluste zu treffen war. In einer weiteren Studie wurden die Gewinne und Verluste lediglich mit verbalen Stimuli als visuelles Feedback verwendet (Zalla et al., 2000). In beiden Bedingungen ergab sich eine Aktivierung der Amygdala, die je nach Valenz hemisphärisch divergierte. In der Gewinnbedingung waren Aktivierungen im linken inferioren frontalen Gyrus (BA 44), im linken Hippokampus und im rechten OFC (BA 47) zu beobachten. In der Verlustbedingung zeigten sich dagegen Aktivierungen jeweils im rechten Pallidum und im Putamen. Hier scheint ebenso die Bedeutung verschiedener Neurotransmitter eine Rolle zu spielen. Während die Vorhersage und Erwartung von Belohnungen insbesondere mit phasischen dopaminergen Signalen im Zusammenhang stehen, führt eine akute 5-HT-Depletion offenbar ausschließlich zu einem Vorhersagefehler hinsichtlich bestrafender Reize und ihres Auftretens (Cools, Sheridan, Jacobs & D'Esposito, 2007).

Zusammenfassung Entsprechend der obigen Ausführungen lässt sich festhalten, dass derzeit keine allgemein gültigen Aussagen zu den neuronalen Korrelaten der Stimmung getroffen werden können. Eine grundlegende Beteiligung bei der Verarbeitung fröhlicher und trauriger Stimmungen und Reize wird dem medialen PFC zugeschrieben, jedoch lassen sich emotionsspezifische Regionen derzeit nicht konsistent festlegen. Trotz allem lassen sich Parallelen involvierter Hirnareale bei der Depression, als andauerndem pathologischen Stimmungszustand, und der negativen (dysphorischen) Stimmung ziehen. Das Modell der negativen Emotionen (Mayberg & McGinnis, 2000) integriert Befunde aus neuroanatomischen, elektro-

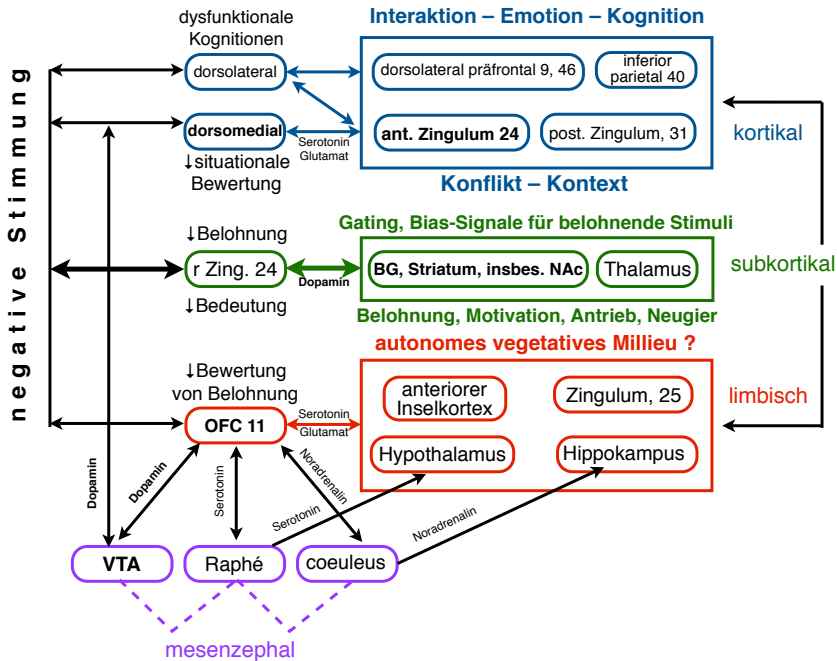


Abbildung 4.2: Modell der negativen Emotionen (Abb. modifiziert nach Mayberg & McGinnis, 2000). *Anmerkungen:* Die verschiedenen Ebenen des Modells sind unterschiedlich farbig dargestellt: kortikal - blau, subkortikal - grün, limbisch - rot. Außerdem wurden die mesenzephalen Kerngruppen (ventrales Tegmentum, dorsale Raphekerne, Locus coeruleus) in violett hinzugefügt. Die besonders auf die Stimmung wirkenden Areale des orbitofrontalen, dorsolateralen und dorsomedialen präfrontalen Kortex sowie des rostralen Zingulums sind aufgrund ihrer Bedeutung räumlich getrennt abgebildet. Zahlen entsprechen Brodman-Arealen; *ant Zing* anteriorer zingulärer Kortex; *BG* Basalganglien; *dorsolateral* dorsolateraler präfrontaler Kortex; *dorsomedial* dorsomedialer präfrontaler Kortex; *frontal* frontaler Kortex; *m OFC* medialer orbitofrontaler Kortex; *NAc* Nucleus accumbens; *parietal* parietaler Kortex; *post Cing 31–23* posteriorer zingulärer Kortex; *r Zing* rostraler zingulärer Kortex; *VTA* ventrales tegmentales Areal.

physiologischen und neurochemischen Studien an klinisch depressiven Patienten und dysphorischen Zuständen bei Gesunden. Im Modell sind die für die Entstehung negativer Emotionen wichtigsten anatomischen Regionen und Verbindungen und einige wahrscheinlich damit in Verbindung stehende Funktionen bzw. Symptome

dargestellt. Das obere dorsale Kompartiment beinhaltet neokortikale, präfrontale und superiore limbische Elemente, über die die kognitiven Aspekte einer negativen Stimmung (dysfunktionale Kognitionen, Defizite in Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen) vermittelt werden. Im ventralen Kompartiment sind vor allem limbische und paralimbische Regionen enthalten, die vegetative Symptome einer dysphorischen Stimmung konstituieren. Am interessantesten für die vorliegende Arbeit ist jedoch das mittlere, subkortikale Kompartiment, welches im Zusammenhang mit motivationalen Faktoren, belohnungsrelevanter Informationsverarbeitung und Aspekten des Antriebs steht, und das hauptsächlich Strukturen der Basalganglien und des Thalamus umfasst. Dysfunktionen in diesem Bereich, können zu einer verminderten Aktivierung im rostralen Zingulum führen, weshalb möglicherweise die Bedeutungszuweisung im Hinblick auf eine Belohnung oder insgesamt einer positiven Situation (belohnungsabhängiges Lernen im weiteren Sinne) leidet. Über eine verminderte dopaminerge Aktivität kann nun auch die Bewertung von belohnenden Stimuluskontexten und der Rückgriff auf frühere Belohnungsrepräsentationen im OFC beeinträchtigt werden. Das mittlere Kompartiment gewährleistet auch Interaktionen zu und zwischen dem dorsalen und dem ventralen Teil. Dadurch scheint eine wechselseitige Beeinflussung von vegetativen und somatischen Symptomen und solchen der Stimmung und Kognition plausibel. Das heißt, Symptome einer negativen Stimmung und körperliches Unwohlsein (unteres Kompartiment) können Prozesse der Aufmerksamkeitsausrichtung, des Entscheidungsverhaltens (beide oberes Kompartiment) und Belohnungsprozesse (mittleres Kompartiment) beeinflussen und umgekehrt. Diese Ergebnisse und Überlegungen rechtfertigen das Vorgehen, eine experimentell induzierte dysphorische Stimmung als Modell für die Depression zu untersuchen.

4.4 Neuropsychologie der Depression und dysphorischer Zustände

Hinsichtlich neuropsychologischer Befunde zeigte sich, dass depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen Auffälligkeiten in Testverfahren aufweisen, welche auf die Beteiligung bilateral frontaler sowie rechtsparietaler Areale schließen lassen. Einige Autoren sprechen sich dabei für eine stärker linkshemisphä-

rische Beteiligung mit einer besonderen Bedeutung des DLPFC aus (Schneider et al., 2002). In einer umfassenden Metaanalyse von Zakzanis, Leach und Kaplan (1998) stellte sich heraus, dass bei unipolar affektive Patienten im Bereich des episodischen und deklarativen expliziten Gedächtnisses, der Wortflüssigkeit sowie in Tests zur Aufmerksamkeit Defizite zu beobachten waren. Die Gedächtnisdefizite ließen sich dabei am konsistentesten in Aufgaben zum verbalen und non-verbalen Lernen sowie in Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisaufgaben finden (Veiel, 1997; Zakzanis et al., 1998). Nach Austin, Mitchell und Goodwin (2001) gibt es für Beeinträchtigungen in *Priming*-Aufgaben, die das implizite Gedächtnis messen sollen, bislang keine eindeutigen Befunde. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass kognitive Defizite bei Depressiven hauptsächlich im Bereich mnemonischer und exekutiver Fähigkeiten zu finden sind, die Ergebnisse jedoch von Variablen des Alters, der Motivation und insbesondere spezifischen Krankheitsvariablen abhängig sind. Die Befunde hinsichtlich der Leistungen depressiver Patienten in Aufgaben zur Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen sind allerdings nicht einheitlich (Gauggel & Rathgeber, 2002). Diese Inkonsistenz verschiedener Befunde hat nicht zuletzt mit der unterschiedlichen Berücksichtigung krankheitsspezifischer und individueller demographischer Variablen zu tun (Beblo & Herrmann, 2000).

4.4.1 Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen

Bezüglich der Leistungen depressiver Patienten in exekutiven Funktionen herrscht jedoch insoweit Konsens, dass von einem bestehenden Defizit ausgegangen wird. In Aufgaben, wie dem *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), bei dem es um Konzeptbildung und Konzeptwechsel geht, berichteten Zakzanis et al. (1998) in ihrer Metaanalyse mittelgroße Unterschiede. In den theoretisch verwandten Aufgaben zur Wortflüssigkeit, wie dem *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT), waren die Unterschiede etwas größer als im WCST. Diese Aufgaben zum kognitiven Antrieb erfassen den geordneten, flüssigen Abruf von Items aus dem semantischen Gedächtnis, wobei zwischen den Bedingungen hin und her zu wechseln ist (Uekermann & Daum, 2000). Bei Veiel (1997) lagen Effektstärken im COWAT in vergleichbarer Höhe. Einbußen depressiver Patienten in exekutiven Funktionen konnten in 14 von 15 Studien gefunden werden, die Aufgaben wie den WCST, den Turm von London oder den COWAT verwendeten (Ottowitz, Dougherty & Savage, 2002). Ravnkilde

et al. (2002) fanden ebenfalls deutliche Beeinträchtigungen im COWAT, im Stroop-Test und im *Shifting* (TMT-B) und interpretieren dies als ein medial präfrontales und zinguläres Muster frontaler Funktionsbeeinträchtigungen.

Um Aussagen darüber treffen zu können, wodurch genau neurokognitive Funktionen bei depressiven Patienten negativ beeinflusst werden, ist es zum einen notwendig, die neurowissenschaftlichen Befunde zu einzelnen psychopathologischen Symptomen denen der neuropsychologischen Funktionsbereiche gegenüberzustellen, zum anderen könnten korrelative Analysen zwischen dem Ausmaß einzelner psychopathologischer Symptome und den Leistungen in neuropsychologischen Tests gewinnbringend sein. Entsprechend konnte in einer Studie von Yee und Miller (1994) gezeigt werden, dass sich bereits das Vorliegen einer Anhedonie ungünstig im Sinne einer reduzierten Aufmerksamkeitskapazität und einer beeinträchtigten Aufmerksamkeitszuweisung auf kognitive Informationsverarbeitungsprozesse auswirken kann. Eine weitere Studie von Rokke, Arnell, Koch und Andrews (2002) zu den Auswirkungen dysphorischer Stimmung kam zu folgendem Schluss: Moderate bis schwere Ausprägungen dysphorischer Stimmung führen im Vergleich zu nicht-dysphorischen Studenten zu Einschränkungen im Enkodieren von Informationen unter *Dual task*-Bedingungen. Die Fähigkeit zur Detektion eines Zielreizes aus einem Informationsstrom in einem *Attentional blink*-Paradigma war dagegen unbeeinträchtigt.

Verschiedene Untersuchungen konnten zudem zeigen, dass die experimentelle Induktion negativer oder positiver Stimmungszustände ebenfalls Auswirkungen auf eine Vielzahl kognitiver Prozesse nach sich zieht, beispielsweise auf die Aufmerksamkeit (Elliott et al., 2000), das Gedächtnis (Direnfeld & Roberts, 2006), exekutive Funktionen (Isen et al., 1987) und das Entscheidungsverhalten (Isen, Nygren & Ashby, 1988) unter sicheren (Isen, Shalcker, Clark & Karp, 1978) sowie unter unsicheren, risikoreichen (L. Clark, Iversen & Goodwin, 2001b) Bedingungen. Die Befunde hinsichtlich der Exekutivfunktionen sprechen nicht eindeutig für oder gegen einen Effekt positiver oder negativer Stimmung (L. Phillips et al., 2002). Eine positive Stimmung kann sowohl zu Verbesserungen (Isen et al., 1987) als auch zu Verschlechterungen (Gedächtnis und Planen; Oaksford, Morris, Grainger & Williams, 1996; Arbeitsgedächtnis und Interferenzneigung; L. Phillips et al., 2002; Aufgabenwechselkosten; Dreisbach & Goschke, 2004) der kognitiven Leistungsfähigkeit führen. In der Regel steigern sich positiv gestimmte Pbn allerdings in

ihrer Flexibilität (L. Phillips et al., 2002), ihren kreativen Fähigkeiten (F. Ashby, Isen & Turken, 1999) und der Aufmerksamkeitsausrichtung auf neuartige Stimuli (Dreisbach & Goschke, 2004). Negative Stimmungen gingen in den bereits zitierten Studien in der Regel nicht mit einer Veränderung in der jeweiligen kognitiven Fähigkeit einher; ausgenommen ältere Probanden, deren Problemlösefähigkeit sich im Vergleich zu neutraler Stimmung und im Vergleich zu jüngeren Pbn signifikant reduzierte (L. Phillips et al., 2002).

Zur Erklärung der Effekte positiver und negativer Stimmungen auf die exekutiven und Aufmerksamkeitsprozesse werden von Mitchell und Phillips (2007) drei mögliche Erklärungsansätze diskutiert. 1.) Positive und negative Stimmungen beanspruchen kognitive Verarbeitungskapazität und damit Ressourcen, die für die Aufrechterhaltung komplexer Exekutivfunktionen benötigt werden. Die berichteten Ergebnisse stützen diese Erklärung allerdings nicht, da in den meisten Fällen ausschließlich die positive Stimmung mit kognitiven Funktionseinschränkungen einherging. 2.) Positive Stimmung signalisiert die Abwesenheit von Bedrohung und bedingt somit die Präferenz für heuristische Verarbeitungsstile. Da jedoch exekutive Funktionen ein hohes Maß an Aufmerksamkeitsressourcen benötigen, fallen entsprechende Leistungen in einer positiven Stimmung geringer aus. Negative Stimmungszustände signalisieren dagegen das Vorhandensein eines Problems und sollten dementsprechend analytische Verarbeitungsprozesse anregen. Eine negative Stimmung würde demzufolge daher eher zu verbesserten Leistungen im Problemlösen führen (Park & Banaji, 2000). 3.) Positive Stimmung begünstigt den Abruf positiver Erinnerungen und Gedanken, welche ein effizientes und vorsichtiges Problemlösen in Gang setzen und somit auch zu besseren Leistungen in den Exekutivfunktionen führen sollten (Isen, Rosenzweig & Young, 1991). Darüber hinaus sollte die fröhliche Stimmung mit dopaminergem Aktivität zusammenhängen und die kognitive Flexibilität befördern (F. Ashby et al., 1999). Oben genannte Befunde erbrachten allerdings gegenteilige Ergebnisse, so dass diese Annahme nicht haltbar zu sein scheint. Mitchell und Phillips kommen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der verschiedenen Studien am ehesten die zweite Hypothese stützen, da sie sowohl die Leistungsbeeinträchtigungen unter positiver Stimmung als auch die fehlenden Effekte unter negativer Stimmung erklärt. Diese Überlegungen stehen im Gegensatz zu den bekannten Funktionsbeeinträchtigungen bei Patienten mit depressiven Störungen beziehungsweise negativem Affekt. Allerdings ist in den

Untersuchungen, die überwiegend mit *College*-Studenten durchgeführt wurden, das mögliche Ausmaß an Depressivität beziehungsweise dysphorischer Stimmung nicht ausgeschöpft wurde.

4.4.2 Belohnungsabhängiges Lernen und Entscheidungsverhalten

Depression und belohnungsassoziierte Funktionen

Neben den oben genannten eher neutralen exekutiven Dysfunktionen lassen sich Minderleistungen depressiver Patienten auch in emotional valenten exekutiven Maßen, wie der bereits erwähnten IGT, finden (Must et al., 2006). So postulieren einflussreiche kognitive und behaviorale Erklärungsmodelle der Depression, dass spezifische Verstärkungsmechanismen ein wichtiger Faktor der Depressionsentstehung und ihrer Aufrechterhaltung seien. Lewinsohn (1974) nimmt mehrere Faktoren an, die zusammen oder gehäuft auftreten und die normalen Verstärkungsprozesse reduzieren. So finden sich bei depressiven Patienten weniger potentiell positiv verstärkende Ereignisse, entsprechend weniger Erfahrung solcher Erlebnisse und ein reduziertes Ausmaß an sozialer Verstärkung, was wiederum zu beeinträchtigten sozialen Fähigkeiten und damit zu sozialem Rückzug beiträgt. Schließlich besteht ein sich ausweitender Verstärkerverlust, der von depressiven Zuständen und Freudlosigkeit begleitet wird. Die Betroffenen sind zumeist nicht in der Lage, diesen Teufelskreis zu durchbrechen. Dieses fehlerhafte Umgehen mit verstärkenden Reizen und Ereignissen stellt nach Teasdale und Dent (1987) einen Vulnerabilitätsfaktor für Depressionen dar. So sei die Depression gekennzeichnet von dysfunktionalen kognitiven Schemata, die in negativen Einstellungen und Bewertungen resultieren, die wiederum von einer Präferenz zur Verarbeitung negativer Verstärker begünstigt werden (Teasdale, Lloyd & Hutton, 1998).

Diese klinisch und experimentell im Verhalten zu beobachtenden behavioralen Defizite stehen im Zusammenhang mit den bei Depressiven ebenfalls auftretenden Dysfunktionen in belohnungsrelevanten Hirnstrukturen (Nestler & Carlezon, 2006). Im Verhalten lässt es sich in Form eines beeinträchtigten Umgangs mit negativem und positivem Feedback auf Leistungen in kognitiven Aufgaben beobachten. Leistungsrückmeldungen haben normalerweise evaluative Funktionen, beinhalten aber auch eine emotionale Komponente, die der Überwachung und Anpassung

des Verhaltens dient (Elliott, Sahakian, Michael, Paykel & Dolan, 1998). Verschiedene Studien zeigen, dass depressive Patienten offenbar ein Defizit im Umgang mit Leistungsfeedback aufweisen (Hughes, Pleasants & Pickens, 1985). Beats, Sahakian und Levy (1996) berichteten beispielsweise in einer neuropsychologischen Studie über katastrophisierende Reaktionen nach negativem Feedback, die dann im Nachhinein die kognitiven Leistungen der Depressiven stark beeinträchtigt hatten. Dies konnte von Elliott et al. (1996) repliziert werden. Es scheint sich also um einen für Depressionen spezifischen Befund zu handeln, der mit der Schwere der depressiven Symptomatik im Zusammenhang steht (Elliott, Sahakian et al., 1997).

Eine Studie zur Wirkung mit Feedback wurde von Elliott, Frith und Dolan (1997) durchgeführt. Sie untersuchten zunächst die kognitive und neuronale Verarbeitung positiver und negativer Leistungsrückmeldungen bei gesunden Probanden. Den Pbn wurde eine Problemlöse- und eine Schätzaufgabe vorgegeben. Bei der Schätzaufgabe wurden den Pbn auf einem Monitor farbige Bälle dargeboten, die jeweils nach zehn Sekunden wieder verschwanden. Unmittelbar nach jedem Durchgang sollte eine Sechsfach-Wahlreaktion getroffen werden, wobei je drei Tastendrücke korrekt und drei falsch waren. In drei verschiedenen Feedbackbedingungen erhielten die Pbn entweder zu 100 % positive Rückmeldungen, unabhängig davon, ob ihr Antwortverhalten korrekt war oder im Verhältnis 80:20 negative Rückmeldungen ebenfalls unabhängig von der Reaktion oder keine Rückmeldung. Die Ergebnisse der Bildgebung (PET) ergaben eine erhöhte Aktivierung im medialen Nucleus caudatus sowie im OFC. Diese fiel in der Schätzaufgabe höher aus als in der Planungsaufgabe und zwar insbesondere dann, wenn Feedback gegeben wurde. Nach negativen Rückmeldungen fielen die Leistungen verglichen zu positivem oder gar keinem Feedback zudem deutlich niedriger aus. Eine negative Rückmeldung wirkte also auch dann ungünstig auf das Verhalten, wenn die Probanden sicher sein konnten, dass das Feedback falsch war.

Der obige Effekt trat nun bei depressiven Patienten unabhängig davon auf, ob es sich um reine Rateaufgaben oder um komplexe Planungsleistungen handelte (Elliott et al., 1998). Außerdem ließ sich hier kein Unterschied in der Aktivierung der belohnungsrelevanten Strukturen in Abhängigkeit vom Aufgabentyp nachweisen. Bei gesunden Kontrollpersonen waren dagegen der OFC/VMPFC stärker aktiviert, wenn das Feedback für die Bearbeitung der Rateaufgabe gegeben wurde im Vergleich zur Planungsaufgabe. Der Unterschied zeigte sich bezüglich des Nucleus

caudatus allerdings auch bei gesunden Pbn nicht, was eher für eine Funktion im Zusammenhang mit der Repräsentation von Stimulus-Belohnungs-Beziehungen und der Antizipation von Belohnung stehen könnte. Während gesunde Pbn in der belohnten Bedingung ähnliche Leistung wie in der nicht-belohnten aufwiesen, fiel sie bei negativem Feedback deutlich schlechter aus. Die Leistung der depressiven Patienten war dagegen in der Bedingung ohne Feedback vergleichbar mit der Leistung mit negativem Feedback. Elliott und Kollegen (1998) schlussfolgerten weiter, dass der OFC insbesondere bei einer weniger kontrollierbaren Rateaufgabe mit Feedback rekrutiert werden muss. In der Planungsaufgabe sind die Pbn zur Lösung weniger auf das Feedback angewiesen und haben die Bearbeitung unter Kontrolle. Dass sich bei den depressiven Patienten kein Leistungs- und Aktivierungsunterschied in Abhängigkeit von der Kontrollierbarkeit zeigte, könnte ein Phänomen im Sinne gelernter Hilflosigkeit nach Seligman (1978) sein (Elliott et al., 1998). Die stärkere Aktivierung des OFC könnte alternativ aber auch Ausdruck eines notwendigen impliziten Lernprozesses sein, denn zur Bearbeitung der Aufgabe ist die Aufrechterhaltung der Informationen aus vorangegangenen Stimulus-Reaktions- bzw. -Verstärkungs-Beziehungen erforderlich, während das Feedback auf eine einzelne Reaktion weniger nützlich ist.

Eine konkrete Unterscheidung impliziter und expliziter Belohnungsprozesse im Zusammenhang mit dysphorischer Stimmung, Depression oder Depressivität liegt derzeit nicht vor. In der Studie von Elliott und Kollegen konnten die depressiven Patienten negatives Feedback weniger gut in den Problemlöseprozess integrieren als nicht-depressive Probanden, was nach Meinung der Autoren auf eine Hyposensitivität für negatives Feedback schließen lässt. Diese Interpretation steht allerdings nicht im Einklang mit den oben genannten Erklärungsansätzen der Depression, die von einer Hypersensitivität für Bestrafung und negative Informationen ausgeht. Auch Befunde zum Umgang mit Belohnung und Bestrafung in der IGT deuten darauf hin, dass die depressiven Patienten die bestrafungsreichen Stapel rasch zu vermeiden lernten und darin sogar schneller waren als nicht-depressive Pbn (Smoski et al., 2008). Kritisch ist anzumerken, dass die Gruppeneinteilung in dieser Studie über die Ausprägung depressiver Symptome in einer Selbststrating-Skala ($BDI < 7$ = nicht-depressive und > 13 = depressive Gruppe) vorgenommen wurde und keine neuropsychologische Begleitdiagnostik erfolgte.

Im Gegensatz dazu fand sich bei Must et al. (2006) eine deutlich beeinträch-

tigte Fähigkeit zum Strategiewechsels im WCST und eine deutlich erhöhte Anzahl ungünstiger Entscheidungen in der klassischen ABCD-Variante der IGT, während die Entscheidungen in der EFGH-Variante nicht verschieden von denen Gesunder waren. Depressive Patienten wiesen in der ABCD-Form signifikant mehr ungünstige Entscheidungen und über den Testverlauf hinweg kaum einen Lernzuwachs auf. Der ebenfalls gefundene Unterschied im WCST stand dabei nicht im Zusammenhang mit den Leistungen in der IGT. Überraschenderweise wiesen die depressiven Patienten in der EFGH-Variante der IGT eine Lernkurve auf, die sich nicht von der gesunder Pbn unterschied. Must und Kollegen interpretierten dieses Ergebnis als eine Hypersensitivität für Bestrafung: MD-Patienten konnten offenbar mit den vorrangigen Bestrafungen und selteneren Belohnungen in der Alternativform besser umgehen als mit dem umgekehrten Verhältnis im Original. Das Ausmaß depressiver Symptome korrelierte dabei invers mit der Leistung im 3.-5. Block, es zeigten sich jedoch keine Korrelationen mit dem WCST oder der ABCD-Form. Must et al. (2007) nahmen in einer späteren Studie an, dass Defizite depressiver Patienten in der ABCD-Variante im Zusammenhang mit einem prämorbid erhöhten Vermeidungsverhalten stehen. Sie fanden, dass die Minderleistungen bei MD-Patienten mit einer generell verschlechterten Fähigkeit zum Erwerb und zur Aufrechterhaltung optimaler Entscheidungsstrategien auftraten. In der Studie fehlte allerdings eine Kontrollgruppe, weshalb der Befund nur eingeschränkt interpretierbar ist.

Der oben genannte Befund ließ sich in einer Studie von Joel et al. (2005) nicht zeigen. Patienten mit einer MD wiesen im Vergleich zu gesunden Pbn keine Defizite in der klassischen Variante der IGT auf, wohingegen Zwangspatienten und Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung deutlich schlechter abschnitten als Gesunde und Depressive. In einer weiteren Untersuchung wurden suizidale und nicht-suizidale depressive Patienten und gesunde Kontrollpersonen in ihrer Leistung in der IGT (ABCD) verglichen. Hier zeigte sich lediglich bei suizidalen depressiven Männern ein ungünstigeres Entscheidungsverhalten (Westheide, 2006; Westheide et al., 2007).

Der Befund einer Hyper- oder Hyposensitivität für Bestrafung ließ sich auch von Shah, O'Carroll, Rogers, Moffoot und Ebmeier (1999) nicht replizieren. Die Wissenschaftler fanden in einer Aufgabe zum Wiedererkennen mit unmittelbarer vs. verzögerter (0, 4, 12s) Präsentation der Wahlentscheidungen (*Simultaneous and delayed match in to sample task*, CANTAB) eine beeinträchtigte Leistung bei depressiven und schizophrenen Patienten gegenüber Gesunden. Darüber hinaus

wurden die Pbn jeweils mit negativem oder positivem Feedback verstärkt oder erhielten kein Feedback. MD-Patienten zeigten jedoch auf das negative Feedback keine beeinträchtigte Leistung. Bei den Patienten mit tageszeitlich schwankenden depressiven Symptomen war auch keine Leistungsschwankung in Abhängigkeit von der Tageszeit (morgens *vs.* abends) zu finden. Möglicherweise hat sich hier ein pharmakologischer Behandlungseffekt gezeigt, denn die Patienten waren mit Antidepressiva und zum Teil mit D2-Rezeptor-sensitiven Neuroleptika behandelt worden.

Die Annahme einer Hypoaktivierung des Belohnungssystems bei der Depression (Nestler & Carlezon, 2006) initiierte neben den Untersuchungen zum belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten auch Studien zur Belohnungsresponsivität depressiver Patienten (Henriques & Davidson, 2000) und dysphorischer Probanden (Henriques, Glowacki & Davidson, 1994). In letzterer wurden dysphorische ($BDI > 15$) und nicht-dysphorische ($BDI < 6$) Probandinnen hinsichtlich ihrer verbalen Wiedererkennungsleistung in einer Signalentdeckungsaufgabe verglichen. Die Aufgabe bestand aus drei Blöcken. Im ersten Block wurden bestimmte Zielwörter präsentiert. Im zweiten Block sollte eine Farbdiskriminationsaufgabe bearbeitet werden. Im dritten Block wurden die Zielwörter, sowie noch einmal genauso viele Distraktoren, in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Die Pbn hatten nun die Aufgabe, per Knopfdruck zu entscheiden, ob es sich bei dem Stimulus um ein bereits bekanntes Zielwort handelte oder nicht und erhielten ein visuelles Feedback. Die Reaktionen wurden außerdem in drei verschiedenen Bedingungen verstärkt: In der neutralen Bedingungen wurde ausschließlich das visuelle Feedback für jede richtige Reaktion verabreicht. In der Belohnungsbedingung erhielten die Vpn für jedes richtig identifizierte Zielwort 10 Cent. In der Bestrafungsbedingung wurden für jede falsche Reaktion 10 Cent abgezogen. Falsch-positive Reaktionen wurden nicht bestraft, weshalb ein liberales Antwortverhalten den Gewinn erhöhte. Die dysphorischen Pbn reagierten im Vergleich zu den nicht-dysphorischen in der Bestrafungsbedingung liberaler, das heißt sensitiver auf Bestrafung (Bestrafungshypersensitivität). Sie antworteten außerdem konservativer in der Belohnungsbedingung, das heißt weniger sensitiv auf Belohnung (Belohnungshyposensitivität). In der neutralen Bedingung unterschieden sich die Gruppen nicht. Die Autoren interpretierten dieses Ergebnis im Sinne eines konservativeren Reaktionsstils im Hinblick auf Belohnung und eines liberaleren Antwortverhaltens in Erwartung

von Bestrafung. In der Replikationsstudie mit klinisch depressiven Patienten ließen sich die Ergebnisse zum Teil bestätigen; auch depressive Patienten wiesen eine reduzierte Reaktivität im Hinblick auf Belohnungen auf. Eine Hypersensitivität für Bestrafungen konnte jedoch nicht gefunden werden (Henriques & Davidson, 2000).

Weiteren Aufschluss erbrachten Bildgebungsstudien, die bei depressiven Patienten wiederholt eine verminderte Aktivität im ventralen Striatum (Epstein et al., 2006) und im linken PFC (Henriques & Davidson, 1991) nach der Präsentation positiver Stimuli demonstrierten. Diese Hypoaktivierung war zudem mit einer Abnahme der Reaktionstendenz auf belohnende Reize korreliert (Pizzagalli, Sherwood, Henriques & Davidson, 2005). Dies lässt sich mit einem dysfunktionalen Annäherungsverhalten depressiver Patienten in Richtung appetitiver Stimuli in Zusammenhang bringen. Dieser Hypothese gingen auch Shankman, Klein, Tenke und Bruder (2007) mittels einer computerisierten Glücksspielaufgabe nach, die sie depressiven und nicht-depressiven Pbn vorgaben. Es sollten drei Glücksräder auf dem Monitor mit dem Ziel betätigt werden, dass am Ende drei gleiche Symbole resultierten. In diesem Fall erhielten die Probanden Geldgewinne, wobei auch eine Kontrollbedingung durchgeführt wurde, in der kein Gewinn ausgezahlt wurde. Insbesondere Patienten mit einer *Early onset*-Depression wiesen gegenüber gesunden Pbn eine linksseitige Hypoaktivität im PFC auf, was von den Autoren als Beleg eines defizitären Annäherungsverhaltens interpretiert wurde.

Zusammenfassung Depressiven Patienten wird während einer depressiven Episode häufig der Hinweis gegeben, keine kritischen Lebensentscheidungen zu treffen (Yuen & Lee, 2003). Dabei wird die Annahme vertreten, dass die Urteile und die Entscheidungen der Patienten während der depressiven Episode rigide und fehlerbehaftet sind und somit die Entscheidungsqualität beeinflussen. Dieses Vorgehen wird durch die referierten Befunde zumindest teilweise gestützt. Es lässt sich dafür Evidenz finden, dass eine Depression und auch eine dysphorische Stimmung häufig mit suboptimalem strategischem Verhalten und insgesamt einem suboptimalen und konservativen Entscheidungsstil einhergehen. Dabei zeichnen sich die Patienten zum Beispiel durch längere Reaktionszeiten und/oder geringere, geldwerte Einsätze (Risikovermeidung) aus. Die Ergebnisse bezüglich dieser exekutiven Funktionen sind kontrovers. Wiederholt, aber nicht konsistent, konnte eine Hyposensitivität für

Belohnungen und eine Hypersensitivität für Bestrafungen nachgewiesen werden. Möglicherweise stehen die widersprüchlichen Befunde auch mit der eingeschränkten Validität des IGT-Paradigmas im Zusammenhang (Dunn, Dalgleish & Lawrence, 2006). Dabei ist die Relevanz dieser Funktionen für die Bewältigung des Alltags unfraglich (Yuen & Lee, 2003). Ein Befund an Kindern mit einer positiven Familienanamnese psychischer Störungen, die Defizite in einer kindgerechten *Gambling*-Aufgabe aufwiesen, bestätigt auch die Untersuchung subklinischer Pbn (Guyer et al., 2006).

Induzierte Stimmung und belohnungsassoziierte Funktionen

Auch positive und negative Stimmungszustände können exekutive Funktionen, wie das Entscheidungsverhalten, beeinflussen (L. Phillips et al., 2002). Aufgrund der geringen Zahl von entsprechenden Studien lassen sich jedoch bis dato nur wenige Aussagen über solch einen möglichen Einfluss treffen. Yuen und Lee (2003) untersuchten den Einfluss der Stimmung auf das Entscheidungsverhalten, indem sie ihren Pbn über entsprechende Filme eine fröhliche, neutrale oder traurige Stimmungen induzierten. Die Pbn sollten sich in vorgegebene soziale Dilemmata hineinversetzen und sich zwischen einer vorhersagbaren aber gering belohnenden Handlung und einer stark belohnenden aber riskanten Handlungsalternative entscheiden. Hier zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Stimmung auf riskante Verhaltenstendenzen, die in der Gruppe mit einer positiven Stimmung höher ausfiel als in der negativ gestimmten Gruppen. Die Gruppe mit negativer Stimmung zeigte eine tendenziell geringere Bereitschaft Risiken einzugehen und verhielt sich konservativer als die beiden anderen Gruppen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine negative Stimmung zu vorsichtigeren und umfassenderen Analysen sowie zur Auswahl konservativerer, kognitiver Strategien beiträgt, während positive Stimmung dagegen vermutlich eher riskante Verhaltenstendenzen befördert.

Das Entscheidungsverhalten und damit auch riskante Entscheidungen negativ gestimmter Personen sind ebenfalls mit der IGT untersucht worden (L. Clark, Iversen & Goodwin, 2001a). Die Autoren induzierten ihren Pbn via trauriger oder euphorischer Musikstücke eine negative oder positive Stimmung und ließen die Vpn danach eine computerisierte Form der klassischen IGT bearbeiten. Es sollte die Hypothese eines positiven Stimmungseffekts im Hinblick auf vermehrt riskante

Entscheidungen geprüft werden. Allerdings ergab sich kein signifikanter Effekt der Stimmung auf die Leistungen in der IGT.

Vries, Holland und Witteman (2008) gingen in drei Verhaltensstudien der Hypothese nach, dass positiv gestimmte Pbn bereits relativ zu Beginn der IGT eine implizite Präferenz für die vorteilhaften Stapel entwickeln, da sie durch affektive, somatische, propriozeptive Marker in dieser Wahl bekräftigt würden (*Somatic Marker Hypothesis* von A. Damasio, 1997). Das Entscheidungsverhalten sollte zwar in ambivalenten Situationen insgesamt von unseren somatischen, affektiven Signalen beeinflusst werden, aber die positive Stimmung sollte das Vertrauen in das so genannte Bauchgefühl (somatische Marker) noch verstärken (Wagar & Dixon, 2006). Die Autoren leiteten zur Prüfung ihrer Hypothese während der Bearbeitung der Aufgabe den Hautwiderstand ab und fanden im ersten Block der IGT eine erhöhte antizipatorische Hautleitreaktion während der Wahl der günstigen Stapel. De Vries und Kollegen nahmen darauf hin an, dass die Pbn im zweiten Block euphorisch gestimmt sein sollten. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der Ausprägung des situativen, positiven Affekts mit der Leistung im zweiten Block; ein Effekt der sich für die nächsten drei Blocks nicht finden ließ. Die Autoren gingen nun daran ihre Befunde *via* Stimmungsinduktion zu bestätigen. Es ließ abermals demonstrieren, dass die Leistungen im zweiten Block signifikant besser ausfielen, wenn sich die Pbn in einer positiven, induzierten Stimmung befanden, im Vergleich zur negativ gestimmten Gruppe. Da in dieser Studie die IGT in der *Paper-Pencil*-Version vorgegeben wurde, sollte in einer Folgestudie eine Replikation mit der computerisierten Version erreicht werden, was auch gelang. Die Autoren werteten diesen Befund wie folgt: Personen mit einer fröhlichen Stimmung verlassen sich während ihrer Entscheidung auf ihre Gefühle und verbessern so ihre Leistungen in unsicheren, ambivalenten Situationen. Umgekehrt vertrauen traurig gestimmte Personen ihren Gefühlen weniger, reagieren mit eher analytischen Strategien und treffen vorsichtigere Entscheidungen.

Diese Annahme wurde in der Folge auch als *Mood as information*-Theorie bezeichnet (Raghunathan & Pham, 1999). Raghunathan und Pham stellten sich die Frage der Spezifität eines negativen Stimmungszustands und untersuchten den Einfluss trauriger *vs.* ängstlicher Stimmung auf das Entscheidungsverhalten. Sie nahmen an, dass aus der Abwesenheit von Belohnung ein Gefühl von Traurigkeit resultiere und implizit Verhaltensweisen motiviere, die dem Ziel der Belohnungs-

beschaffung dienen. Im Gegensatz dazu sollte ein Gefühl von Ängstlichkeit und Unsicherheit fehlende Kontrolle signalisieren, was wiederum in dem Bestreben resultieren sollte, Unsicherheit zu reduzieren und Risiken in Aufgaben zum Entscheidungsverhalten zu vermeiden. Die Autoren überprüften ihre Annahmen in drei Verhaltensexperimenten, in denen mit dem Lesen neutraler, trauriger oder angsterregender Szenarios die entsprechende Stimmung induziert wurde. In den anschließenden Entscheidungsaufgaben sollten die Probanden sich jeweils für eine von zwei Alternativen entscheiden: 1. ein Glücksspiel mit hoher Trefferwahrscheinlichkeit, aber geringeren Gewinnen *vs.* ein Spiel mit geringer Gewinnwahrscheinlichkeit und hohen Erlösen; 2. ein Jobangebot mit hoher Bezahlung, aber niedriger Arbeitsplatzsicherheit *vs.* ein sicherer Job mit geringer Bezahlung und 3. die Entscheidung für eine der beiden Glücksspielvarianten für sich selbst *vs.* für eine andere Person. In Studie 1 und 2 zeigte sich eine Präferenz für Alternative B (Sicherheit bei geringem Erlös) bei den ängstlichen und für Variante A bei den traurigen Pbn. In der dritten Studie ergab sich, dass der Stimmungseffekt nur auf Entscheidungen bezüglich der eigenen Person wirkt, jedoch nicht im Hinblick auf Entscheidungen für andere Personen. In der Interpretation ihrer Ergebnisse diskutieren die Autoren zwei mögliche, eventuell interagierende Prozesse. Zum einen könnte ein erlernter passiver Aufmerksamkeitswechsel bei Angst zur Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf den Ursprung der Unsicherheit und bei Trauer auf die Quelle der Belohnung führen. Zum anderen könnte ein aktiver Prozess der Selbstüberwachung über die Reflektion der Handlungsalternativen in Richtung einer Verbesserung des aktuellen Zustands wirken. Das heißt, dass sich traurige Individuen bei der belohnungsversprechenden Option mit hohem Belohnungswert und ängstliche Pbn bei der die Unsicherheit minimierenden Wahl mit geringem Anreizwert besser fühlen sollten. Die letztere Annahme eines aktiven Prozesses der Selbstüberwachung wird durch die Ergebnisse der dritten Studie gestützt.

Zusammenfassung Negative Stimmungen unterschiedlicher Valenz beeinflussen unser Entscheidungsverhalten auf verschiedene Art und Weise. Dabei lassen sich Angst und Depressivität nicht als negative Emotionen zusammenfassen. Traurig gestimmte Personen weisen nicht immer ein vorteilhafteres Entscheidungsverhalten beziehungsweise funktionale Strategien auf, sind aber möglicherweise bestrebt, zur

Besserung ihres Zustands aktiv Belohnungen aufzusuchen und zu erhalten. Letzteres ist ein Verhalten, das bei depressiven Patienten scheinbar versagt und vielleicht den Übergang zur klinischen Ausprägung darstellt. Der aktuelle Stimmungszustand eines potentiellen Entscheidungsträgers beeinflusst also sowohl den Prozess als auch die Qualität der Entscheidungen. Die Literatur ist diesbezüglich uneinheitlich, was zum Teil an den bereits erwähnten methodischen Schwierigkeiten der abhängigen Maße liegt. Zum anderen spielen auch Unschärfen in der unabhängigen Variable eine Rolle, insofern negative Stimmung in unterschiedlichen affektiven Kategorien bestehen kann. Dies sollte präzisiert und besser experimentell kontrolliert werden. Schlussendlich treffen Personen mit einer freudigen Stimmung offenbar rascher Entscheidungen, während traurige Personen vorsichtiger und analytischer entscheiden, keine Risiken eingehen und Verhalten eher unterdrücken.

4.5 Fazit

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen belohnungsrelevanten Strukturen und Depressionen kommen zu dem Schluss, dass während des Bestehens einer depressiven Symptomatik ein erhöhtes Erregungsniveau der ventralen limbischen Strukturen bei gleichzeitiger Reduktion der Aktivierung in den dorsalen limbischen Strukturen besteht (Mayberg, 1997). Bestätigung für den Zusammenhang zwischen Dopamin und der Depressionsentstehung beziehungsweise der Pathophysiologie der Depression lässt sich aus verschiedenen Quellen ableiten. So finden sich: 1. eine verringerte postsynaptische DA-Freisetzung, 2. eine reduzierte Dichte der DAT, 3. kompensatorische Veränderungen an den DA-Rezeptoren, insbesondere in den belohnungsrelevanten Strukturen und 4. eine veränderte dopaminerge Signaltransduktion nach amphetamininduzierter DA-Freisetzung. Möglicherweise führt eine pathologische Dopamin-Responsivität (reziproke Veränderungen im Hinblick auf Belohnung und Bestrafung) bei der Depression zu einer Dämpfung des appetitiven und zu einer Anregung des aversiven Lernens. Depression wäre demnach nicht durch veränderte Zuschreibungen des emotionalen oder motivationalen Wertes auf primäre Stimuli gekennzeichnet, sondern durch eine beeinträchtigte Fähigkeit, konditionierte Stimuli, Belohnung oder Bestrafung angemessen zu antizipieren. Diese Veränderungen gehen sehr wahrscheinlich auch mit einer reduzierten Zu-

wendung auf belohnungsanzeigenden Stimuli einher. Dadurch könnte implizites, belohnungsabhängiges Lernen verzögert werden. Auf der expliziten Ebene könnte eine resultierende mangelhafte Antizipation von Belohnung das belohnungsabhängige Entscheidungsverhalten ungünstig beeinflussen.

Zu den neuronalen Korrelaten der Stimmung können derzeit keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden. Eine grundlegende Beteiligung bei der Verarbeitung fröhlicher und trauriger Stimmungen und Reize wird dem medialen PFC eine wichtige Rolle zugeschrieben. Trotz bestehender Inkonsistenz lassen sich anhand des Modells der negativen Emotionen Parallelen bezüglich involvierter Hirnareale bei der Depression, als andauerndem pathologischen Stimmungszustand, und der negativen (dysphorischen) Stimmung ziehen (Mayberg & McGinnis, 2000). Sowohl depressive Episoden als auch dysphorische Zustände wirken sich ungünstig auf exekutive und belohnungsassoziierte Funktionen aus. Ergebnisse zur Untersuchung des Entscheidungsverhalten lassen eine Hyposensitivität für Belohnungen und eine Hypersensitivität für Bestrafungen vermuten. In den bisherigen Untersuchungen ist jedoch nicht zwischen impliziten und expliziten Belohnungsprozessen, die unterschiedliche Hirnstrukturen rekrutieren (Frank & Claus, 2006), unterschieden worden. Zudem sind die psychometrischen Kriterien der häufig verwendeten IGT in Frage gestellt worden. Auch ist eine Kombination von Belohnung und Bestrafung *versus* Belohnung allein nicht untersucht worden.

Tabelle 4.1: Veränderungen im dopaminergen System bei der Depression (in Anlehnung an Harro & Ireland, 2001).

Variable	Befund	Kommentar
Exposition positiver Stimuli	+ Aktivierung OFC,ACC – medialer PFC, Striatum	
belohnungsassoziierte Cues	+ Aktivierung DLPFC	EEG-Studie, – Annäherung Tierstudie
Veränderungen in Strukturen des Belohnungssystems	Dissoziation für + mesolimbisches und – mesokortikales DA	Interpretation Mayberg (1997) nicht alle AD
DA-Wiederaufnahme	durch einige AD gehemmt	
DA-Degeneration (Morbus Parkinson)	+ Prävalenz für Depression	teilweise Besserung durch L-Dopa
DA-Responsivität	Dysfunktion NAc–VTA + Eustress – Distress	möglicherweise postsynaptische Sensitisierung
Anzahl D1- und D2-Rezeptoren	keine konsistente Abweichung	Stichprobe = suizidale Pbn
D1-Rezeptor	Down-Regulation bei chronischer AD-Gabe	inkonsistent Tierstudie
D2-Rezeptor	sensitisierte Bindung bei chronischer AD-Gabe	Tierstudie
D3-Rezeptor	erhöhte m-RNA-Spiegel	5 versch. AD Tierstudie
DA-Sensitivität	+ AD, Schlafentzug, ECS + Wirkung von DA-Agonisten	Tierstudie abhängig von LC
DA-Freisetzung	+ im NAc nach Amphetamin – NAc nach chronischem Stress	Tierstudie

Anmerkung. + erhöht; – reduziert; ACC anteriorer Gyrus cinguli; AD Antidepressiva; DLPFC dorso-lateraler präfrontaler Kortex; EEG Elektroenzephalographie; NAc Nucleus accumbens; OFC orbito-frontaler Kortex; VTA ventrales Tegmentum.

Teil II

Experimenteller Teil

Kapitel 5

Operationalisierung

Wie im theoretischen Teil der Arbeit ausführlich dargestellt wurde, ist das belohnungsabhängige Lernen eine der wichtigsten behavioralen Funktionen des dopaminergen Belohnungssystems. Zwei extreme Formen einer Hyper- vs. Hypofunktionalität des Belohnungssystems sind die Sucht beziehungsweise Abhängigkeit und die Depression. So kommt es beim chronischen Tabakkonsum zu einer Reduktion der dopaminergen Neurotransmission in den belohnungsrelevanten Hirnstrukturen. In der Folge reagiert das Belohnungssystem sehr sensitiv auf alle Reize, die mit der Substanz zusammenhängen. Die Empfänglichkeit für andere Verstärker nimmt dagegen ab. In der Folge kommt es wahrscheinlich zu Defiziten im impliziten und expliziten, belohnungsabhängigen Lernen. Diese Annahmen sind im Humanbereich bisher kaum systematisch überprüft worden. Es ist daher ein Ziel der vorliegenden Arbeit, diese Forschungslücke zu schließen. Ein weiteres Ziel ist die systematische Untersuchung dieser Funktionen bei depressiv gestimmten Probanden. Es ist bekannt, dass bei Depressionen Veränderungen im Dopamin-System im Sinne einer »Hypodopaminergia« bestehen. Es ist jedoch unklar, ob sich diese Auffälligkeiten im Bereich des impliziten und/oder des expliziten Belohnungslernens manifestieren.

Diese Untersuchungsziele sollen im folgenden Kapitel empirisch umgesetzt werden. In den nächsten Abschnitten erfolgt die Operationalisierung des impliziten und expliziten Belohnungslernens anhand experimenteller, neuropsychologischer Verfahren, die Explikation des Untersuchungsdesigns, die Beschreibung der ange-

wendeten Instrumente für die Begleitdiagnostik sowie die Auswahl und Begründung der formal-statistischen Verfahren. Im Anschluss daran werden drei empirische Studien vorgestellt. Das Ziel der Studie 1 war der Vergleich des impliziten und expliziten, belohnungsabhängigen Lernens bei abhängigen, Gelegenheits- und Nichtraucher. Zudem interessierte die Ausprägung eines Aufmerksamkeitsbias für substanzassoziierte Cues bei abhängigen und Gelegenheitsrauchern. Beide Rauchergruppen waren in der Studie 1 kurzfristig abstinent. Zudem bestand die Nichtrauchergruppe sowohl aus Nie-Rauchern als auch aus Ex-Rauchern, weshalb eine zweite Studie geplant wurde. Studie 2 hebt auf einen Vergleich des impliziten und expliziten, belohnungsabhängigen Lernens bei abhängigen gesättigten und entzügigen Rauchern gegenüber Nie- und Ex-Rauchern ab. Die Studie 3 hatte das Ziel, implizites und explizites, belohnungsabhängiges Lernen im Zusammenhang mit Depression beziehungsweise einer depressiven Stimmung zu untersuchen. Als Modell für die Depression diente die laborexperimentelle Induktion einer dysphorischen oder depressiven Stimmung.

5.1 Aufmerksamkeitsbias

Methoden zur Erfassung des Aufmerksamkeits*bias* sind die bereits erwähnte modifizierte Emotionale Stroop-Aufgabe (EST), die *Dot Probe*-Aufgabe sowie *Dual Task*-Aufgaben (für eine Übersicht siehe Wiers & Stacy, 2006). Die meisten Untersuchungen nutzten jedoch für das Herbeiführen einer Konfliktsituation den *Stroop*-Effekt (Stroop, 1935). Dieser Effekt ist nach Posner und DiGirolamo (2000) ein charakteristisches Merkmal angestrenzter, aufmerksamer Verarbeitung. Eine Zuwendung zu salienten Stimuli kann über ein phasisches dopaminerges Signal sogar ohne willentliches Zutun erfolgen (Schultz et al., 2000). Eine möglicherweise vorhandene, automatische Aufmerksamkeitslenkung auf bedeutsame Stimuli lässt sich also über dieses Paradigma operationalisieren.

In der konstruierten Sucht-Variante des EST wurden anstelle der Farbwörter nun Wörter mit Bezug zum Konsum der Substanz (Rauch, Bier) und neutrale (Schrank, Topf) Wörter eingesetzt. Suchtpatienten benötigten für die Benennung der Druckfarbe der substanzbezogenen Wörter signifikant mehr Zeit als Nicht-Konsumenten. Dieser erhöhte Zeitaufwand deutet darauf hin, dass eine dopaminerg

induzierte automatische Aufmerksamkeitszuwendung auf den Inhalt des Wortes, also zu konsumrelevanten Reizen hin erfolgt, die Verarbeitungsressourcen bindet und gleichzeitig die Verarbeitung anderer Reize erschwert. Unklar ist, ob diese Effekte auch für Wörter auftreten, deren semantischer Inhalt mit anderen appetitiven Stimuli (Liebe, Ferien) verbunden ist. Für die Untersuchung zum Tabakkonsum ist zur Stimulusauswahl (je acht nikotinassoziierte, belohnungsassoziierte und neutrale Wörter) eine entsprechende Voruntersuchung an Studenten vorgenommen worden.

5.1.1 Voruntersuchung zur Auswahl des Wortmaterials

Ziel war es, aus jeder der drei semantischen Kategorien (nikotinassoziierte, belohnungsassoziierte und neutrale Wörter) acht Items zusammenzustellen, die den jeweiligen semantischen Bereich gut vertreten und sich hinsichtlich der Valenzeinschätzung von den beiden anderen Kategorien ausreichend unterscheiden.

Für die Auswahl des Stimulusmaterials wurden zur Beurteilung durch die Vpn von der Autorin und einer Diplomandin unabhängig drei Wortlisten erstellt, deren Überschneidungen in die zu beurteilenden Wortlisten einfließen. Eine Liste enthielt 26 Wörter die mit Tabakkonsumverhalten (Rauch, Qualm) assoziiert waren, die zweite bestand aus 29 Wörtern, die mit sehr angenehmen Gefühlen und Belohnungen (Ferien, Glück) in Verbindung stehen und die dritte Liste mit 29 Wörtern beinhaltete möglichst gefühlsneutrale Wörter (Besen, Fenster). Die Stimuli wurden in Form eines Fragebogens 23 Studierende (drei männliche und sieben weibliche Nichtraucher sowie sieben männliche und sechs weibliche Raucher) des Diplomandenkolloquiums der Abteilung Klinische Psychologie der Martin-Luther-Universität zu Halle-Wittenberg zur Valenzeinschätzung vorgelegt.

Die Aufgabe des jeweiligen Beurteilers bestand darin, jedes Wort hinsichtlich seiner Valenz auf drei verschiedenen Skalen einzuschätzen. Die Beurteiler sollten ihre »Empfindung« und »Erregung« hinsichtlich des Wortmaterials mittels der visuellen *Self-Assessment Manikin*-Skala (SAM; Bradley & Mogg, 1994) einschätzen. Unter den Figuren der Skala befand sich jeweils eine neunstufige Skala für die Empfindung von 1 (sehr unangenehm) bis 9 (sehr angenehm) bzw. für die Erregung 1 (sehr niedrig) bis 9 (sehr stark), auf der die Pbn ankreuzen sollten, wie angenehm bzw. erregend das jeweilige Item auf sie wirkt. Auf einer dritten Skala sollten die Beurteiler bei den potentiellen Nikotinwörtern auf einer zehnstufigen Skala von 1

(gar nicht) bis 10 (sehr stark) angeben, wie stark ihr Wunsch zu rauchen durch das einzuschätzende Wort ausgelöst wird. Bei den anderen Wörtern, die als neutrale oder Belohnungswörter in Betracht gezogen wurden, sollten die Beurteiler jeweils auf einer zehnstufigen Skala von 1 (gar nicht) bis 10 (sehr stark) einschätzen, inwieweit diese bei ihnen positive Gefühle auslösen.

Zur Auswahl geeigneter Stimuli für die drei semantischen Kategorien wurden die Einschätzungen für jedes Item über die 23 Beurteiler hinweg gemittelt und für die Kategorien nikotinassoziierte, belohnungsassoziierte und neutrale Wörter in eine Rangfolge der Mittelwerte gebracht. Als nikotinassoziierte Wörter wurden diejenigen acht ausgewählt, welche die höchsten Mittelwerte hinsichtlich der drei Skalen »Empfindung«, »Erregung« und »Wunsch zu rauchen« aufwiesen. Stimuli, die einen Geschlechtseffekt aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Von den Wörtern von der Belohnungsliste wurden diejenigen acht Wörter mit den höchsten Mittelwerten hinsichtlich der drei Skalen »Empfindung«, »Erregung« und »Positive Gefühle« als belohnungsassoziierte Stimuli ausgewählt. Stimuli, die einen Geschlechtseffekt aufwiesen, wurden ebenfalls ausgeschlossen. In das Stimulusmaterial neutrale Wörter wurden die acht Wörter mit den niedrigsten Mittelwerten hinsichtlich der drei Skalen »Empfindung«, »Erregung« und »Positive Gefühle« aufgenommen, jedoch mit der Einschränkung, dass der mittlere Skalenwert auf der „Empfindungsskala“ nicht kleiner als vier sein sollte, da sonst angenommen werden kann, dass das entsprechende Item mit negativen Gefühlen in Verbindung gebracht würde. Zeigte eines dieser potentiellen Items einen Geschlechtseffekt, wurde es ausgeschlossen. Da sich die beiden semantischen Kategorien »Belohnungswörter« und »neutrale Wörter« hinsichtlich der Valenzeinschätzung ausreichend voneinander unterscheiden sollten, wurden die ausgewählten Stimuli hinsichtlich der drei Skalen gemittelt und auf Unterschiede geprüft. Außerdem wurde die Vergleichbarkeit der drei Stimulusgruppen auf die mittlere Wortlänge (mittlere Buchstabenzahl) und die mittlere Wortfrequenz (Häufigkeit der Benutzung im Internet über google.com; Blair, Urland & Ma, 2002) geprüft.

In der Tabelle 5.1 sind die Mittelwerte, Standardfehler und inferenzstatistischen Kennwerte der Varianzanalyse der Wortlänge und der Valenzeinschätzungen auf den Skalen »Empfindung«, »Erregung«, »Wunsch zu rauchen« und »Positive Gefühle« zusammenfassend dargestellt. Die Wortlängen ($F(2, 21) = 0.43; p > .35$) und Wortfrequenzen ($F(2, 21) = 0.40; p > .68$) der drei semantischen Kategorien

Tabelle 5.1: Vergleich der Wortlänge, Wortfrequenz und Valenzeinschätzungen der drei Kategorien.

(N=71)	Nikotin		Belohnung		Neutral	
	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)
Wortlänge	6.13	(1.36)	5.88	(1.13)	5.63	(1.06)
Wortfrequenz ²	4.94	(11.07)	13.03	(34.54)	4.83	(4.39)
<i>Valenz</i>						
Empfindung ¹	4.43	(1.24)	8.20	(0.33)	4.82	(0.28)
Wunsch zu rauchen	48.55	(1.18)	–	–	2.50	(0.14)
Erregung	4.00	(1.02)	5.60	(1.25)	1.73	(0.23)

Anmerkung. ¹ - Empfindung bezieht sich angenehm vs. unangenehm; ² - alle Angaben zur Wortfrequenz verstehen sich als 1.00^7 ; * - Unterschied signifikant auf dem .05-Signifikanzniveau; *M* - Mittelwert; *SD* - Standardabweichung.

unterschieden sich nicht. Die Valenzeinschätzungen der belohnungsassoziierten und nikotinassoziierten Stimuli waren verschieden von denen der neutralen Wörter. Die Angenehmheit/Unangenehmheit der Stimuli unterschied sich zwischen den Valenzkategorien ($F(2, 21) = 59.17; p < .001$). Die *post hoc*-Einzelvergleiche zwischen den Nikotin- und Belohnungswörtern sowie zwischen den Nikotin- und neutralen Wörtern waren auf dem $p < .001$ -Niveau. Der Wunsch zu rauchen unterschied sich zwischen Nikotin- und neutralen Wörtern ($t(22) = 2.05; p < .001$). Diese Skala entfiel bei den Belohnungswörtern. Hinsichtlich der Skala Erregung unterschieden sich die drei Kategorien ($F(2, 21) = 34.17; p < .001$) und auch die Einzelvergleiche waren auf dem $p < .001$ -Niveau signifikant.

5.1.2 Durchführung des EST

Der EST wurde im Zusammenhang mit dem Original des Farbe-Wort-Interferenz-Tests (Bäumler, 1985) als *Paper-Pencil*-Test in Form von Tafeln vorgegeben. Die Wortkategorien dieser Version beziehen sich auf die drei semantischen Bereiche (nikotinassoziierte, belohnungsassoziierte und neutrale Substantive), welche je eine Durchführungsbedingung bilden und in randomisierter Reihenfolge dargeboten werden.

Eine Bedingung beinhaltete entsprechend dem Original von Bäumler (1985) 72 Stimuli, das heißt neun mal acht verschiedene Substantive der entsprechenden semantischen Kategorie, die in den vier Farben Blau, Gelb, Grün und Rot gedruckt und in drei Spalten angeordnet waren. Die Wörter und Farben sind zwar insgesamt in jedem Block zufällig verteilt, jedoch mit einigen Einschränkungen, um die Vergleichbarkeit der drei Blöcke zu gewährleisten und innerhalb eines Blocks eine regelmäßige Verteilung von Farben und Wörtern in den Spalten zu gewährleisten. Je Spalte war jedes Wort dreimal, die Farbe insgesamt sechsmal vorhanden. In jeder Spalte folgen gleiche Wörter oder gleiche Farben nie direkt aufeinander; es sollten mindestens zwei andere Wörter oder Farben dazwischen liegen. Das Material besteht für jeden Block aus einem Kartonagepapier (Größe: 29,7 cm x 21 cm). Die Wörter sind fett und in Großbuchstaben im Schrifttyp »Arial« und in einer Schriftgröße von 16 Punkt gedruckt.

Die Aufgabe der Pbn lautete, so schnell und genau wie möglich die Farbe, in der die Wörter geschrieben sind, zu benennen, ohne dabei zu lesen. Es wurden für jeden Pbn je Block via Stoppuhr die Bearbeitungszeiten sowie die Fehler erfasst. Die Bearbeitungszeiten wurden für jeden Experimentalblock auf dem Protokollbogen zum Stroop-Test notiert. Höhere Bearbeitungszeiten in den semantischen Kategorien im Vergleich zu den Bearbeitungszeiten in der neutralen Kontrollbedingung sollten einen Indikator für einen Aufmerksamkeitsbias beziehungsweise eine erhöhte Interferenzneigung hinsichtlich der jeweiligen emotionalen Manipulation darstellen.

Die Untersuchung dieser drei Bedingungen schloss sich direkt an die Durchführung des FWIT (Bäumler, 1985) an, sodass die Instruktionen von diesem Test auch für den modifizierten EST galten und der Proband mit dem Aufgabentyp bereits vertraut war. Über jedem der drei Blocks steht dennoch zusätzlich der Hinweis: »Farbe des Wortes benennen (nicht lesen!)«. Zudem wurde jedes Mal folgende mündliche Instruktion zusätzlich gegeben: »Bitte benennen Sie auch hier so schnell wie möglich die Farben, in denen die Wörter geschrieben sind. Versuchen Sie, so wenig Fehler wie möglich zu machen. Falls Sie einen Fehler bemerken, korrigieren Sie ihn bitte. Wenn Sie bei dem letzten Wort angekommen sind, sagen Sie bitte »Ende«. ... Achtung ... los!«.

Resultierende Variablen

Deskriptiv sind die Bearbeitungszeiten in allen Bedingungen von Interesse. Als abhängige Variable werden die aus den jeweils valenten und der neutralen Bearbeitungszeit resultierenden Differenzwerte betrachtet.

5.2 Implizites Belohnungslernen

Seit geraumer Zeit besteht Einigkeit darüber, dass das Gedächtnis keine funktionale Entität besitzt, sondern dass multiple separate Gedächtnissysteme unterschieden werden können. Diese Annahme ließ sich sowohl neurobiologisch als auch auf der Verhaltensebene bestätigen (Squire, Stark & Clark, 2004). Bei Amnestikern sind beispielsweise schwere Beeinträchtigungen im Gedächtnis für Fakten und Ereignisse (explizites oder deklaratives Gedächtnis) zu beobachten, die ein bewusstes Erinnern erfordern. Bestimmte Informationen (implizites oder non-deklaratives Gedächtnis), die keinen unmittelbaren Zugang zum Gedächtnis benötigen, werden von den Patienten hingegen normal gelernt. Das implizite Gedächtnis beinhaltet verschiedene Gedächtnissysteme (prozedurales Gedächtnis, Priming und perzeptuelles Lernen, klassische Konditionierung und non-assoziatives Lernen), denen gemeinsam ist, dass sie kein bewusstes Erinnern erfordern (Knowlton, Squire & Gluck, 1994).

Beim Menschen dominieren die Fähigkeiten des expliziten Gedächtnis gegenüber dem impliziten Gedächtnis. Das deklarative Gedächtnis kommt in einer breiteren Vielfalt an Situationen zum Tragen als bei anderen Primaten und beide Formen können unabhängig voneinander gestört sein (Squire et al., 2004). Deshalb lassen sich experimentelle Anordnungen aus der Tierforschung nicht einfach auf den Menschen übertragen. Die Schwierigkeit besteht darin, eine implizite Lernaufgabe so zu konstruieren, dass explizite Lernstrategien nicht angewandt werden können. Um diesem Problem zu begegnen entwickelten Knowlton und Kollegen (1994) ein implizites Lern-Paradigma, bei dem Pbn probabilistische Assoziationen zwischen Stimulus und Reaktion (S-R-Assoziation) lernen sollten. Die Information aus einem einzelnen Durchgang ist nicht reliabel über viele Durchgänge und eine explizite Regel sollte von den Pbn nicht formuliert werden können beziehungsweise die zugrunde liegende Struktur nicht erkannt werden. Somit sollte diese Art von proba-

bilistischem Lernen mit dem Habit-Lernen im Tierexperiment vergleichbar sein (Squire & Zola, 1996).

In der probabilistischen Lernaufgabe Knowlton und Kollegen (1994) soll der Pbn anhand von vier unterschiedlich gemusterten Tarot-Karten versuchen, Sonnenschein oder Regen vorherzusagen. Der Pbn erhält eine visuelle verbale Rückmeldung (Feedback) darüber, ob er richtig liegt. Die komplexe Wahrscheinlichkeitsstruktur ist dabei für den Pbn nicht erkennbar. Trotzdem wird die Vorhersage über die Zeit besser, da implizites Lernen stattfindet. Amnestische Patienten konnten in dieser Aufgabe ihre Vorhersagen genauso gut verbessern, wie neurologisch gesunde Pbn (Knowlton et al., 1994), während bei Patienten mit BG-Erkrankungen (Morbus Parkinson Knowlton, Mangels & Squire, 1996, Chorea Huntington Knowlton, Squire et al., 1996) kaum eine Lernkurve zu finden war.

Die Befunde zur Parkinson-Erkrankung und zur Chorea Huntington sprechen dafür, dass kortiko-striatale Schleifen eine entscheidende Rolle beim impliziten Lernen spielen (Saint-Cyr, 2005). So konnten Saint-Cyr und Kollegen als erste eine doppelte Dissoziation der beteiligten Strukturen zwischen deklarativem und prozeduralem Gedächtnis zeigen (Saint-Cyr, 2003). Wichtig scheinen dabei vor allem dopaminerge Projektionen zum Striatum zu sein, die an der Verhaltensausrichtung auf saliente Stimuli (nach Erfahrung einer reaktionskontingenten Rückmeldung) beteiligt sind (Schultz, 1997). Dopaminerge Neuronen im ventralen Striatum überwachen quasi den Verlauf einer Lernaufgabe im Hinblick auf eine zu erwartende Belohnung, indem sie bei Erhalt oder Erwartung einer Belohnung feuern (Tremblay, Hollerman & Schultz, 1998).

Knowlton und Kollegen (1996) folgerten aus ihren Befunden, dass die BG-Patienten die Aufgabe aufgrund ihrer probabilistischen Struktur nicht lösen konnten. Sie konnten jedoch mangels einer Beobachtungsbedingung keine Aussage über die Wirksamkeit des Feedbacks treffen (Shohamy et al., 2004). Poldrack et al. (2001) führten eine Beobachtungsbedingung in die Aufgabe ein und fanden eine BG-Aktivierung lediglich in der Feedback-Bedingung der probabilistischen Lernaufgabe. Dies bestätigt die Annahme der Forscher, dass in der Beobachtungsbedingung Paarassoziationen gebildet werden müssen und diese Fähigkeit dem deklarativen Gedächtnis zuzuschreiben ist. Shohamy et al. (2004) konnten nun anhand dieses experimentellen Vorgehens ebenfalls zeigen, dass Parkinson-Patienten im probabilistischen Lernen durch Feedback beeinträchtigt sind, nicht jedoch, wenn die

Assoziationen zwischen den Stimuli und dem jeweiligen Ergebnis durch einfache Beobachtung zu lernen waren. Diese Ergebnisse zeigen, dass für eine Aussage zum impliziten Lernen eine Vergleichsaufgabe zum deklarativen Lernens notwendig ist, weshalb für die vorliegende Arbeit das Paradigma von Shohamy und Kollegen (2004) verwendet und weiterentwickelt worden ist.

Um in dem genannten Paradigma eine realistischere Situation zu schaffen, wurde eine dreidimensionale, menschlich aussehende Puppe mit vier äußerlichen Cues angefertigt, die als Kunde in einem Eisgeschäft fungiert und vom Pbn - dem Verkäufer - ein Eis kauft. Dieser soll dann zunächst raten, welches Eis der Kunde wohl bevorzugt. Da das Paradigma nicht nur Feedbacklernen, sondern genauer Belohnungslernen erfassen soll, wurde außerdem eine Belohnungskomponente in das Experiment eingebaut. Nachdem also (wie im Original von Knowlton et al., 1994) das visuelle Feedback erscheint, wird der Pbn für eine richtige Antwort (Übereinstimmung der Reaktion mit dem Feedback) monetär mit einem Trinkgeld (1 Cent Münze) belohnt. Die Belohnung wird dem Pbn real in eine Trinkgeldschale ausgezahlt und kann behalten werden. Bei dem Pbn soll also der Anreiz erzeugt werden, so viele Münzen wie möglich zu erreichen und mitnehmen zu können. Um alle Pbn gleich zu behandeln (auch die in der expliziten Lernbedingung), erhalten alle Vpn am Ende einen Euro ausgezahlt (es kann insgesamt maximal 1 EUR gewonnen werden).

Experimenteller Aufbau: Die Eisverkäufer-Aufgabe (EVA)

Bei der Eisverkäufer-Aufgabe (EVA, Shohamy et al., 2004) handelt es sich um eine probabilistische Lernaufgabe. Die Aufgabe wird in zwei verschiedenen Zwischen-Subjekt-Bedingungen durchgeführt. Zur Erfassung des impliziten, belohnungsabhängigen Lernens wird in der Feedback-Bedingung bei korrekter Lösung ein *trial by trial*-Feedback (200 Durchgänge) in Form einer visuellen Rückmeldung mit einer monetären Belohnung vergeben. Der Pbn ist ein Eisverkäufer und soll entscheiden, ob der nächste Kunde schätzungsweise lieber Vanilleeis oder Schokoeis kaufen wird. Hat der Pbn richtig geantwortet, bekommt er ein Trinkgeld (1 Cent Münze) in eine dafür vorgesehene Schale. Ist die Antwort nicht korrekt, gibt es nur eine Rückmeldung. Anhand der Kombination des Auftretens vier bestimmter Hinweisreize (Fliege, Bart, Hut und Brille), sollten sich die Vorhersagen im Verlauf

verbessern.

Zum Vergleich des deklarativen Gedächtnisses wird außerdem eine Beobachtungsbedingung durchgeführt. Der Pbn ist ein Eisverkäufer und soll beobachten (100 Durchgänge), welcher Kunde welches Eis kauft. Wenn der Pbn fertig ist mit dem Einprägen, soll er eine Leertaste betätigen, um den nächsten Trial zu starten. In der Testphase wird dem Pbn jeweils ein Kunde gezeigt und der Pbn soll angeben, welche Eissorte dieser Kunde bevorzugt (100 Durchgänge). In dieser Bedingung erhalten die Pbn keine Rückmeldung.

Aufgezeichnet werden das jeweilige Muster, die Reaktion des Pbn und das aktuelle *Outcome*. Die Reaktion wird als optimal bewertet, wenn sie dem wahrscheinlicheren *Outcome* entspricht. Die Antwort wird entsprechend dem Vorgehen von Knowlton et al. (1994) als korrekt bewertet, wenn sie gleich der optimalen Reaktion ausgefallen ist. Dies hat zur Folge, dass es bei der Wahrscheinlichkeit von je 50 Prozent für beide *Outcomes* keine richtigen oder falschen Antworten gibt. Des Weiteren wurden Strategie-Analysen entsprechend dem Vorgehen von Gluck, Shohamy und Myers (2002) durchgeführt. Demnach werden drei verschiedene Strategien vorgeschlagen:

- *Multi-Cue-Strategie*: die optimale Lernstrategie, das heißt, der Pbn entscheidet sich jeweils für das wahrscheinlichere Ereignis und müsste im Verlauf des Experiments auf 100 Prozent korrekter Antworten kommen,
- *Einzel-Cue-Strategie*: suboptimale Strategie, bei der der Pbn auf einzelne Hinweisreize fokussiert anstatt alle vier Hinweisreize zu berücksichtigen und
- *Singleton-Strategie*: suboptimale Strategie, bei der der Pbn auf die Muster fokussiert, die nur einen Hinweisreiz enthalten anstatt alle vier Hinweisreize zu berücksichtigen.

Ohne zusätzliche Fragen ließ sich nur die Singleton-Strategie anhand der Daten überprüfen und deren Verwendungshäufigkeit in den Gruppen vergleichen. Dazu wurden die relativen Häufigkeiten und Vorhersagefehler der Stimuli mit nur einem präsenten Cue mit denen mit zwei oder mehr Cues verglichen.

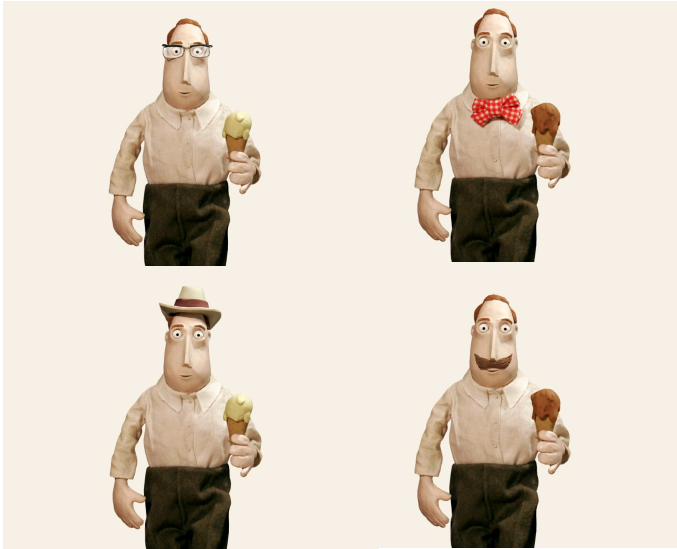


Abbildung 5.1: Figur des Eisverkäufers mit den vier verschiedenen Hinweisreizen und zwei möglichen Outcomes in der Eisverkäuferaufgabe.

Stimuli Die Figur für die Aufgabe wurde von dem Dipl.-Grafik-Designer Thorsten Droessler für seinen Film »Nebenan« entwickelt und freundlicherweise für das Experiment zur Verfügung gestellt (siehe Abb. 5.1). Zusätzlich wurden von dem Grafik-Designer vier zusätzliche Kleidungsstücke (hellbrauner Hut, schwarze Brille, mittelbrauner Bart, rot-weiße Fliege) entworfen, die als Hinweisreize fungieren. Die Figur wurde vom Designer jeweils allein, mit jedem Hinweisreiz und mit jeder Eis-sorter digital fotografiert. Daraus entstanden sieben Rohbilder. Die Kombinationen der verschiedenen Hinweisreize und der beiden möglichen *Outcomes* (Vanilleeis, Schokoeis) wurden im Adobe Photoshop (Version 10.0 für Apple MacIntosh) erstellt. Damit ergaben sich insgesamt 14 verschiedene Stimuli mit je zwei *Outcomes* also 28 verschiedene Durchgänge. Diese wurden in zufälliger, fester Reihenfolge in je zwei 100er Blocks via Power-Point (Version 2004 für Apple Macintosh bzw. Microsoft Windows) zusammengestellt und präsentiert.

Die *Outcomes* waren jeweils gleich wahrscheinlich, aber für jeden Hinweisreiz

Tabelle 5.2: Wahrscheinlichkeitsstruktur der Eisverkäufer-Aufgabe (EVA).

M	C				P(C)							
	1	2	3	4	P(M)	F/G	F/1.	F/2.	P(O)	F(V)/G	F(V)/1.	F(V)/2.
A	0	0	0	1	0.095	19	10	09	0.89	17	09	08
B	0	0	1	0	0.045	09	04	05	0.78	07	03	04
C	0	0	1	1	0.130	26	13	13	0.92	24	12	12
D	0	1	0	0	0.045	09	04	05	0.22	02	01	01
E	0	1	0	1	0.060	12	06	06	0.83	10	05	05
F	0	1	1	0	0.030	06	03	03	0.50	03	02	01
G	0	1	1	1	0.095	19	10	09	0.89	17	09	08
H	1	0	0	0	0.095	19	10	09	0.11	02	01	01
I	1	0	0	1	0.030	06	03	03	0.50	03	01	02
J	1	0	1	0	0.060	12	06	06	0.17	02	01	01
K	1	0	1	1	0.045	09	04	05	0.55	05	02	03
L	1	1	0	0	0.130	26	13	13	0.08	02	01	01
M	1	1	0	1	0.045	09	04	05	0.44	04	02	02
N	1	1	1	0	0.095	19	10	09	0.11	02	02	01
S					1.000	200	100	100		100	50	50

Anmerkungen. C - Hinweisreize, F - Frequenz, F/G - Frequenz alle *Trials*, F/1. Frequenz erste Testhälfte, F/2. Frequenz zweite Testhälfte M - Muster, O - Outcome, P - Wahrscheinlichkeit, S - Summe, V - Vanille-Eis.

unabhängig mit einer festen Wahrscheinlichkeit von: $P(\text{Vanille}/\text{Hut vorhanden}) = .80$, $P(\text{Vanille}/\text{Brille vorhanden}) = .60$, $P(\text{Vanille}/\text{Bart vorhanden}) = .40$ und $P(\text{Vanille}/\text{Fliege vorhanden}) = .20$. Die Wahrscheinlichkeit für das zweite Outcome betrug entsprechend $1 - P(\text{Vanille}/\text{Hinweisreiz vorhanden})$. Hinweisreiz 1 erscheint z. B. in sieben Mustern (H–N) und damit in 100 *Trials*. Das Outcome Vanille tritt somit 80 mal auf; entsprechendes gilt für die drei übrigen Hinweisreize. Die 200 *Trials* wurden für alle Probanden in beiden Bedingungen in derselben zufälligen Reihenfolge dargeboten. Die Wahrscheinlichkeitsstruktur ist in Tabelle 5.2 dargestellt.

Vorgehen in der Feedback-Bedingung Das Experiment wurde jeweils im Power-Point im *Full-Screen-Modus* präsentiert auf einem 17 Zoll-PC-Notebook dargeboten. Die Startfolie beginnt mit »Willkommen in der Eisdiele« für fünf Sekunden. Danach folgt die Folie 2 mit der Instruktion: »Im folgenden Spiel sind Sie ein Eisverkäufer. Kunden werden in die Eisdiele kommen und entweder ein Vanilleeis oder ein Schokoeis kaufen. Versuchen Sie jedes Mal, wenn ein Kunde kommt, zu erraten, welche Eissorte er kaufen wird und sagen Sie die Antwort laut an. Anfangs werden Sie eher raten, im Laufe des Spiels werden Sie jedoch in Ihrer Vorhersage besser werden. Wenn Sie richtig liegen, erhalten Sie 1 Cent. Versuchen Sie, so viele Münzen wie möglich zu sammeln. Viel Glück! Weiter mit Leertaste...«. Dann erscheint ein Beispielstimulus (Folie 3) mit einem prototypischen Kunden ohne Hinweisreiz ohne Zeitbegrenzung, gefolgt von Folie vier »Für Start bitte Leertaste drücken«. Der Versuchsablauf sieht wie folgt aus:

- Feedbackbedingung

Folie 1 – »Willkommen in der Eisdiele« (5 Sekunden [s]),

Folie 2 – Instruktion (keine Zeitbegrenzung),

Folie 3 – Beispielitem (keine Zeitbegrenzung),

Folie 4 – »Für Start bitte Leertaste drücken«

Folie 5 – erster Kunde (2s),

Folie 6 – erster Kunde mit der Aufforderung »Bitte antworten!« (3s),

Folie 7 – weiße Folie (1s),

Folie 8 – erster Kunde mit der richtigen Eissorte (3s),

Folie 9 – Für den nächsten Reiz bitte Leertaste drücken usw.

Direkt neben dem Computer steht eine reale Trinkgeldschale. Für jede richtige Antwort erhält der Pbn ein 1 Cent-Stück in diese Schale. Ihm wird vorher mitgeteilt, dass er den gewonnenen Betrag behalten darf. Tatsächlich erhalten alle Pbn (auch die Teilnehmer der Beobachtungsbedingung) den maximal gewinnbaren Betrag von zwei Euro ausbezahlt.

Vorgehen in der Beobachtungsbedingung Das Experiment wurde jeweils im Power-Point im *Full-Screen-Modus* präsentiert auf einem 17 Zoll-PC-Notebook dargeboten. Die Startfolie beginnt mit »Willkommen in der Eisdiele« für fünf Sekunden. Danach folgt die Instruktion: »Sie werden im Folgenden Bilder von Kunden sehen, die ihre Lieblingseissorte in der Hand halten – entweder ein Vanilleeis oder ein Schokoeis. Passen Sie gut auf. Später sollen Sie sich an die Eissorte erinnern, welche der jeweilige Kunde bevorzugt. Viel Glück! Weiter mit Leertaste...«. Dann erscheint ein Beispielstimulus (Folie 3) mit einem prototypischen Kunden ohne Hinweisreiz und ohne Zeitbegrenzung, gefolgt von Folie 4 »Für Start bitte Leertaste drücken«. Die Instruktion für die Testphase lautet wie folgt: »Im Folgenden sehen Sie dieselben Kunden ohne ihr Lieblingeis. Sagen Sie jedes Mal, wenn ein Kunde kommt, ob er ein Vanilleeis oder ein Schokoeis kaufen wird. Weiter mit Leertaste«. Der Versuchsablauf sieht wie folgt aus:

- Beobachtungsphase

- Folie 1 – »Willkommen in der Eisdiele« (5s),
- Folie 2 – Instruktion (keine Zeitbegrenzung),
- Folie 3 – Beispielitem (keine Zeitbegrenzung),
- Folie 4 – »Für Start bitte Leertaste drücken«,
- Folie 5 – erster Kunde mit Eis (3s),
- Folie 6 – »Für den nächsten Reiz bitte Leertaste drücken«,
- Folie 7 – zweiter Kunde mit Eis (3s) usw.

- Testphase

- Folie 1 – Instruktion (keine Zeitbegrenzung),
- Folie 2 – »Für Start bitte Leertaste drücken.«,
- Folie 3 – erster Kunde (2s),
- Folie 4 – erster Kunde mit der Aufforderung »Bitte antworten!« (3s),
- Folie 5 – »Für den nächsten Reiz bitte Leertaste drücken.« usw.

Resultierende Variablen

Als abhängige Variablen interessierten bei der EVA jeweils die relativen Häufigkeiten optimaler Antworten in beiden Bedingungen. Außerdem kann der Lernverlauf in der belohnten Feedback-Bedingung in der ersten und zweiten Hälfte des Experiments analysiert werden, um eine Lernkurve abbilden zu können. Darüber hinaus lässt sich der Lernerfolg hinsichtlich der unterschiedlichen Itemschwierigkeiten in den beiden Bedingungen berechnen. Überdies können bestimmte Lernstrategien identifiziert (s. o.) und deren Auftretenshäufigkeit verglichen werden. Entsprechend dem Vorgehen von Shohamy et al. (2004) ist von einem Lernerfolg auszugehen, wenn die Häufigkeit optimaler Reaktionen mindestens bei 60 Prozent liegt.

Experimentelle Abwandlung: *Within-Subjects-Design*

Da sich bei der Durchführung und Auswertung der EVA in Studie 1a einige Probleme ergaben, mussten Veränderungen am Experiment vorgenommen werden. Ein Problem ergab sich durch die Länge des Experiments. Darüberhinaus war eine Auswertung der Lernkurven nur für die ersten und zweiten 100 Durchgänge möglich, da nur zwei ausbalancierte Blöcke an Durchgängen durchgeführt worden sind. Außerdem traten die Stimuli nicht gleich häufig auf. Unterschiedlich »schwierige« Items konnten somit unterschiedlich häufig gelernt werden, wobei »schwierigere« Items seltener auftraten. Dies führte dazu, dass sich bei den Items der »schwierigeren« Muster bei allen Pbn eine Anzahl korrekter Antworten im Ratebereich zeigte. Somit sollte die Anzahl der Durchgänge reduziert und in mehreren kleineren Blöcken ausbalanciert werden. Außerdem sollten alle Items etwa vergleichbar häufig auftreten. Um dies zu erreichen, wurde die Anzahl der Durchgänge für beide Bedingungen reduziert und die Musterkombinationen traten ähnlich häufig auf. Gleichzeitig wurde die Zuordnung der Hinweisreize und *Outcomes* variiert mit einer festen Wahrscheinlichkeit von: $P(\text{Vanille}/\text{Bart vorhanden}) = .80$, $P(\text{Vanille}/\text{Fliege vorhanden}) = .60$, $P(\text{Vanille}/\text{Hut vorhanden}) = .40$ und $P(\text{Vanille}/\text{Brille vorhanden}) = .20$. Die Wahrscheinlichkeit für das zweite *Outcome* betrug entsprechend $1 - P(\text{Vanille}/\text{Hinweisreiz vorhanden})$. Die Kombinationen, in denen die beiden gegenwahrscheinlichen Hinweisreize aufeinander

treffen (Hinweisreiz 1 und 4 - Muster I sowie Hinweisreiz 2 und 3 - Muster F), wurden nicht verwendet, da sich die Wahrscheinlichkeit für die beiden Ereignisse mit .50 ergibt und diese Items nicht mit in die Auswertung eingehen. Damit werden die zwölf verschiedenen Muster zufällig verteilt, je fünf mal in drei etwa gleichen, zufällig angeordneten Blocks von 56 Durchgängen (insgesamt 168 Durchgänge) dargeboten. Die Pbn wurden den beiden Reihenfolgemoöglichkeiten randomisiert zugeordnet.

Als abhängige Variablen interessierten wieder die relativen Häufigkeiten optimaler Antworten in beiden Bedingungen, der Lernverlauf in der belohnten Feedback-Bedingung in der ersten und zweiten Hälfte des Experiments sowie der Lernerfolg hinsichtlich der unterschiedlichen Itemschwierigkeiten (Vorhersagegehalt der Stimuluskonfigurationen) in den beiden Bedingungen.

Um eine vergleichbare, trotzdem jedoch innerhalb der Pbn variierbare Beobachtungsbedingung testen zu können, wurde eine Parallelversion mit den Stimuli der Wetter-Vorhersage-Aufgabe von Knowlton und Kollegen (1994) konstruiert. Für diese Aufgabe werden vier Tarot-Karten mit unterschiedlichem Muster (Quadrat, Dreiecke, Kreise, Rauten) in zwölf verschiedenen Kombinationen dargeboten. Anhand dieser Karten sollen Sonnenschein und Regenwetter vorhergesagt werden. Die Hinweisreize weisen eine feste Wahrscheinlichkeit für das *Outcome* Sonnenschein auf: $P(\text{Sonne/Quadrat vorhanden}) = .80$, $P(\text{Sonne/Dreieck vorhanden}) = .60$, $P(\text{Sonne/Kreis vorhanden}) = .40$ und $P(\text{Sonne/Raute vorhanden}) = .20$. Die Kombinationen in denen die beiden gegenwahrscheinlichen Hinweisreize aufeinander treffen (Hinweisreiz 1 und 4 - Muster I sowie Hinweisreiz 2 und 3 - Muster F) wurden nicht verwendet, da sich die Wahrscheinlichkeit für die beiden Ereignisse mit .50 ergibt und diese Items nicht mit in die Auswertung eingehen. Insgesamt wurden die zwölf verschiedenen Muster zufällig verteilt, je fünf mal in drei gleichen Blöcken von 60 Durchgängen (insgesamt 180 Durchgänge) dargeboten. Eine vollständig gleichhäufige Präsentation der einzelnen Stimuluskonfigurationen ließ sich aufgrund der Wahrscheinlichkeitsstruktur der Aufgabe jedoch nicht realisieren. Das weitere Vorgehen entspricht dem oben genannten zur EVA.

Schätzung des Vorhersagefehlers Als zusätzlicher Parameter des belohnungsabhängigen Lernens lässt sich der Vorhersagefehlers schätzen. Entsprechend dem

Vorgehen von Rodriguez, Aron und Poldrack (2006) wird über eine von Gluck und Bower (1988) modifizierte Version des RW-Modells (Rescorla, 1972) für 14 Input-Knoten mit gewichteten Verbindungen zu zwei Output-Knoten die Schätzung des Vorhersagefehlers berechnet. Für jeden Durchgang ergibt sich die Lernaktivität wie folgt:

$$O_i = \sum V_{ij} I_j$$

und die jeweilige Änderung des Gewichts je Durchgang mit:

$$\Delta V_{ij} = \epsilon Z_i (\lambda_i - O_i) I_j.$$

Dabei kann $i = 1, 2$ für die beiden *Output*-Knoten und $j = 1, \dots, 14$ für die *Input*-Knoten annehmen. O_i ist der i -te *Output*-Knoten. V_{ij} ist die Assoziationsstärke von i zu j und kann Werte zwischen 0 – 1 annehmen. ϵ entspricht der Lernrate, $\lambda_i = 0, 1$ ist der *Target*-Wert für den i -ten *Output*-Knoten hinsichtlich des aktuellen *Outcomes* und $Z_i = 0, 1$ ist die Antwort des Pbn. Z_i wurde hinzugefügt, um mit dem Modell die individuelle Antwort eines jeden Pbn simulieren zu können. Mit dem Einschluss des Z_i -Faktors wurde somit eine plausible biologische Hebbische Lernregel integriert, welche die Autoren in Anlehnung an Schultz (2002) wie folgt interpretieren: I_j ist die präsynaptische, Z_i die postsynaptische und $\lambda_i - O_i$ die dopaminerge Aktivität.

Das Modell diente zunächst einmal dazu, einen schlüssigen Lern-Parameter ϵ zu finden. Die Gewichte wurden mit kleinen Werten indiziert (± 0.5), Antworten des Modells wurden nach dem stärksten *Output*-Knoten gewählt (z. B. $Z_1 = 1$ wenn $O_1 > O_2$ oder $Z_2 = 1$ wenn $O_2 > O_1$). Somit wurde eine Lernrate ($\epsilon = 0.02$) für die durchschnittliche Leistung über 50 Simulationen des Modells gefunden, passend zur generellen mittleren menschlichen Lernleistung. Diese Lernrate diente der Modellierung des Vorhersagefehlers je Pbn. Diesbezüglich wurden dann später die Gewichte auf Null fixiert (Werte über Null hätten den Reaktionsfehler beinhalten). Variabilität über Pbn wurde über Z_i gewährleistet, welches den vom Pbn gewählten *Output*-Knoten je *Trial* wiedergibt (z. B. $Z_1 = 1$ wenn Kategorie 1 gewählt wurde und $Z_1 = 0$ im Fall der anderen Kategorie). Der mittlere Vorhersagefehler (MSPE) je *Trial* berechnet sich wie folgt:

$$MSPE = 0.5 \sum_i (\lambda_i - O_i)^2.$$

Aus dieser simulierten Formel lässt sich auch ein Vorhersagefehler in der konkreten Untersuchung für jeden Pbn und jedes Muster berechnen:

$$MSPE = 0.5 \sum_{i,j} (RH_{i,j} - P(O)_{i,j})^2,$$

wobei RH die relative Häufigkeit für eine $i = 1, 2$ optimale Antwort bezüglich des Musters $j = 1, \dots, 14$ bezeichnet und $P(O)$ die tatsächlich Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des *Outcomes* $i = 1, 2$ bei dem Stimulus O_j . Der Vorhersagefehler ermöglicht somit eine Aussage über die mittlere Genauigkeit der Vorhersage bezüglich der jeweiligen Schwierigkeit und Vergleich der Vorhersagegenauigkeit zwischen den Gruppen.

5.3 Explizites belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten

Zur Erfassung des expliziten Belohnungslernens oder belohnungsabhängigen Entscheidungsverhaltens wurde ein Kartenspiel auf der Basis eines *Go/No go*-Paradigmas in Form einer Diskriminationslernaufgabe eingesetzt. Der experimentelle Aufbau orientierte sich an der Untersuchung von Newman, Widom und Nathan (1985). Entsprechend der Originalstudie wurde die Aufgabe in zwei verschiedenen Durchführungsbedingungen angewendet, die jeweils randomisiert dargeboten wurde. Die beiden Varianten unterschieden sich hinsichtlich der Verhaltenskonsequenz (variierende Gabe von Belohnung und Bestrafung). Ziel war es, den Einfluss von Verstärkern auf die Verhaltenshemmung (*Go*- und *No go*-Reaktionen) der Experimentalgruppen zu untersuchen. Das Stimulusmaterial bestand jeweils aus einem Stapel von 80 Karten ($11.8\text{cm} \times 7.2\text{cm}$) mit zufälligen, unterschiedlichen zweistelligen Zahlen (Höhe: 2.5cm). Um Reihenfolge, Übungs- und Interferenzeffekte zu minimieren, wurden für jeden Pbn und jeweils beide Varianten neue, zufällige Zahlen verwendet. Jede Bedingung enthielt acht verschiedene Zahlen, die für jeden Pbn je zehnmal in zufälliger Reihenfolge vorkamen. Insgesamt gab es also zweimal 80 Durchgänge pro Vpn.

Die Bedingung mit Belohnung und Bestrafung entsprach der originalen PALR-Bedingung (*Passive avoidance with loss of reward*; nach Newman et al., 1985) und zielt darauf ab, Verhaltenstendenzen der passiven Vermeidung von Bestrafung zu

erfassen, die gleichzeitig mit einem geringeren Gewinn einhergehen. Zur Durchführung wurden vier von acht Karten jeweils zufällig in die Kategorie positive Stimuli (S^+) und die anderen vier Karten in die Kategorie negative Stimuli (S^-) eingeordnet. Die S^+ sollten gespielt, das heißt angetippt werden (*Go*). Die S^- -Stimuli erforderten entsprechend eine Unterdrückung der Reaktion und durften nicht angetippt werden (*No go*). Der Pbn sollte also durch Probieren und die folgende Belohnung oder Bestrafung herausfinden, welche die positiven und welche die negativen Karten sind. Dazu erhielt er folgende Instruktion:

»Im Folgenden werden Ihnen nacheinander 80 Karten mit verschiedenen zweistelligen Zahlen dargeboten. Dabei sollen bestimmte Karten angetippt werden, andere wiederum nicht. Ihre Aufgabe besteht darin, herauszufinden, auf welche dieser Karten Sie reagieren sollen. Bei jeder richtigen Reaktion erhalten Sie ein Cent-Stück, bei jeder falschen Reaktion wird Ihnen ein Cent-Stück weggenommen. Sie erhalten fünf Cent Startkapital. Sammeln Sie nun so viele Cent-Stücke wie möglich!«

Nachdem der Pbn die Instruktion gelesen hatte und mögliche Fragen geklärt waren, startete das Experiment. Der Versuchsleiter legte die Karten einzeln, in zufälliger Reihenfolge vor. Tippte der Proband einen S^+ korrekt an, erhielt er einen Cent (Belohnung) und die Reaktion wurde als korrekt protokolliert. Unterblieb eine erforderliche *Go*-Reaktion, erfolgte weder eine Belohnung noch eine Bestrafung. Diese unterlassene Reaktion wurde als Unterlassungsfehler (UF) gewertet. Wurde eine *No go*-Reaktion korrekt unterdrückt, wurde sie als korrekte Antwort registriert (ohne Belohnung). Wurde hingegen ein S^- angetippt, also fälschlicherweise reagiert, erfolgte eine Bestrafung. Dem Pbn wurde ein Cent-Stück weggenommen und die Reaktion als Handlungsfehler (HF) registriert. Der Pbn konnte folglich nur dann etwas gewinnen oder verlieren, wenn er eine Reaktion zeigte. Zu Beginn erhielt der Pbn ein Startguthaben von fünf Cent. In jedem Durchgang wurde eine neue Karte präsentiert. Es sollte unmittelbar entschieden werden (max. drei Sekunden), ob diese Karte gespielt wird oder nicht, bevor die nächste Karte erscheint.

Die reine Belohnungsbedingung entspricht der so genannten RRI-Bedingung (*Reward for response inhibition*; nach Newman et al., 1985) und untersucht, ob die Belohnung einer Verhaltensunterdrückung zu geringeren Fehlerraten führt. Es wurden wieder vier von acht Karten vom Versuchsleiter zufällig in die Kategorie S^+ und die anderen vier Karten in die Kategorie S^- eingeordnet. Die S^+ sollten gespielt, das heißt vom Pbn angetippt werden (*Go*). Die S^- -Stimuli erforderten entsprechend

eine Unterdrückung der Reaktion und durften nicht angetippt werden (*No go*). Der Pbn sollte durch Probieren und die nachfolgende oder ausbleibende Belohnung herausfinden, welche die positiven und welche die negativen Karten sind. Dazu erhielt er folgende Instruktion:

»Im Folgenden werden Ihnen nacheinander 80 Karten mit neuen, verschiedenen zweistelligen Zahlen dargeboten. Dabei sollen bestimmte Karten angetippt werden, andere wiederum nicht. Ihre Aufgabe besteht darin, herauszufinden, auf welche dieser Karten Sie reagieren sollen. Bei jeder richtigen Reaktion erhalten Sie ein Cent-Stück. Sammeln Sie so viele Cent-Stücke wie möglich!«

Nachdem der Pbn die Instruktion gelesen hatte und mögliche Fragen geklärt waren, startete das Experiment. Der Versuchsleiter legte die Karten einzeln, in zufälliger Reihenfolge vor. Tippte der Proband einen S^+ an oder einen S^- nicht an, erhielt er einen Cent (Belohnung) und die Reaktion wurde als korrekt protokolliert. Unterblieb eine erforderliche *Go*-Reaktion oder wurde fälschlicherweise auf einen S^- reagiert, erfolgte weder eine Belohnung noch eine Bestrafung. Diese Reaktionen wurde entweder als Unterlassungsfehler oder als Handlungsfehler protokolliert.

Um eine zügige, objektive und fehlerfreie Durchführung zu gewährleisten, wurden vor jeder Untersuchung für jeden Probanden die Protokollbögen so vorbereitet, dass die zufälligen Reihenfolgen der Karten und Zahlen und die erforderlichen Reaktionen vorher vermerkt wurden. Während der Untersuchung waren nun nur noch die Reaktionen zu notieren, abzugleichen und die entsprechende Verstärkung zu verabreichen.

Resultierende Variablen

Die Fähigkeit zur Verhaltenshemmung ist zweidimensional und kann sowohl nach unten als auch nach oben vom durchschnittlichen Niveau abweichen. Das heißt, es kann eine mangelnde, aber auch eine übermäßige Verhaltenshemmung vorliegen. Auf der Verhaltensebene kann sich eine mangelnde Verhaltenshemmung in überdurchschnittlich vielen Handlungsfehlern und gleichzeitig durchschnittlich oder unterdurchschnittlich vielen Unterlassungsfehlern manifestieren. Eine übermäßige Verhaltenshemmung sollte sich wiederum in überdurchschnittlich vielen Unterlassungsfehlern sowie gleichzeitig durchschnittlich oder unterdurchschnittlich vielen Handlungsfehlern bemerkbar machen.

Als abhängige Variablen resultierten folglich Handlungsfehler (falsch-positive Reaktionen) und Unterlassungsfehler (falsch-negative Reaktionen). Die Auswertung korrekter Reaktion erfolgte explorativ. Weiterhin lässt sich das Antwortverhalten der Probanden genauer analysieren, um eventuell vorliegende Antwortstrategien oder Antworttendenzen zu identifizieren. Berechnet werden können hierzu der Diskriminationsindex d' . Dieser erfasst die Diskrepanz zwischen Treffern (*Hits* H) und Handlungsfehlern (*False alarms* F). Dazu werden die beiden z -transformierten relativen Häufigkeiten der *Hits* und *False alarms* voneinander subtrahiert.

$$d' = z(H) - z(F)$$

Je größer d' , desto besser ist die Diskriminationsleistung. C beschreibt die Antworttendenz, die Neigung einer Person in eine bestimmte Richtung zu antworten:

$$C = -0.5(z(H) + z(F))$$

Stimuli werden in diesem Fall vermehrt als *No go* klassifiziert. Die Probanden antworten also eher »vorsichtig«. Werden Stimuli vermehrt als *Go* eingestuft, ist also $C < 0$, spricht dies für eine liberale Antworttendenz.

5.4 Die Stimmungsinduktion

Um Versuchspersonen im Labor experimentell in eine gewünschte Stimmung zu versetzen, wurden so genannte Induktionsverfahren verwendet. Die verschiedenen Methoden unterscheiden sich voneinander hinsichtlich ihrer praktischen Durchführbarkeit und Wirkung. Die beiden unten genannten sind, insbesondere in Verknüpfung, die effektivsten Methoden (Gerrards-Hesse, Spies & Hesse, 1994).

Die freie Erinnerung an biografische Erlebnisse durch Memorieren ist eine reliable Form der Stimmungsinduktion, bei welcher die Pbn aufgefordert werden, sich an besonders traurige, depressive beziehungsweise besonders euphorisierende Lebensereignisse zu erinnern, die sie in Form eines Aufsatzes niederschreiben sollen. In der Regel wird dafür ein Zeitaufwand von acht bis zehn Minuten benötigt. Die Pbn werden ermuntert, die Episode sehr anschaulich und detailliert zu schildern, da so der jeweilige valenzkongruente Stimmungseffekt verstärkt werden kann. Der

Umfang des Textes oder die Stärke der darin ausgedrückten Emotionalität üben dagegen keinen so starken Einfluss auf den Effekt aus. Mittels der Memoriermethode kann die jeweilige Stimmung 12–15 Minuten aufrechterhalten werden. Nach etwa 15–20 Minuten nivelliert sich der Zustand zurück auf das Ausgangsniveau (Abele, 1990).

Eine weitere Methode ist die Präsentation emotionsinduzierenden Materials, wie die Velten-Technik (Listen mit emotionsbezogenen Aussagen), die Präsentation eines Filmausschnittes bzw. einer Geschichte oder das Vorspielen eines Musikstückes. Die Wirksamkeit dieser Verfahren kann noch erhöht werden, indem die Vpn instruiert werden, sich in den jeweiligen Stimmungszustand hineinzusetzen. Mehrere Untersuchungen kamen in der Vergangenheit zu der Feststellung, dass die Filmmethode das effektivste Verfahren der Stimmungsinduktion ist (Gerrards-Hesse et al., 1994; Westermann et al., 1998). Besonders wirksam ist diese Methode außerdem dann, wenn die Probanden über die Verfahren informiert werden und es sich nicht um Psychologiestudenten handelt (Westermann et al., 1996). Die mit dieser Methode induzierte Stimmung weist eine vergleichbare Dauer und Nivellierungszeit auf wie die biografische Induktionsform (R. Mitchell & Phillips, 2007). Die Präsentation emotionsbezogener Filmausschnitte mit der expliziten Aufforderung, sich in den emotionalen Zustand hineinzusetzen erzielte bei negativer Induktion Effektivitätswerte von etwa 92 Prozent und bei positiver Stimmungsinduktion bis zu 100 Prozent (Gerrards-Hesse et al., 1994).

In einem Überblicksartikel zur Effektivität von Stimmungsinduktionsverfahren wurden elf verschiedene Techniken aus 138 Studien zur experimentellen Erzeugung positiver und negativer Stimmungszustände miteinander verglichen (Westermann et al., 1998). Zudem fanden sich für negative Stimmungsinduktionsverfahren größere Effektstärken als für positive. Das heißt, eine negative Stimmung lässt sich stärker und wirksamer induzieren als eine positive. Überdies kamen die Autoren zu dem Schluss, dass sich die Kombination mehrerer Instrumente und insbesondere die Methode einer Film- oder Geschichtenpräsentation mit der Instruktion, sich in die Geschichte des Films hineinzusetzen, gut eignet. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass experimentell erzeugte Stimmungen insgesamt nicht so lange anhalten, wie eine reale dysphorische Stimmung, sondern nur etwa 15–20 Minuten (R. Mitchell & Phillips, 2007). Deshalb wurden in der vorliegenden Studie die Induktionen der Stimmung wiederholt.

5.4.1 Verwendete Methoden

Es wurden zwei Stimmungsinduktionsmethoden verwendet: 1. Memorieren biografischer Ereignisse bei gleichzeitiger Darbietung entsprechender Musikstücke und 2. Filmausschnitte. Ein inhaltlicher, methodischer Vergleich der beiden Induktionsformen ist nicht Ziel dieser Arbeit und entsprechende Auswertungen zur Effektivität erfolgen lediglich aus Gründen der Vollständigkeit. Da sich die Effektivität der einzelnen methodischen Vorgehensweisen durch Kopplung erhöhen lässt, wurde in der ersten Methode das Memorieren eines biografischen Erlebnisses mit der Darbietung eines traurigen, euphorischen oder neutralen Musikstückes über Kopfhörer kombiniert. Die Musikstücke wurden in einer Voruntersuchung ausgewählt und sollten das Hineinversetzen in das erlebte Ereignis verstärken. Die Filmszenen für die Stimmungsinduktion *via* Filmausschnitten sind der Autorin freundlicherweise von PD Dr. Michael Macht von der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt worden. Die Effektivität dieser Methode und des verwendeten Materials sind in einer experimentellen Untersuchung der Kollegen überprüft worden (Macht & Mueller, 2007). Für die Induktion der dysphorischen Stimmung wurde den Pbn ein Filmausschnitt aus „The Champ“ (3 : 03min) vorgespielt, für die euphorische Stimmung eine Szene aus „Harry und Sally“ (2 : 45min) und zur Kontrolle wurde ein neutraler Bericht über „Kupferherstellung“ (2 : 02min) gezeigt.

Voruntersuchung Methode 1

Es wurden insgesamt 64 Musikstücke ausgewählt, die im Juni 2006 in insgesamt zwei Sitzungen von 13 DiplomandInnen des Lehrstuhls für Klinische Psychologie hinsichtlich ihrer Empfindung, der spezifischen emotionalen Valenz und der empfundenen Erregung beurteilt wurden. Es wurden klassische, non-verbale Musikstücke vorgegeben und für die Beurteilung auf eine Länge von zwei Minuten gekürzt. Die Aufgabe des jeweiligen Beurteilers bestand darin, jedes Musikstück hinsichtlich seiner Valenz auf drei verschiedenen Skalen einzuschätzen. Die Beurteiler sollten ihre »Empfindung« und »Erregung« hinsichtlich des Materials mittels der visuellen *Self-Assessment Manikin*-Skala (SAM; Bradley & Mogg, 1994) einschätzen. Unter den Figuren der Skala befand sich jeweils eine neunstufige Skala für die Empfindung von 1 (sehr unangenehm) bis 9 (sehr angenehm), für die spezifische emotionale

Empfindung oder Valenz von 1 (depressiv) bis 9 (euphorisch) und für die Erregung 1 (sehr niedrig) bis 9 (sehr stark), auf der die Pbn ankreuzen sollten, wie angenehm bzw. erregend das jeweilige Item auf sie wirkt.

Zur Auswahl geeigneter Stimuli für die drei emotionalen Kategorien - dysphorisch, euphorisch, neutral - wurden die Einschätzungen für jedes Item über die 13 Beurteiler hinweg gemittelt und für die Kategorien in eine Rangfolge der Mittelwerte gebracht. Es wurden jeweils die zwei bzw. drei am niedrigsten, mittleren bzw. höchsten Empfindungswerte (Angenehmheit und Depressivität/Euphorie) für die drei Kategorien ausgewählt. Stimuli, die einen Geschlechtseffekt aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Da sich die Kategorien hinsichtlich der Valenzeinschätzung ausreichend voneinander unterscheiden sollten, wurden die ausgewählten Stimuli hinsichtlich ihrer Werte auf den drei Skalen gemittelt und auf Unterschiede geprüft. In der Tabelle 6.4 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Valenzeinschätzungen auf den Skalen »Empfindung«, »spezifische, emotionale Valenz« und »Erregung« aufgeführt. Die spezifischen, emotionalen Valenzeinschätzungen der depressiven ($t(12) = 6.02; p < .001$) und euphorischen ($t(12) = 9.76; p < .001$) Stimuli waren signifikant verschieden von denen der neutralen Musikstücke und unterschieden sich untereinander ($t(12) = 10.33; p < .001$). Die Angenehmheit/Unangenehmheit der depressiven ($t(12) = 3.36; p < .006$) und euphorischen ($t(12) = 3.87; p < .002$) Stimuli unterschied sich von denen der neutralen Musikstücke und zwischen depressiven und euphorischen Musikstücken ($t(12) = 7.52; p < .001$). Hinsichtlich der Skala Erregung unterschieden sich euphorische Musikstücke von depressiven ($t(12) = 7.80; p < .001$) und neutralen ($t(12) = 8.29; p < .001$); die neutralen waren jedoch vergleichbar erregend wie die depressiven Musikstücke ($t(12) = 1.01; p < .34$)

5.4.2 Durchführung der Stimmungsinduktion

Methode 1

Vor der Stimmungsinduktion erfolgte eine klinisch-psychologische Diagnostik mittels klinischem Interview (erweitertes SKID-Screening), Depressionsfragebogen (BDI) und aktueller Befindlichkeitsskala (POMS). Dann wurde entschieden, ob die Pbn an der Untersuchung teilnehmen können (keine psychische Störung, BDI <

Tabelle 5.3: Mittelwerte und Standardabweichung der Empfindung, Erregung und spezifischen Valenzeinschätzungen der drei Kategorien.

(N=13)	Empfindung		spez. Valenz		Erregung	
	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)
<i>Depressive Musikstücke</i>						
Love Theme (Hirschfelder)	5.31	(1.38)	2.69	(1.38)	3.54	(2.44)
3.Akt La Traviata (Verdi)	4.46	(2.26)	3.00	(1.58)	3.15	(2.23)
<i>Neutrale Musikstücke</i>						
Einsame Blumen (Schumann)	5.69	(1.49)	4.38	(1.12)	2.62	(1.19)
Lever de Jour (Ravel)	5.62	(1.71)	5.46	(0.66)	3.46	(1.89)
<i>Euphorische Musikstücke</i>						
La Valse d'Amelie (Tiersen)	7.00	(1.58)	6.54	(1.13)	5.38	(2.06)
Donner und Blitz (Strauß)	7.31	(1.37)	8.08	(1.03)	7.46	(1.39)
Carmen Suite (Bizet)	7.08	(0.64)	7.69	(1.11)	5.54	(2.22)

Anmerkung. Empfindung - Skala Empfindung sehr unangenehm bis sehr angenehm; Erregung - Skala Erregung sehr niedrig bis sehr stark; M - Mittelwert; SD - Standardabweichung; spez. Valenz - Skala spezifische emotionale Valenz sehr depressiv über neutral bis sehr euphorisch.

17) und ob sie der neutralen (erhöhter BDI-Wert zwischen 11–16) oder einer der beiden anderen Gruppen (BDI < 11). Für die Induktion der jeweiligen Stimmung wurden den Pbn zunächst die entsprechenden Musikstücke über Kopfhörer dargeboten. Währenddessen sollten sie ein passendes Erlebnis memorieren und nach drei Minuten niederschreiben. Danach bekamen die Pbn bis zu zehn Minuten Zeit, um das jeweilige Ereignis so konkret, ausführlich und genau wie möglich schriftlich zu schildern. Die Instruktionen lauteten wie folgt:

»Im Folgenden werden Sie Musik hören. Ihre Aufgabe ist es, sich, während im Hintergrund die Musik läuft, 1. ein besonders positives Ereignis vorzustellen, eines bei dem Sie sehr glücklich waren und sich in Hochstimmung befanden/ 2. ein sehr negatives Ereignis aus Ihrem Leben zu schildern, bei dem Sie sehr traurig waren und sich in sehr niedergeschlagener Stimmung befanden/ 3. ein neutrales Ereignis vorzustellen, bei dem Sie sich weder niedergeschlagen noch glücklich fühlten. Es sollte sich um ein Ereignis handeln, das heute noch manchmal nachwirkt. Sie haben drei Minuten Zeit, sich ein Ereignis zu überlegen. Dann werden Sie von

mir aufgefordert, es niederzuschreiben. Dafür stehen Ihnen zehn Minuten zur Verfügung. Schildern Sie Ihr erlebtes Ereignis möglichst konkret, ausführlich und anschaulich. Die Musik wird bei der Bearbeitung der Aufgabe weiterlaufen.«

Für den Manipulationscheck unmittelbar nach der Stimmungsinduktion wurde die Adjektivliste POMS (Biehl & Landauer, 1975) verwendet, ein Selbstbeurteilungsinstrument in Form einer *Rating*-Skala. Derartige Verfahren sind besonders gut für den prä- und postexperimentellen Vergleich der aktuellen Stimmung geeignet (Gerrards-Hesse et al., 1994). Dann wurde der erste Teil der Zielverfahren, die implizite Belohnungslernaufgabe EVA durchgeführt. Im Anschluss füllten die Probanden wieder die POMS-Adjektivliste aus und danach wurde die entsprechende Stimmung erneut induziert:

»Sie werden nun wieder Musik hören. Ich möchte Sie bitten, 1. dabei nochmals ein besonders positives Ereignis aus Ihrem Leben zu erinnern, bei dem Sie sehr glücklich waren und sich in Hochstimmung befanden/ 2. dabei nochmals ein sehr negatives Ereignis aus Ihrem Leben zu schildern, bei dem Sie sehr traurig waren und sich in sehr niedergeschlagener Stimmung befanden/ 3. ein neutrales Ereignis vorzustellen, bei dem Sie sich weder niedergeschlagen noch glücklich fühlten. Sie können das bereits geschilderte Erlebnis nochmals erinnern und weiter schriftlich vertiefen oder ein anderes Ereignis wählen. Es sollte sich um ein Ereignis handeln, das heute noch manchmal nachwirkt. Sie haben wieder drei Minuten Zeit, sich ein Ereignis zu überlegen. Dann werden Sie von mir aufgefordert, es niederzuschreiben. Dafür stehen Ihnen wieder zehn Minuten zur Verfügung. Schildern Sie Ihr erlebtes Ereignis möglichst konkret, ausführlich und anschaulich. Die Musik wird bei der Bearbeitung der Aufgabe weiterlaufen.«

Danach erfolgte wiederum ein Manipulationscheck via POMS und im Anschluss wurde der EST und die KST durchgeführt. Zum Abschluss wurde die Stimmung der Pbn über ein Gespräch und ein neutrales Musikstück nach Möglichkeit in den Ausgangszustand zurückversetzt. Es erfolgte zur Absicherung eine weitere Erfassung der emotionalen Befindlichkeit und bei Notwendigkeit ein weiteres Gespräch, bei dem eine Diplom-Psychologin, in dem Fall die Autorin, hinzugezogen wurde.

Methoden 2

Vor der Stimmungsinduktion erfolgte eine klinisch-psychologische Diagnostik mittels klinischem Interview (erweitertes SKID-Screening), Depressionsfragebogen (BDI) und aktueller Befindlichkeitsskala (POMS). Dann wurde entschieden, ob die Pbn an der Untersuchung teilnehmen können (keine psychische Störung, BDI < 17) und ob sie der neutralen (erhöhter BDI-Wert zwischen 11–16) oder einer der beiden anderen Gruppen (BDI < 11) zugeordnet werden. Für die Induktion der jeweiligen Stimmung wurden den Pbn zunächst die entsprechenden Filmszenen über ein Notebook 15 Zoll dargeboten. Die Pbn wurden instruiert, den Filmausschnitt sehr genau zu verfolgen, sich in die Situation der Protagonisten hineinzusetzen und die jeweilige Stimmung nachzuempfinden. Zur dysphorischen Induktion wird ein Filmausschnitt aus »The Champ« (3:03 Minuten) vorgespielt, für die euphorische Stimmung eine Szene aus »Harry und Sally« (2:45 Minuten) und zur Kontrolle wird ein neutraler Bericht über »Kupferherstellung« (2:02 Minuten) gezeigt (Macht & Müller, 2007). Die Instruktionen lauteten wie folgt: »Als nächstes werden Sie einen Filmausschnitt sehen, bei dem Sie sich nichts merken müssen. Schauen Sie sich diesen gut an und versuchen Sie, die dort ausgedrückten Gefühle und Stimmungen nachzuempfinden.«

Für den Manipulationscheck unmittelbar nach der Stimmungsinduktion wurde die Adjektivliste POMS (Biehl & Landauer, 1975) verwendet, ein Selbstbeurteilungsinstrument in Form einer Rating-Skala. Dann wurde der erste Teil der Zielverfahren, die implizite Belohnungslernaufgabe EVA durchgeführt. Im Anschluss füllten die Probanden wieder die POMS-Adjektivliste aus und danach wurde die entsprechende Stimmung erneut induziert: »Sie werden nun wieder denselben Filmausschnitt sehen. Sie müssen sich nichts merken. Schauen Sie sich nur aufmerksam den Filmausschnitt an und versuchen Sie, die dort ausgedrückten Gefühle und Stimmungen nachzuempfinden.«

Danach erfolgte wiederum ein Manipulationscheck via POMS und im Anschluss wurde die *Go/No go*-Aufgabe (s. o.) durchgeführt. Zum Abschluss wurde die Stimmung der Pbn über ein Gespräch und ein neutrales Musikstück nach Möglichkeit in den Ausgangszustand zurückversetzt. Es erfolgte zur Absicherung eine weitere Erfassung der emotionalen Befindlichkeit und bei Notwendigkeit ein weiteres Gespräch.

5.5 Begleitdiagnostik

Im Rahmen der klinischen Diagnostik wurden in erster Linie strukturierte Interviews und Selbsteinschätzungen genutzt. Eine mögliche aktuelle oder anamnestisch vorliegende klinisch relevante, psychopathologische Symptomatik wurde über ein standardisiertes klinisches Kurzinterview und anhand der Verhaltensbeobachtung in der Testsituation von den UntersucherInnen beurteilt. Depressive Symptome wurden anhand einer Selbstbeurteilungsskala genauer untersucht. Die Suchtproblematik wurde über ein weitergehendes Interview sowie vertiefende Selbstbeurteilungsmaße zum Rauchverhalten detailliert erfasst. Die momentane Befindlichkeit vor der Untersuchungssituation und jeweils vor und nach den Stimmungsinduktionen wurde über einen Selbstbericht erhoben. Soziobiographische Daten wurden nach dem Fragenkatalog zur Sozialformel von Leprow und Friege (1998) und die Händigkeit über einen entsprechenden Fragebogen der Abteilung Klinische Psychologie der Martin-Luther-Universität zu Halle-Wittenberg erfasst. Weiter wurden Alter, Medikation, derzeitige ambulante (psychiatrische und/oder psychologische) Therapie und die Notwendigkeit von Brille oder Hörgerät erfragt. Im folgenden sollen die verwendeten psychometrischen Verfahren kurz vorgestellt werden. Die gesamte klinische und Begleitdiagnostik ist außerdem in Tabelle 5.4 zusammengefasst.

5.5.1 Klinische Begleitdiagnostik

SKID. Aufgrund seiner Ausführlichkeit und dem Vorhandensein spezifischer Anweisungen in Form eines statistischen und diagnostischen Manuals ist das DSM-IV (Saß et al., 1998) auch für wenig erprobte Diagnostiker relativ einfach und sicher zu handhaben und wurde daher der Diagnostik dieser Arbeit zugrunde gelegt. Das klinische Interview wurde mit Hilfe des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID, Wittchen, Wunderlich, Gruschwitz & Zaudig, 1997) durchgeführt. Bei dem SKID-I handelt es sich um einen Instrumentensatz zur Erfassung der Psychopathologie und der wichtigsten psychischen Störungen des Erwachsenenalters sowie einem zweiten Teil (SKID-II) zur Beurteilung von Persönlichkeitsstörungen. Die Vorläufer sowie das derzeitige SKID sind in einer Großzahl von Studien psychometrisch untersucht worden, die ihm befriedigende psychometrische Kennwerte bescheinigten. Das SKID ermöglicht eine relativ schnelle, valide Diagnosestellung. Das Instrumen-

Tabelle 5.4: Klinische und neuropsychologische Begleitdiagnostik

Soziobiographische Daten (Sozialformel, Leplow & Friege, 1998)

- Alter, Geschlecht, Schulbildung und Berufsabschluss
- überwiegend in der Stadt/auf dem Land gelebt
- regelmäßige Lektüregewohnheiten
- Fragebogen zur Händigkeit

Klinische Diagnostik

- Ausschluss Achse-I-Störungen (SKID, Wittchen et al., 1997)
- Depressive Symptomatik (BDI, Hautzinger et al., 2001)
- Diagnose der substanzbezogenen Störung (CIDI, Wittchen & Semler, 1997)
- Schweregrad der Nikotinabhängigkeit (FTND, Heatherton et al., 1991)
- Dauer und Alter bei Erstmanifestation (Interview)
- Regelmäßigkeit und Anzahl täglich gerauchter Zigaretten
- Form der Verstärkung durch das Rauchen (MNRQ, Pomerleau et al., 2003)
- subjektiv geäußertes Verlangen (QSU-G, Müller et al., 2001)
- Selbstwirksamkeit der Raucher (SER-G, Velicer et al., 1990)
- Art, Häufigkeit und Menge konsumierten Alkohols (Interview)
- konsumierte Menge reinen Alkohols in Gramm pro Monat (Interview)
- Art, Häufigkeit und Menge des Konsums von Marihuana (Interview)

Selbstbeurteilung der aktuellen Befindlichkeit (POMS, Biehl & Landauer, 1975)

- Skalen: Niedergeschlagenheit, Müdigkeit, Tatendrang, Missmut

Neuropsychologische Variablen

- Exekutive Aufmerksamkeit (FWIT, Bäumlner, 1985)
- Kurzzeit- & Arbeitsgedächtnis (Zahlenspannen WMS-R; Härting et al., 2000)

Intelligenz

- Schätzung der »prä-morbiden« Intelligenz (MWT-B, Lehrl, 1995)
- Schätzung der kristallinen und fluiden Intelligenz (Test 1+2;3 LPS; Horn, 1983)

tarium ist sowohl für die Forschung als auch für die klinische Diagnostik konzipiert worden. Für beide Zielsetzungen sind verschiedene Handanweisungen erstellt worden, wobei die Forschungsversion wesentlich mehr seltene Störungen beinhaltet. In

der vorliegenden Arbeit wurde das Interview nur für die Diagnosestellung benutzt. Dabei lag das Hauptaugenmerk auf der kategorialen Diagnose, der Differentialdiagnose der depressiven Störung sowie der Feststellung möglicher auszuschließender Komorbiditäten, weniger jedoch auf der Beurteilung der Persönlichkeitsstörungen. Mittels der kategorialen Diagnose der unipolaren Störungen sollten korrekte Einschlusskriterien, die Gruppenzuordnung, die Differentialdiagnose, das heißt die Zuordnung von Subtypen, abgesichert sowie zusätzliche individuelle Verlaufsmerkmale (Dauer, Alter bei Erstmanifestation, Episodenzahl und -schwere, Medikation) erhoben werden (Wittchen et al., 1997).

BDI. Das Beck-Depressions-Inventar (BDI; Hautzinger et al., 2000) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, welches die Schwere einer depressiven Symptomatik erfasst. Es handelt sich um ein weit verbreitetes Verfahren, das ausreichend reliabel (Richter, Werner & Bastine, 1994) und hinsichtlich der Beurteilung primärer depressiver Symptome hinreichend valide ist (Paelecke-Habermann, Ebersbach & Leplow, 2007). Das BDI umfasst 21 Gruppen von Aussagen hinsichtlich verschiedener depressiver Symptome in einem jeweils vierfach abgestuften Ausprägungsgrad. Bei jedem der 21 Symptome soll vom Pbn die Intensität/Häufigkeit des Vorliegens innerhalb der letzten sieben Tage beurteilt werden. Der Summenwert des BDI kann zwischen 0 und 63 liegen. Der BDI ist in der Regel als Kontrollvariable (dimensionale Kovariate) erhoben worden. In der Studie mit Stimmungsinduktion sind Pbn ohne Verdacht auf eine affektive Störung, die jedoch einen BDI-Summenwert über dem *cut-off* von zehn aufwiesen, zwingend in die neutrale Kontrollgruppe sortiert worden.

POMS. Das Profile of Mood States (POMS) in der deutschen Übersetzung von Biehl und Landauer (1975) (Original MacNair, Lon & F., 1971) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, welches der Erfassung von momentanen, vorübergehenden, wechselnden Stimmungszuständen dient. Das Instrument besteht aus 35 Items in Form von Adjektiven, die Gefühlszustände beschreiben. Der Proband sollte jeweils angeben, inwieweit das jeweilige Item seinen Gefühlszustand in den letzten 24 Stunden wiedergibt. Die Skalenwerte reichen von null (»überhaupt nicht«) bis sechs (»sehr stark«). Es lassen sich vier Subskalen (Niedergeschlagenheit, Müdigkeit, Tatendrang, Missmut) identifizieren, für die sich jeweils ein Summenwert berechnen lässt. Der Einsatz des POMS dient zum einen der Einschätzung der aktuellen Stimmung, da verschiedene Ausgangsstimmungen die abhängigen Variablen (unterschiedlich stark) beeinflussen könnten. Zum anderen wurde das Verfahren in den

zwei entsprechenden Studien auch zur Überprüfung des Gelingens der experimentellen Stimmungsinduktion genutzt (Vergleich der Stimmung der drei Gruppen vor und nach experimenteller Manipulation). Das POMS weist zufrieden stellende Gütekriterien auf (Biehl et al., 1975). Es zeigen sich signifikante Geschlechts- und Altersunterschiede sowie Zusammenhänge zwischen der Subskala »Niedergeschlagenheit« und der Depressivität erfasst mit dem BDI (Albani et al., 2005).

5.5.2 Variablen des Konsum- und Suchtverhaltens

Nikotinabhängigkeit

CIDI. Das *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI; Wittchen & Semmler, 1990) dient eigentlich der Erfassung psychischer Störungen und orientiert sich dabei an den Diagnosekriterien der ICD-10 (Dilling et al., 1998) und des DSM-IV (Saß et al., 1998). Der Vorteil dieses standardisierten Interviews gegenüber anderen Diagnoseinstrumenten (z. B. SKID; Wittchen et al., 1997) besteht darin, dass es einen Abschnitt mit speziellen Fragen für die Diagnostik einer Tabakabhängigkeit beinhaltet, welcher ergänzend zum SKID abgefragt werden kann. Diese Fragen sind in der verwendeten älteren und der aktuellen Version identisch. Die Fragen sind einfach formuliert und gut verständlich. Das Instrument hat sich zudem als reliabel und valide erwiesen (Wittchen, 1994). Die Diagnose einer Nikotinabhängigkeit wurde auf der Basis der DSM-IV-Kriterien (Saß et al., 2001) gestellt. Eine Nikotinabhängigkeit wurde diagnostiziert, wenn mindestens drei der Kriterien erfüllt waren. Um das Kriterium Nikotinentzug zu erfüllen, müssen nach DSM-IV mindestens vier Entzugssymptome (CIDI und/oder MNRQ s. u.) aufgetreten sein. Da gerade starke Raucher dazu neigen, das Auftreten von Entzugssymptomen im Interview zu negieren (kognitive Dissonanz, Kroeger & Lohmann, 2007), wurden die Entzugssymptome zusätzlich über ein etwas indirekteres Selbstbeurteilungsmaß (MNRQ s. u.) überprüft, dessen Items zu den Entzugserscheinungen denen des CIDI inhaltlich nahezu vollständig entsprechen.

Interview zum Rauchverhalten. In einem hausinternen, standardisierten Interview (siehe Anhang) wurden jedem Pbn Fragen zu seinem jetzigen oder früheren Rauchverhalten gestellt. Hatte der Proband die erste Frage (»Sind Sie Raucher?«) im Interview bejaht, wurden ihm die weiteren Fragen des Interviews zum individuellen

Rauchverhalten gestellt. Wurde die erste Frage verneint, wurde früheres Rauchen erfragt. Wurde auch diese Frage negiert, wurde das Interview zum Rauchverhalten beendet. Bei Bejahung wurden die Fragen bezüglich des früheren Rauchverhaltens gestellt. Das Interview diente einer weiteren Spezifizierung des Rauchverhaltens und es wurde abgesichert, ob die Raucher tatsächlich mindestens zwei Stunden vor der Untersuchung nicht geraucht hatten. Dabei wurde den Aussage der Pbn Glauben geschenkt.

FTND. Der »Fagerström Test for Nicotine Dependence« (FTND) wird zur Identifikation eines Nikotinabusus und Graduierung einer Nikotinabhängigkeit genutzt und ist ein einfaches, international etabliertes Verfahren (Heatherton et al., 1991, deutsche Version von Bleich, Havemann-Reinecke & Kornhuber, 2003). Der Vorteil dieses Selbstbeurteilungsinstrumentes besteht in seiner einfachen und kurzen Form. Er besteht aus lediglich sechs Items, die typische Suchtkriterien wiedergeben sollen (z.B. »Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist, das Rauchen zu unterlassen?«). Bei zwei der sechs Fragen konnte sich der Raucher zwischen jeweils vier, bei den anderen zwischen jeweils zwei Antwortmöglichkeiten entscheiden. Es werden maximal zehn Punkte vergeben (0–2 - keine oder sehr geringe, 3–4 geringe, 5 mittelstarke, 6–7 starke und 8–10 Punkte sehr starke Nikotinabhängigkeit). Der FTNA gilt als reliabel, dient jedoch lediglich zur Stützung der Diagnose einer Nikotinabhängigkeit, da die Konzeption sich nicht ausreichend an den Kriterien des DSM-IV (Saß et al., 2001) orientiert.

Abhängigkeitsverhalten

MNRQ. Zur Charakterisierung des Abhängigkeitsverhaltens wurde der Nikotin-Verstärkungs-Fragebogen ((Paelecke-Habermann, Rummel & Leplow, 2006), deutsche Übersetzung des *Michigan Nicotine Reinforcement Questionnaire* (MNRQ; Pomerleau et al., 2003) eingesetzt. Mittels dieses Fragebogens lassen sich Raucher entlang eines Kontinuums in der Ausprägung positiver vs. negativer Verstärkungswirkung durch das Rauchen unterscheiden. Fünf Items erfassen positive und weitere acht die negativen Verstärkungswirkungen des Zigarettenkonsums. Der MNRQ von von Pomerleau und Kollegen (2003) ist von Paelecke-Habermann, Rummel und Leplow (2006) in einer hausinternen Übersetzung ins Deutsche übertragen und auf insgesamt 24 Items erweitert worden (siehe Anhang). Zu den positiven

Verstärkungswirkungen wurden zwei zusätzliche Items formuliert (Item 9 und 10 siehe Anhang). Zu den negativen Verstärkungswirkungen wurden sechs weitere Items formuliert (Item 4, 7, 18, 19, 20 und 21; siehe Anhang). Zudem wurden drei Kontroll-Items hinzugefügt, die erfassen sollten, inwieweit der Raucher sich realistisch einschätzt (Item 22, 23 und 24; siehe Anhang). Durch den Vergleich dieser Einschätzung mit dem Ergebnissen des CIDI sollte abgesichert werden, inwieweit der Raucher seine möglichen Entzugssymptome realistisch beurteilen kann.

Bei den Items zu den positiven und negativen Verstärkungswirkungen sollten die Versuchspersonen zwischen jeweils vier Antwortmöglichkeiten wählen (bei elf Items: »gar nicht«, »leicht«, »mäßig«, »stark«; bei zehn Items: »nie«, »manchmal«, »oft«, »immer«) und damit einschätzen, inwieweit die jeweilige Aussage auf sie zutrifft. Diese Antwortmöglichkeiten wurden für die Datenanalyse quantifiziert und aufsteigend den Skalenwerten 0–3 zugeordnet. Sowohl für die positive als auch für die negative Verstärkungsskala können damit Summenwerte (0–21 bzw. 0–42) berechnet werden. Bei den Kontroll-Items sollten die Pbn zwischen den Antwortalternativen »stimmt« und »stimmt nicht« entscheiden.

Der MNRQ (Pomerleau et al., 2003) ist bisher noch wenig eingesetzt worden und muss sich in weiteren Studien bewähren. Er kann als ausreichend objektiv betrachtet werden. Seine Reliabilität und Validität sind mittels einer Validierungsstichprobe noch zu prüfen.

Verlangen und Selbstwirksamkeit hinsichtlich des Nikotinkonsums

QSU. Die deutsche Version des Questionnaire on Smoking Urges (*QSU-G*; Mueller, Mucha, Ackermann & Pauli, 2001) dient ebenso wie die englische Originalversion von Tiffany und Drobes (*QSU*; Tiffany & Drobes, 1991) der Erfassung des subjektiv geäußerten Verlangens zu rauchen. Der Fragebogen enthält 32 Items, bei denen auf einer siebenstufigen Skala beurteilt wurde, inwieweit die jeweilige Aussage zum Untersuchungszeitpunkt zutrif (1 »stimmt überhaupt nicht« bis 7 »stimmt völlig«). Nach Umpolung der gegenläufigen Items lässt sich ein Rohwert (max. Wert 224) berechnen, welcher das Verlangen zu rauchen reflektiert. Daneben lassen sich Summenrohwerte für die zwei Subskalen »Wunsch und Absicht zu rauchen bzw. Erwartung positiver Auswirkungen« (max. Wert 77) und »Erwartung einer Erleichterung von Nikotinentzugserscheinungen beziehungsweise negativer Affekte

und überwältigender Drang zu rauchen« (max. Wert 70) bilden. Die Skalen sind für die Differenzierung und Beschreibung der beiden Rauchergruppen interessant und sollten mit der Ausprägung auf den Skalen »positive und negative Verstärkung« des MNRQ korrelieren. Das Ausmaß des Verlangens zu rauchen diene zudem als grobes Kontrollmaß für das Vorliegen der geforderten zweistündigen Abstinenz. So konnten Müller und Kollegen (2001) zeigen, dass deprivierte Raucher höhere Werte auf der QSU-G-Gesamtskala aufweisen als nicht-deprivierte Raucher, dass also Abstinenz und Verlangen positiv zusammenhängen. Der QSU-G entspricht den gängigen psychometrischen Voraussetzungen hinsichtlich der Reliabilität, Validität und Objektivität (Müller et al., 2001).

SER-G. Der Fragebogen zur *Self-Efficacy* von Rauchern (Velicer et al., 1990) wurde von Schumann, Estabrooks, Nigg und Hill (2003) ins Deutsche überführt. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Kurzform des Fragebogens verwendet. Die Pbn sollten dazu für insgesamt neun Items zu unterschiedlichen Rauchsituationen auf einer fünfstufigen Skala (1 »sehr gering« bis 5 »sehr groß«) einschätzen, wie groß die Versuchung zu rauchen für sie in der jeweiligen Situation wäre. Zum anderen sollten sie für jede dieser Situationen einschätzen, wie groß ihre Sicherheit ist, in dieser Situation auf das Rauchen verzichten können. Für die Auswertung lassen sich Summenwerte (zwischen 9–45) für die Zuversicht bezüglich des Rauchverzichts und für die Rauchversuchung bilden. Summenwerte mit möglichen Ausprägungen zwischen 6–30 können außerdem für drei weitere Subskalen berechnet werden: 1. Versuchungssituationen mit positivem Affekt; 2. Versuchungssituationen mit negativem Affekt; 3. habituelle Versuchungssituationen. Höhere Summenwerte zeigen jeweils eine größere wahrgenommene Zuversicht an, auf das Rauchen verzichten zu können bzw. eine höhere Versuchung zu rauchen. Der SER-G diene der genaueren Beschreibung der beiden Raucherstichproben. Des Weiteren lässt sich die Güte der Differenzierung zwischen den beiden Rauchergruppen überprüfen.

Multipler Substanzkonsum

Zur Kontrolle eines multiplen, regelmäßigen Substanzkonsums wurde der monatliche Marihuana- und Alkoholkonsum über ein Interview quantifiziert. Hinsichtlich des Konsums von Marihuana wurden Pbn mit einem regelmäßigen Konsum abgeschlossen. Alle anderen Pbn wurden hinsichtlich der in ihrem Leben gerauchte

Anzahl an Joints gefragt. Pbn die aktuell oder in der Vergangenheit außer Nikotin, Alkohol oder Marihuana noch irgendeine andere Droge einnahmen, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Alkoholkonsum. Im Rahmen des Anamnese-Interviews wurde der Alkoholkonsum der Pbn detailliert erfragt. Gab der Pbn an, Alkohol zu trinken, wurde nach der Art, der Menge und der Häufigkeit des Konsums gefragt. Genauer sollte die Anzahl der Gläser, die entweder täglich, wöchentlich, monatlich oder noch seltener als monatlich getrunken wurde, benannt werden. Bei den Mengenangaben wurde eine Einheit spezifiziert als: ein Glas Bier mit 0,25 Liter, ein Glas Wein oder Sekt mit 0,2 Liter, ein Likör oder Schnaps mit 0,02 Liter. Bei alkoholischen Mixgetränken ist von einem Alkoholanteil $a' 0,04$ Liter Likör/Schnaps ausgegangen worden. Des Weiteren wurde gefragt, seit wann Alkohol konsumiert wurde. Mit diesen Daten wurde anschließend die konsumierte Menge an reinem Alkoholgehalt in Gramm pro Monat für jeden Pbn, der Alkohol wenigstens monatlich zu sich nimmt, berechnet. Diese Berechnung entsprach den Angaben der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen (DHS; 2003) zum reinen Alkoholgehalt (in Gramm) für verschiedene Getränkesorten. Danach werden 0,25 Liter Bier circa zehn Gramm, 0,2 Liter Wein und Sekt circa 16 Gramm und 0,02 Liter Likör und Schnaps circa sieben Gramm (bei Mixgetränken entsprechend das doppelte) an reinem Alkohol zugeschrieben.

5.5.3 Neuropsychologische Begleitdiagnostik

Um Aussagen treffen zu können, welche Funktionen bei der Bearbeitung von Aufgaben zum Belohnungslernen beeinträchtigt sind, müssen auch attentionale und exekutive Funktionen untersucht werden, die ebenso mit dem dopaminergen System in Verbindung stehen (Montague et al., 2004). Die nachfolgend aufgeführten Verfahren dienen der Erfassung entsprechender neuropsychologischer Kontrollvariablen und der Parallelisierung (Sozialformel, MWT-B, LPS) der Gruppen.

Prämorbide Intelligenz

Sozialformel. Von allen Pbn wurden Angaben nach dem Fragenkatalog zur Sozialformel von Leplow und Friege (1998) zu Lebensalter, Einkommen, Wohnortgröße, Schulbildung und Berufsabschluss sowie den regelmäßigen Lektüregewohnhei-

ten erhoben. Die Befragung richtete sich nach den Kriterien, welche auch in der Untersuchung von Leplow und Friege (1998) als wesentlich erachtet wurden. In Verbindung mit dem Ergebnis aus dem MWT-B sollte nach Ansicht der Autoren eine gute Schätzung des grundlegenden sozialen Bildungsniveaus erreicht werden. Die diesbezüglich entwickelte Regressionsgleichung zum geschätzten Sozial-IQ wurde nicht angewendet, da sie nicht für die neuen Bundesländer generalisierbar ist. Die Befragung der Pbn eignete sich somit insbesondere als *Warming up* sowie zur Beschreibung der Stichprobe.

MWT-B. Das Material des Mehrfachwahl-Wortschatz-Tests-B (Lehrl, 1995) besteht aus 37 Reihen mit je fünf Wörtern. In jeder Reihe sollten die Pbn das Wort angeben, welches ihnen bekannt erschien. Anhand der richtigen Lösungen wurde ein Rohwert ermittelt, welcher in einen Intelligenzquotienten überführbar war. Das Verfahren diente der Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus und erfreut sich großer Beliebtheit, wobei jedoch kaum alternative Verfahren existieren.

Screening der fluiden und kristallisierten Intelligenz

LPS. Hinsichtlich des Leistungsprüfsystems von Horn (1983) wurden die Untertests 1–3 durchgeführt. Die Subtests 1 + 2 des LPS dienten der Erfassung der Allgemeinbildung, Rechtschreibkenntnisse, verbalen Wissens und bezogen sich auf die kristalline Intelligenz. Die Pbn hatten die Aufgabe in zwei Listen mit Wörtern, welche jeweils einen Druckfehler aufwiesen, den falschen Buchstaben durchzustreichen. Der Subtest 3 erfasste die logische Denkfähigkeit und das Erkennen von Regeln und Gesetzmäßigkeiten, ließ also auf die fluide Intelligenz schließen und ist weitgehend unabhängig von schulischer Vorbildung. Hier waren logische Reihen in einer Liste untereinander angeordnet, wobei in jeder Reihe der Fehler zu entdecken und wegzustreichen waren. Die drei Untertests lassen sich leicht handhaben und sind aufgrund ihres zeitökonomischen Vorteils zur Beurteilung der aktuellen Intelligenz ausgewählt worden. Anhand der richtigen Lösungen wurde ein Rohwert für den Subtest 1+2 und einer für den Subtest 3 ermittelt. Diese wurden jeweils in einen standardisierten Normwert transformiert.

Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis

Verbal-auditive Gedächtnisspanne. Die Gedächtnisspannen wurden analog zu den entsprechenden Subtests der WMS-R (*Wechsler Memory Scale Revised*; Markowitsch, Neufeld, Calabrese, Deisinger & Kessler, 2000) getestet. In der WMS-R sind für jeden Subtest Altersnormen entwickelt worden. Aufsteigende Sequenzen von Zahlenspannen sollten vom Pbn erinnert werden. Es wurde mit einer Sequenz von zwei Zahlen begonnen. Der Pbn wurde gebeten, die Zahlensequenz hintereinander aufzusagen. Die Sequenzlänge stieg nach zwei Durchgängen um eine Zahl an. Der Test wurde beendet, wenn der Pbn in beiden Abrufdurchgängen Fehler machte. In genau derselben Weise wurden dann die Zahlenspannen rückwärts erfasst. Der Pbn wurde aufgefordert die vorgeschene Zahlensequenz in genau umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen. Dabei mussten die verbalen Informationen nach ihrer Reihenfolge kodiert werden. Die resultierende Summenvariable gibt jeweils die Anzahl für vorwärts und rückwärts korrekt reproduzierte Zahlenspannen an.

Aufmerksamkeit

FWT. Die exekutive Aufmerksamkeit ist mit Hilfe der Interferenzleistung beim sog. Stroop-Effekt (Stroop, 1935) im Farbe-Wort-Interferenztests (FWT) von Bäumler (1985) gemessen worden. Der FWIT (Bäumler, 1985) integriert als Test-Profil die kognitiven Grundfunktionen des Lesens, Benennens und der Selektivität (Farbe-Wort-Interferenz). Die Bearbeitung der drei Aufgabenarten erfolgte in jeweils zwei Durchgängen, wobei erst vier Arten von Farbwörtern zu lesen waren, dann die Farbe vier verschiedener Balken zu benennen war und im letzten Teil sollte die Farbe genannt werden, in der ein Farbwort geschrieben war, wobei Wort und Farbe nicht übereinstimmten. Erfasst wurden (jeweils in Sekunden) die Lesegeschwindigkeit, Benennungsgeschwindigkeit und die Benennungsgeschwindigkeit in der Interferenzbedingung. Das Verfahren wird sehr häufig in Forschung und Diagnostik eingesetzt. Es erweist sich als sehr gut normiert und standardisiert, objektiv sowie zuverlässig, gut auswertbar und ist mit einer Bearbeitungszeit von etwa 10 Minuten sehr ökonomisch.

5.6 Methodische Umsetzung

Datenaufbereitung und Datenkontrolle. Für die Daten wurde eine SPSS- und eine JMP-Datenmaske angelegt. Die Rohwerte der Datenmaske aller neuropsychologischen Verfahren wurden ein zweites Mal überprüft. Weiterhin erfolgte eine umfassende Plausibilitätskontrolle aller Daten. Alle Berechnungen wurden mit SPSS 16 und JMP 6 für MacIntosh durchgeführt.

Behandlung fehlender Werte. Die Anzahl fehlender Werte war insgesamt sehr niedrig. Soweit möglich, wurden fehlende Werte durch den Gruppenmittelwert ersetzt. Einzelne fehlende Werte in den Durchgängen der Experimente, reduzierten die Anzahl der Werte, die in die jeweiligen Mittelwertsberechnungen einbezogen wurden.

Vergleichbarkeit der Gruppen

Die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich Alter, Intelligenz, Aufmerksamkeit und einiger klinischer Variablen (z. B. BDI-Summenscore) wurde über Mittelwertvergleiche mittels F-Tests geprüft. Interessierten Einzelvergleiche zwischen den Gruppen wurden zudem *post-hoc*-Scheffé-Kontraste berechnet. Die Häufigkeitsverteilungen (Geschlecht, Bildungsstand usw.) wurden jeweils per χ^2 -Test berechnet. Um zu prüfen, ob die H_0 -Hypothese beibehalten werden kann, wurde nach geltenden Konventionen das α -Fehler-Niveau für alle Analysen auf 20 % ($\alpha = .20$) festgelegt.

5.6.1 Statistische Verfahren zur Hypothesenprüfung

Aufmerksamkeitsbias

Zur Erfassung eines nikotinbezogenen Aufmerksamkeitsbias wurde die EST in der *Paper-Pencil*-Version nach Bäumler (1985) mit jeweils acht Nikotin-, Belohnungs- und neutralen Wörtern durchgeführt. Als abhängige Variablen wurden die Differenzwerte der Bearbeitungszeiten aus der Nikotin- und der neutralen Bedingung sowie aus der Belohnungs- und der neutralen Bedingung betrachtet. Die Gruppenvergleiche erfolgten via *a priori*-formulierter Kontraste im Rahmen einer multivariaten

Varianzanalyse mit den jeweiligen zwei Differenzwerten und dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe.

Implizites Belohnungslernen

Zum Belohnungslernen wurde die EVA (nach Knowlton et al., 1994 und Shohamy et al., 2004) eingesetzt. Als abhängige Variable interessierte die Anzahl der optimalen Antworten in den Bedingungen. Die Gruppen wurden hinsichtlich der relativen Häufigkeiten optimaler Antworten in den beiden Bedingungen mittels *a priori*-formulierter Kontraste im Rahmen einer Varianzanalyse mit den Zwischen-Subjekt-Faktoren experimentelle Bedingung und Gruppe verglichen. Hinsichtlich der experimentellen Abwandlung (*Within-Subjects-Design*) erfolgte zum Vergleich der Gruppen eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Messwiederholungsfaktor Bedingung und dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe. Außerdem wurde in beiden Varianten der Lernverlauf in der belohnten Feedbackbedingung in der ersten und zweiten Hälfte des Experiments analysiert. Dazu wurden die mittleren relativen Häufigkeiten optimaler Antworten der Gruppen mit Hilfe *a priori*-formulierter Kontraste im Rahmen einer Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Messwiederholungsfaktor Lernverlauf und dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe auf Unterschiedlichkeit getestet.

Im Rahmen der explorativen Datenanalyse sollten die Vorhersagefehler *MSPE* der einzelnen Pbn berechnet werden. Die Vorhersagefehler lassen sich bezüglich jedes Stimulismusters beziehungsweise der Itemschwierigkeit in oder zwischen den Gruppen mittels einer multivariaten Varianzanalyse (Faktor Schwierigkeit) mit Messwiederholung (Faktor Bedingung) mit dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe vergleichen.

Überdies lassen sich bestimmte Lernstrategien (Singleton-Strategie) identifizieren. Dazu wurden zuvor die relativen Häufigkeiten der Stimuli mit nur einem präsenten Cue von denen mit zwei oder mehr Cues abgezogen. Ein Wert > 1 spricht für die Verwendung der Singleton-Strategie, deren Auftretenshäufigkeit in den Gruppen dann über einen χ^2 -Test verglichen wurde. Darüberhinaus soll explorativ der Lernerfolg der Gruppen hinsichtlich der unterschiedlichen Itemschwierigkeiten in den beiden Bedingungen betrachtet werden. Die Gruppenvergleiche erfolgten über *post hoc*-Kontraste im Rahmen einer Varianzanalyse mit Messwiederholung

mit dem Faktor Itemschwierigkeit und dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe.

Explizites Belohnungslernen - Entscheidungsverhalten

Hinsichtlich des Entscheidungsverhaltens wurde die KST nach Newman et al. (1985) durchgeführt. Die KST enthält zwei verschiedene Durchführungsvarianten. Als abhängige Variablen resultierten Handlungsfehler (falsch-positive Reaktionen) und Unterlassungsfehler (falsch-negative Reaktionen). Die Auswertung erfolgte über eine multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Messwiederholungsfaktor experimentelle Bedingung und dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe jeweils für die zwei Fehlervariablen. Die Hypothesen wurden über *a priori*-formulierte Kontraste geprüft.

Weiterhin wurde das Antwortverhalten der Probanden genauer betrachtet, um eventuell vorliegende Antwortstrategien oder Antworttendenzen zu identifizieren. Berechnet wurden hierzu der Diskriminationsindex d' und die Antworttendenz C . Die Auswertung erfolgte getrennt für d' und C jeweils im Rahmen einer univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Messwiederholungsfaktor Bedingung und dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe sowie *post hoc*-Einzelvergleichen nach Scheffé.

Formulierung der Kontraste

Bei den Hypothesen zu den drei Konstrukten interessierte jeweils der Vergleich zwischen Kontrollpersonen und Experimentalgruppen (z. B. [1 -1 0]). Sofern eine *a priori*-Kontrasttestung innerhalb des jeweiligen *General Linear Modells* technisch nicht möglich war, erfolgte eine Prüfung der orthogonalen Kontraste per Student's t Test in Anlehnung an Kirk (Kirk, 1995). Das α -Fehler-Niveau wurde nach geltenden Konventionen für alle Analysen auf 5 % ($\alpha = .05$) festgelegt. Da die Hypothesen überwiegend gerichtet formuliert wurden, war die Anwendung einseitiger Tests gerechtfertigt. Die Hypothesen wurden in einseitige Kontraste übersetzt.

Die Prüfung gerichteter Hypothesen ist mit zwei gravierenden Vorteilen verbunden. Zunächst ist die Teststärke oder *Power* ($1 - \beta$) der angewendeten Verfahren größer, da im Gegensatz zu einer zweiseitigen Testung die halbierten Überschreitungsgrenzen der Prüfgrößen die Wahrscheinlichkeit vergrößern, einen vorhanden

Effekt zu entdecken. Durch die Verwendung des einseitigen Ablehnungsbereiches ist die Einhaltung des festgelegten α -Niveaus nicht gefährdet. Cohen (1988) empfiehlt eine einseitige Hypothesentestung in folgendem Fall: „... the phenomenon is taken to exist only if the parameters of A and B differ in a direction specified in advance, e. g., A larger than B. In this circumstance, departures from the null hypothesis only in the direction specified constitute evidence against it“ (S. 2). Bei den Kontrasten zur Varianzanalyse entsprechen A und B den Mittelwerten der zu vergleichenden Gruppen. Im Hinblick auf die oben formulierten Hypothesen ist eine einseitige Testung demnach gerechtfertigt. Soweit es die theoretischen Aspekte nicht erlaubten eine Richtung festzulegen oder die empirischen Befunde inkonsistent waren, wurde explorativ, das heißt zweiseitig, getestet.

Maße der Effektstärke

Maße der Effektstärke bieten den Vorteil, unabhängig von der statistischen Signifikanz von Befunden, Ergebnisse für den speziellen Anwendungskontext theoretisch und praktisch bewerten zu können, weshalb sie auch als Maße der praktischen Signifikanz bezeichnet wurden (Bredenkamp, 1970). Dabei sind natürlich auch Effektstärken statistische Verfahren, die die inhaltliche Bewertung eines Befunds nicht ersetzen können. Das heißt jedoch, dass bei inhaltlich sinnvollen Hypothesen und gut geplanten Experimenten Effektstärken eine Hilfe sein können, um zu entscheiden, wann es sich jenseits der statistischen Signifikanz um psychologisch bedeutsame Unterschiede handelt (Meehl, 1978).

Die Effektstärke d gilt als erwartungstheoretischer Schätzer der Populationseffektstärke δ . Ein gängiges Maß der Effektstärke ist der Koeffizient d (Cortina & Nouri, 2000), der sich nach folgender Formel berechnet:

$$d = t * \sqrt{(1/n_1) + (1/n_2)}.$$

Die Effektstärke gilt als klein bei $d = .3$, mittel bei $d = .5$ und groß bei $d = .8$ (Cortina & Nouri, 2000). Für den multivariaten Fall wurde zudem die Effektstärke η^2 nach Cohen (1988) berechnet. Ein $\eta^2 = .01$ gilt als klein, ein $\eta^2 = .06$ mittel und $\eta^2 = .14$ als hoch (Cohen, 1988).

Prüfung von Voraussetzungen

Alle Analysen wurden im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) berechnet. Die Unabhängigkeit der Stichproben (Probanden) und Messwerte wird über das experimentelle Untersuchungsdesign realisiert. Für die multivariate Varianzanalyse (MANOVA) wird neben der Voraussetzung der univariaten Normalverteilung der abhängigen Variablen auch die multivariate Normalverteilung der Variablen vorausgesetzt (Werner, 1997). Da es derzeit kein Verfahren zur Prüfung des multivariaten Falles gibt, wird die univariate Normalverteilung als notwendige Bedingung betrachtet. Trotz Verletzung dieser Annahmen ist das Verfahren relativ robust hinsichtlich des Alpha-Fehlers und des Einflusses auf die Prüfgröße, insbesondere bei größeren Stichproben ($n > 20$). Die Annahme der Homogenität der Varianz-Kovarianz-Matrizen aller abhängigen Variablen lässt sich über den Box M-Test prüfen. Auch hier reagiert das Verfahren relativ robust hinsichtlich des Alpha-Fehlers und des Einflusses auf die Prüfgröße, unter der Voraussetzung, dass die Stichproben in etwa gleich groß sind ($Faktor > 1,5$). Möglichen Multikollinearitäten (zu hohe Korrelation der abhängigen Variablen) wird durch Entfernen redundanter abhängiger Variablen begegnet. Da die Teststatistik der MANOVA sehr sensitiv gegenüber extremen Ausreißern ist, werden extreme Ausreißer ebenfalls beseitigt (Bortz, 2005). Sofern der Stichprobenumfang mindestens 20 Probanden betrug und/oder die Stichproben etwa gleich groß waren ($Faktor > 1,5$), wurde daher aus Gründen der Übersichtlichkeit im folgenden empirischen Teil auf den Bericht der oben genannten Voraussetzungen verzichtet.

5.6.2 Explorative Analysen

Die weitergehende explorative Auswertung der Daten erfolgte nach rein deskriptiven Prinzipien. Zur Kennzeichnung der Größe von Gruppenunterschieden wurden Effektstärken (s. o.) berichtet. Des Weiteren wurden die jeweiligen abhängigen Variablen der drei Zielverfahren (EST, EVA, Go/Nogo) via *Pearson*-Korrelationen auf Zusammenhänge mit jeweils relevanten klinischen Variablen (z. B. Alkoholkonsum, Depressivität, Ausmaß an Nikotinabhängigkeit) geprüft.

Kapitel 6

Abhängiger vs. gelegentlicher Tabakkonsum - Studie 1

6.1 Fragestellung

Wie im theoretischen Teil ausführlich dargestellt wurde, führt chronischer Nikotinbeziehungswise Tabakkonsum zu spezifischen Stoffwechselveränderungen im Belohnungssystem. Diese Veränderungen gehen unter anderem mit einer anhaltenden Reduktion an dopaminergen D2-Rezeptoren im ventralen Striatum und einer insgesamt reduzierten Freisetzung von DA in den belohnungsrelevanten Strukturen (z. B. OFC, ACC, dorsales und ventrales Striatum) einher (vgl. Kap. 3.4.2, Volkow, Fowler, Wang & Goldstein, 2002). Auf drogenassoziierte Reize reagiert das Belohnungssystem in der Folge besonders stark und die Aufmerksamkeit ist selektiv auf Cues fokussiert. Die Reaktion auf andere, normalerweise belohnend wirkende Stimuli ist dagegen sehr stark eingeschränkt (Volkow et al., 2002; Volkow, Fowler & Wang, 2003a). Diese Veränderungen charakterisieren belohnungsabhängige Lernprozesse im chronisch beanspruchten und nikotinabhängigen Gehirn und wurden von Blum und Kollegen (2000) auch als Belohnungsdefizit-Syndrom betrachtet. Funktionen, die im Rahmen eines Belohnungsdefizits beeinträchtigt sein können, sind implizites und explizites belohnungsabhängiges Lernen und es besteht häufig eine Aufmerksamkeitslenkung auf belohnende, in dem Fall nikotinassoziierte, Stimuli.

Die Aufmerksamkeitsausrichtung chronischer Raucher auf konsumassoziierte Cues ist vielfach untersucht worden und kann als gut bestätigt gelten (Water & Sayette, 2006). Weniger klar ist eine mögliche Aufmerksamkeitslenkung auf andere negative oder positive Stimuli (Drobes et al., 2006). Untersuchungen zur Entwicklung dieses Phänomens im Laufe einer Suchtentstehung sind bisher ebenfalls kaum systematisch betrieben worden. Insgesamt lassen die Befunde zum Aufmerksamkeitsbias den Schluss zu, dass individuell konditionierten Umgebungsreizen über dysfunktionale Attributionsprozesse ein hoher inzentiver Anreizwert zugeschrieben wird (T. Robinson & Berridge, 1998). Diese Stimuli lenken im ungesättigten Zustand eine höhere Aufmerksamkeit auf sich, insbesondere im Vergleich zu alternativen appetitiven Reizen (Drobes et al., 2006). Wann genau im Verlauf der Suchtentwicklung diese Mechanismen wirksam werden, ist jedoch noch unklar. Untersuchungen, die den Aufmerksamkeitsbias bei abhängigen und gelegentlichen Rauchern verglichen stehen noch aus, weshalb dies ein Ziel der Studie 1 sein soll.

Befunde zum belohnungsabhängigen Lernen und Entscheidungsverhalten sprechen dafür, dass diese Fähigkeiten bei abhängigen Rauchern beeinträchtigt sind (vgl. Kap. 3.4.10). So wurden in verschiedenen Paradigmen (CARROTT, IGT) Defizite in der Reaktivität und Antizipation von Belohnung und Bestrafung bei chronischen Rauchern festgestellt (Martin-Soelch et al., 2001). Dies passt zu der Annahme einer reduzierten inzentiven Motivation gegenüber anderen primären oder sekundären positiven Verstärkern bei Abhängigkeitserkrankungen (Robbinson & Berridge, 1998) oder eines Belohnungsdefizit-Syndroms (Blum et al., 2002). Systematische Untersuchungen zur Entwicklung dieser Defizite im Laufe einer Suchtentstehung sind derzeit nicht bekannt. Zudem sind bisher implizites und explizites Belohnungslernen nicht getrennt voneinander in einer Studie erfasst worden; beziehungsweise erfolgten Untersuchungen zum impliziten Lernen bei Rauchern bis dato hauptsächlich im tierexperimentellen Bereich (Besheer & Bevins, 2003). Eine Unterscheidung von impliziten und expliziten Mechanismen würde jedoch die Erforschung des Belohnungslernens bei abhängigen Rauchern entscheidend voranbringen.

Aus theoretischer Sicht trennen auch Berridge und Robinson (2003) zwei Komponenten von Belohnung, nämlich Liking und Wanting. Während das Mögen sich vorrangig auf die affektive, emotionale und vor allem eher implizite Seite der Belohnung bezieht, wird mit dem Wollen das eher explizite, motivationale Pendant zum Mögen ergänzt. Beide Mechanismen entstehen über implizite und/oder ex-

plizite Lernvorgänge und sind mit unterschiedlichen Hirnregionen assoziiert, die jedoch interagieren können. Das Wollen wird in erster Linie über das mesolimbische DA-System (cNAc, Striatum, OFC) gesteuert und ist nach Berridge und Robinson (2003) über implizite Belohnungsprozesse objektiv messbar. Das Mögen steht im Zusammenhang mit limbischen Strukturen im weiteren Sinne (Amygdala, sNAc, ventrales Pallidum) und ist über explizite Prozesse sowohl subjektiv als auch objektiv erfassbar. Diese Theorie spricht somit für die experimentelle Unterteilung impliziter und expliziter Belohnungsprozesse.

Die Ableitung konkreter Vorhersagen über beobachtbare Verhaltensauswirkungen eines Belohnungsdefizit-Syndroms, das heißt impliziter und expliziter Belohnungsprozesse, stützt sich auf das DA-BG-OFC-Interaktions-Modell des Belohnungslernens und Entscheidungsverhaltens von Frank und Claus (2007, siehe auch Kap. 2.5.2). Nach diesem Modell gewährleistet das dopaminerge BG-System die implizite, situationsadaptive Lernfähigkeit eines Individuums auf der Basis der relativen Auftretens-Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses, also des Belohnungslernens. Ist eine positive Verhaltenskonsequenz wahrscheinlich, wird die entsprechende Handlung über die dopaminerge, exzitatorische Aktivierung der D1-Rezeptoren des direkten Weges bis hin zum Thalamus angeschoben (*Go*). Ist ein positives Handlungsergebnis nicht wahrscheinlich oder ein negatives zu erwarten, wird die unerwünschte oder unvorteilhafte Reaktion über die dopaminerg inhibierten D2-Rezeptoren des indirekten Weges zum Thalamus unterdrückt (*No Go*). Über die dopaminerge Aktivität in den BG wird also, ohne Bewusstheit voranzusetzen, bestimmt, welcher der beiden Wege eingeschlagen wird, also welche der beiden Verhaltensweisen (*Go* oder *No Go*) vorteilhafter ist (Frank & Claus, 2006).

Für komplexere Formen des Entscheidungsverhaltens muss der OFC herangezogen werden (Frank & Claus, 2006). Dazu werden im lateralen Bereich des OFC vor allem die negativen, bestrafenden und im medialen Teil die positiven, belohnenden Konsequenzen der jeweiligen Entscheidungen repräsentiert (O'Doherty et al., 2001). Der mediale OFC steuert die Auswahl von Verhaltensantworten als Reaktion auf die Antizipation einer Belohnung. Dem lateralen Teil des OFC wird dagegen eine besondere Rolle bei der Unterdrückung vormals belohnter, aktuell aber inadäquater Verhaltenstendenzen zugeschrieben. Der über positive Rückmeldungen aktivierte mediale OFC innerviert stärker den direkten Weg und damit die Verhaltensaktivierung (*Go*). Der laterale OFC beeinflusst entsprechend eher den indirekten Weg

und damit die Verhaltenshemmung (*No Go*). Der OFC übt also einen korrektiven Einfluss auf die Reaktionsauswahl in den Basalganglien aus und ermöglicht somit ein funktionales Entscheidungsverhalten (Frank, Samanta, Moustafa & Sherman, 2007).

Beim abhängigen Nikotinkonsum ist nun die Anzahl dopaminerge D2-Rezeptoren im Striatum und generell die dopaminerge Neurotransmission in den belohnungsrelevanten Strukturen (Striatum respektive NAc, OFC, VTA etc.) reduziert (Volkow et al., 2002; Volkow et al., 2003a). Somit könnte einerseits über ein dysfunktionales BG-DA-System eine reduzierte Lernfähigkeit auf der Basis der Auftretenswahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses, also ein Defizit des Belohnungslernens, resultieren. Andererseits könnte aber auch der Zugriff auf Belohnungsrepräsentationen aus der Vergangenheit im OFC erschwert sein. In der Folge würden Belohnungskontingenzen falsch eingeschätzt, und es käme zu einem dysfunktionalen Entscheidungsverhalten. Da insbesondere die DA-D2-Rezeptoren von einem quantitativen Rückgang betroffen sind und diese besonders den indirekten Weg betreffen, ist eine abweichende Verhaltenshemmung zu vermuten. Überdies führt die nikotinverursachte Sensibilisierung des Belohnungssystems im Hinblick auf die Substanz zu einer konsumrelevanten Verzerrung von Wahrnehmung und Aufmerksamkeit. Hier sind es vor allem die dopaminergen Projektionen vom Kern des NAc und der VTA zum präfrontalen und orbitofrontalen Kortex, welche exekutive Kontroll- und Aufmerksamkeitsprozesse beeinflussen oder verzerren könnten.

Fragestellung. In der Zusammenschau der oben genannten Ausführungen stellt sich zunächst die Frage, ob abhängige Raucher Beeinträchtigungen im impliziten und expliziten Belohnungslernen aufweisen. Überdies ist der Zeitpunkt interessant, ab welchem sich solche Defizite möglicherweise entwickeln. Die zweite Frage lautet also: Zeigen auch gelegentliche Raucher beeinträchtigte implizite und explizite Belohnungsfunktionen?

Um diese Annahmen zu prüfen, wurde eine experimentelle Verhaltensstudie mit abhängigen, gelegentlichen und Nichtrauchern durchgeführt. Im Zusammenhang mit der theoretisch und empirisch bei bestehender Abhängigkeit vermuteten reduzierten DA-Freisetzung und dem Rückgang der Rezeptordichte in den BG wird eine reduzierte implizite Belohnungslernleistung gegenüber explizitem, belohnungsunabhängigem Lernen angenommen. Die ebenfalls theoretisch und empirisch belegte Annahme einer reduzierten DA-Freisetzung im OFC geht vermutlich mit

einer gestörten Verhaltensregulation beim belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten hinsichtlich Belohnung und Bestrafung einher. Dies könnte sich in einer erhöhten Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung sowie einer reduzierten Verhaltenshemmung bei erwarteter Belohnung äußern. Zudem wird bei einer bestehenden Nikotinabhängigkeit im Vergleich zu Nichtrauchern ein nikotin-assoziiertes Aufmerksamkeitsbias angenommen.

Auch Gelegenheitsraucher weisen vermutlich Dysfunktionen im Bereich belohnungsabhängiger Funktionen auf. Da bei ihnen keine Abhängigkeit besteht, zeigt sich jedoch möglicherweise kein großer nikotinassoziertes Aufmerksamkeitsbias. Die Vermutung belohnungsabhängiger Defizite begründet sich mit dem Befund dopaminerger Veränderungen im Gehirn bereits beim wiederholten, nicht-abhängigen Konsum. Da diese sich vor allem im Bereich des NAc abspielen und nicht in dem Ausmaß neokortikale Bereiche betreffen, beziehen sich die Dysfunktionen vermutlich besonders auf den Bereich des impliziten Belohnungslernens. Hinsichtlich der expliziten, belohnungsabhängigen Funktionen lassen sich aus den theoretischen und empirischen Befunden bisher keine speziellen Annahmen ableiten.

6.2 Methoden

6.2.1 Stichprobe

Die Stichprobe setzte sich aus drei Gruppen zusammen: 27 abhängige Raucher (Abhängigkeit nach DSM-IV, täglicher Konsum, vier oder mehr Entzugssymptome laut MNRQ), 20 Gelegenheitsraucher (nicht-täglicher Konsum, höchstens drei Entzugssymptome laut MNRQ) und 26 Nichtraucher (kein Nikotinkonsum seit mindestens etwa sechs Monaten). Die beiden Rauchergruppen sollten vor der Untersuchung mindestens zwei Stunden lang abstinent sein.

Die Versuchspersonen wurden über Aushänge im Institut für Psychologie und in anderen Fakultäten, über das *Online*-Universitätsportal *Stud.iP*, Bekannte und Freunde angeworben. Es sind insgesamt 75 Personen untersucht worden. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 6.1 zusammenfassend dargestellt. Eine Raucherin musste aufgrund einer manifesten psychischen Störung (Borderline-Störung mit Depressionen und Bulimie) und ein Nichtraucher aufgrund einer neurologischen Erkrankung (Epilepsie) ausgeschlossen werden. Damit wurden

Tabelle 6.1: Ein- und Ausschlusskriterien der Untersuchungen 1a und 1b

Raucher	Nichtraucher
Einschlusskriterien	
<i>Studie 1</i>	
- Diagnose einer Tabakabhängigkeit,	- kein Tabakkonsum (seit 6 Monaten)
- gelegentlicher Konsum	
<i>Studie 2</i>	
- Diagnose einer Tabakabhängigkeit	- nie Tabakkonsum
	- Ex-Raucher (seit 3 Monaten)
Ausschlusskriterien	
- IQ < 85	- IQ < 85
- Alter <18 und >60	- Alter <18 und >60
- komorbide oder frühere Achse-I-Störungen nach DSM-IV	- aktuelle oder frühere psychische Störungen nach DSM-IV
- Dauer-Medikation	- Dauer-Medikation
- neurologische Erkrankungen	- neurologische Erkrankungen

schließlich 73 Personen in die statistischen Analysen einbezogen.

Um den Einfluss moderierender oder störender Variablen möglichst gering zu halten, wurden umfangreiche Voruntersuchungen entsprechend der im Methodenteil aufgelisteten klinischen und neuropsychologischen Begleitdiagnostik durchgeführt. Die deskriptiven Werte zur Beschreibung der Stichprobe finden sich in Tabelle 6.2. Die Verteilung des Geschlechts unterscheidet sich nicht in den Gruppen ($\chi^2 = .88; p > .64$). Die Gruppe der Nichtraucher enthielt fünf, die der Gelegenheitsraucher drei und die der abhängigen Raucher sieben Männer. Ebenso waren die Gruppen hinsichtlich Alter ($F(2, 70) = 0.70; p > .50$), Intelligenz (LPS 1+2: $F(2, 70) = 1.09; p > .34$; LPS 3: $F(2, 68) = 0.14; p > .87$), Arbeitsgedächtnis ($F(2, 70) = 0.62; p > .54$), Aufmerksamkeit (FWIT Lesen $F(2, 68) = 0.11; p > .90$; Benennen $F(2, 70) = 0.64; p > .53$; Interferenz $F(2, 70) = 0.37; p > .69$) und Depressivität ($F(2, 70) = 0.62; p > .54$) vergleichbar. Die Gruppen waren bezüglich aktueller Befindlichkeit (Niedergeschlagenheit $F(2, 70) = 2.34; p > .10$; Müdigkeit $F(2, 70) = 2.32; p > .10$; Tatendrang $F(2, 70) = 2.16; p > .12$; Missmut

$F(2, 70) = 0.26; p > .77$) sowie in ihrem Alkoholkonsum (in Gramm je Monat $F(2, 70) = 2.35; p > .11$; Anzahl der Gläser je Monat $F(2, 70) = 1.35; p < .27$) nicht vollständig vergleichbar, wiesen jedoch auch keine bedeutsamen Unterschiede auf (alle p -Werte $> .10$). Lediglich bezüglich des Kurzzeitgedächtnisses ($F(2, 70) = 5.49; p < .01$) unterschieden sich die Gruppen signifikant. Hinsichtlich des Kurzzeitgedächtnis und aufgrund der Bedeutsamkeit der Variable Alkoholkonsum wurden alle abhängigen Variablen beziehungsweise Analysen auf einen Zusammenhang geprüft.

Die beiden Rauchergruppen wurden außerdem hinsichtlich der störungsbezogenen Variablen zum Rauchverhalten verglichen. In der Tabelle 6.3 sind diese Variablen für die beiden Rauchergruppen zusammenfassend dargestellt. Die beiden Gruppen unterschieden sich in den Variablen Anzahl der Zigaretten im Monat (FTNA $t(44) = 8.57; p < .001$), Ausmaß an Abhängigkeit (FTNA $t(44) = 5.48; p < .001$), Verlangen zu rauchen (QSU 2 $t(44) = 5.45; p < .001$), Form der Verstärkung durch das Rauchen (MNRQ positiv ($t(44) = 3.04; p < .004$); MNRQ negativ $t(44) = 7.00; p < .001$), Ausmaß der Versuchung (SER-G 1 $t(44) = 5.96; p < .001$) und Abstinenzzuversicht (SER-G 2 $t(44) = 7.04; p < .001$). Hinsichtlich der Dauer des Konsums in Jahren ($t(44) = 1.27; p > .21$) und der momentanen der Absicht zu rauchen unterschieden sich die Gruppen nicht (QSU 1 $t(44) = 0.20; p > .85$).

6.2.2 Operationalisierung

Unabhängige Variable

Die unabhängige Variable der Gruppenzugehörigkeit war dreifach gestuft. Die zweite unabhängige Variable der randomisierten Zuordnung zu einer der beiden experimentellen Bedingungen ist zweifach gestuft (3×2 -Design). Die Probanden wurden den Gruppen entsprechend den Ergebnissen der klinischen Diagnostik zugeteilt. Raucher, die täglich rauchten, vier oder mehr Entzugssymptome im MNRQ aufwiesen und die Kriterien für eine Nikotinabhängigkeit (CIDI, Wittchen & Semmler, 1990; DSM-IV, Saß et al., 1998) erfüllten, bildeten die Gruppe der abhängigen Raucher. Raucher, welche nicht täglich Tabak konsumierten, höchstens drei Entzugssymptome berichteten und die Kriterien nicht erfüllten, wurden als Gelegenheitsraucher eingestuft. In die Gruppe der Nichtraucher wurden Pbn eingeschlossen, die

Tabelle 6.2: Begleitdiagnostik zur Parallelisierung der drei Gruppen

(N=73)	Nichtraucher (n=26)		Geleg-Raucher (n=20)		abhängige Raucher (n=27)	
	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)
	Alter	27.38	(8.72)	24.40	(6.79)	25.85
krist. I (LPS1+2)	49.81	(10.31)	46.30	(8.96)	46.25	(7.78)
fluide I (LPS 3)	30.19	(5.05)	30.45	(5.71)	29.86	(4.05)
KZG (ZNVw)*	8.79	(1.69)	8.15	(1.50)	7.48	(1.67)
AG (ZNRw)	7.92	(1.86)	7.70	(2.03)	7.44	(1.63)
Aufmerksamkeit ⁿ	61.79	(1.20)	65.45	(10.27)	59.74	(7.24)
Benennen (FWT)	41.19	(5.52)	39.03	(6.00)	39.82	(5.30)
Interferenz (FWT)	70.01	(11.29)	66.05	(13.16)	67.29	(10.19)
Depressivität (BDI)	4.17	(5.56)	5.70	(5.70)	5.04	(4.83)
Skala Nie (POMS)	10.42	(9.86)	17.80	(11.96)	12.04	(14.14)
Skala Mü (POMS)	12.46	(7.34)	19.30	(7.79)	13.48	(7.82)
Skala Ta (POMS)	24.54	(5.36)	20.55	(6.35)	22.96	(8.59)
Skala Mi (POMS)	9.88	(7.29)	9.70	(7.56)	8.48	(7.86)
Alkohol Gläser/m ⁿ	5.47	(9.98)	18.06	(23.89)	20.32	(29.96)
Alkohol g/m ⁿ	39.92	(82.22)	194.70	(259.21)	201.26	(222.50)
Anzahl Joints/m	0.00	(0.00)	1.60	(5.42)	0.89	(2.42)

Anmerkung. * Unterschied statistisch signifikant auf dem .05-Signifikanzniveau; AG Arbeitsgedächtnis; FWT Farbe-Wortinterferenz-Test; Geleg-Raucher Gelegenheitsraucher; I Intelligenz; krist kristalline; KZG Kurzzeitgedächtnis; M Missmut; m Monat; M Mittelwert; Mi Missmut; ⁿ keine Vergleichbarkeit gegeben; Nie Niedergeschlagenheit; POMS Profile of Mood States; SDMT Symbol-Digit-Modalities-Test; SD Standardabweichung; Ta Tatendrang; ZNRw Zahlenspanne rückwärts; ZNVw Zahlenspanne vorwärts.

entweder noch nie geraucht hatten oder bereits mindestens seit etwa sechs Monaten abstinent waren.

Abhängige Variablen

Zur Erfassung eines nikotinbezogenen Aufmerksamkeitsbias wurde die Emotionale-Stroop-Aufgabe (EST, Williams et al., 1996) in der *Paper-Pencil*-Version nach Bäum-

Tabelle 6.3: Begleitdiagnostik störungsbezogener Variablen des Rauchverhaltens (N=47)

	Geleg-Raucher (n=20)		abhängige Raucher (n=27)	
	M	(SD)	M	(SD)
<i>Konsumvariablen</i>				
Anzahl Zigaretten/Monat*	34.60	(29.76)	454.44	(215.97)
Dauer des Konsums in Jahren	7.60	(6.48)	9.96	(6.71)
Nikotinabstinenz in Stunden	128.11	(236.19)	9.10	(15.01)
Ausmaß der Abhängigkeit* (FTND)	0.17	(0.51)	2.93	(2.09)
<i>Verstärkung durch das Rauchen (MNRQ)</i>				
Skala 1 - positiv*	5.90	(3.18)	8.79	(3.28)
Skala 2 - negativ*	3.60	(3.72)	15.29	(6.75)
<i>Rauchverlangen (QSU)</i>				
Skala 1 - Absicht, positiv	48.95	(14.54)	62.93	(7.59)
Skala 2 - Verlangen, negativ*	11.15	(1.90)	24.04	(9.83)
<i>Rauchversuchung (SER-G)</i>				
Skala 1 - Versuchung*	20.35	(7.46)	33.04	(4.53)
Skala 2 - Abstinenzzuversicht*	33.55	(7.76)	20.96	(4.78)

Anmerkung. * Unterschied statistisch signifikant auf dem .05-Signifikanzniveau; FTND Fagerström Test for Nicotine Dependence; Geleg Gelegenheit; I Intelligenz; krist kristalline; LPS Leistungsprüfsystem; M - Mittelwert; MNRQ Michigan Nicotine Reinforcement Questionnaire; SD Standardabweichung; SER-G Self Efficacy Rauchen; QSU Questionnaire of Smoking Urges.

ler (1985) mit jeweils acht Nikotin- (z. B. Zigarette, Kaffee), Belohnungs- (z. B. Frühling, Liebe) und neutralen Wörtern (z. B. Teppich, Kasten) durchgeführt (siehe Kap. 5.1). Als abhängige Variablen wurden die Differenzen aus der neutralen mit der Nikotin- und Belohnungsbedingung betrachtet.

Zum impliziten Belohnungslernen wurde die Eisverkäufer-Aufgabe (EVA, vgl. Kap. 5.2) eingesetzt, eine implizite, probabilistische Lernaufgabe (Knowlton et al., 1994; Shohamy et al., 2004). Als abhängige Variablen interessierte die Anzahl der optimalen Antworten in beiden Bedingungen. Die Gruppen wurden hinsichtlich der relativen Häufigkeiten optimaler Antworten verglichen. Außerdem wird der Lernverlauf in der belohnten Feedbackbedingung in der ersten und zweiten Hälfte

des Experiments analysiert. Des Weiteren werden explorative Analysen bezüglich der Vorhersagefehler und Lernstrategien durchgeführt (vgl. Kap. 5.2).

Hinsichtlich des expliziten Belohnungslernens oder belohnungsbasierten Entscheidungsverhaltens wird die *Go/No go*-Kartenspiel-Aufgabe (KST) von Newman et al. (1985) mit zwei verschiedenen Durchführungsvarianten (PALR und RRI) eingesetzt (vgl. Kap. 5.3). Als abhängige Variablen resultieren korrekte Reaktionen, Handlungsfehler (falsch-positive Reaktionen) und Unterlassungsfehler (falsch-negative Reaktionen). Explorativ wurden außerdem korrekte Reaktionen und Antworttendenzen ausgewertet (vgl. Kap. 5.3).

Fallzahlabschätzung

Da es sich um eine klinische-neuropsychologische Untersuchung handelte, war es wünschenswert, trotz begrenzter Stichprobenumfänge klinisch bedeutsame Effekte aufzudecken. Um sowohl der klinischen Bedeutsamkeit als auch der statistischen Signifikanz Genüge zu tun, sollten drei der vier, den Signifikanztest beeinflussende Größen (Signifikanzniveau α , Effektgröße d , β -Fehler-Niveau und Stichprobenumfang N) auf der Grundlage gängiger Konventionen verankert werden. Das α -Fehler-Niveau wurde auf 5 % ($\alpha = .05$) festgelegt, wobei damit die Orientierung an geltenden Konventionen erfolgte. Für die Abschätzung der benötigten Stichprobengröße war neben der Kenntnis der zu erwartenden Effektstärke d (niedrig, mittel, hoch) die Wahl des β -Fehler-Niveaus erforderlich. Hinsichtlich der Festsetzung einer maximal tolerierbaren β -Fehler-Wahrscheinlichkeit existieren bislang keine Konventionen. Nach Cohen (1988) ist bei vielen sozialwissenschaftlichen Fragestellungen ein gegenüber dem α -Fehler-Niveau vervierfaches β -Fehler-Niveau angemessen. Unter der Voraussetzung begründeter spezifischer Alternativhypothesen empfiehlt auch Bortz (1999) ein β -Fehler-Niveau von 20 % ($\beta = .20$). Nach Buchner, Faul und Erdfelder (1997) betrug bei einem 3×2 Gruppendesign (drei Gruppen mal zwei experimentelle Zwischen-Subjekt-Faktoren in der EVA) einer mittleren Effektgröße von $f = 0.25$, einem β -Fehler von $= .20$ und einem Signifikanzniveau von $\alpha = .05$ bei einseitiger Testung der optimale Stichprobenumfang 81 Versuchspersonen. Davon werden je die Hälfte der V_{pn} zufällig einer der beiden experimentellen Bedingungen zugeordnet. Damit resultieren 26 Probanden pro Gruppe.

6.3 Hypothesen

Aus der Herleitung der Fragestellung und der Operationalisierung der Konstrukte resultierten die folgenden Hypothesen, die in Tabelle 6.4 in statistisch überprüfbare Hypothesen übertragen wurden.

1. *Aufmerksamkeitsbias.* Die abhängigen Raucher weisen einen Aufmerksamkeitsbias für nikotinbezogenes Material auf. Nach Abzug der Bearbeitungszeit der neutralen Bedingung ist dementsprechend der mittlere Differenzwert der jeweiligen Bedingung größer als Null und unterscheidet sich von dem Wert der Nichtraucher. Für das belohnungsbezogene Wortmaterial in der dritten Bedingung lassen sich theoretisch keine sinnvollen Hypothesen formulieren, weshalb die entsprechenden Daten explorativ betrachtet werden.
2. *Implizites Belohnungslernen.* Beide Rauchergruppen weisen ein Defizit im belohnungsabhängigen Lernen auf. Dementsprechend sind die relativen Häufigkeiten korrekter Antworten in beiden Rauchergruppen im Lernverlauf in der Feedbackbedingung niedriger im Vergleich zu Nichtrauchern. Es wird ein Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Gruppenzugehörigkeit und Bedingung angenommen: Nichtraucher profitieren vom Feedback gegenüber bloßer Beobachtung, während sich dieser Leistungsvorteil durch Feedback bei den Rauchergruppen nicht zeigen sollte.
3. *Explizites belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten.* Abhängige Raucher weisen ein dysfunktionales Entscheidungsverhalten auf. Sie weisen eine höhere Anzahl an Unterlassungsfehlern in der PALR-Bedingung und eine höhere Anzahl an Handlungsfehlern in der RRI-Bedingung der KST im Vergleich zu Nichtrauchern auf. Außerdem wird erwartet, dass innerhalb der abhängigen Raucher in der PALR-Bedingung die Zahl der Unterlassungsfehler höher ist als die Zahl der Handlungsfehler und in der RRI-Bedingung umgekehrt. Für die Gelegenheitsraucher lassen sich anhand des aktuellen Forschungsstandes keine konkreten Hypothesen ableiten. Die inferenzstatistische Prüfung soll im Sinne einer explorativen Analyse erfolgen.

Tabelle 6.4: Funktionsbereiche, Testverfahren, resultierende Variablen und statistische Hypothesen

Funktion	Verfahren	Variable	Hypothese
Aufmerksamkeitsbias	EST	D Nik	$H_{1,1-2} : \mu_3 > \mu_1 / \mu_2$
	EVA	rel H FB	$H_{1,3-4} : \mu_3 / \mu_2 < \mu_1$
Belohnungslernen		FB vs. BB	$H_{1,5-6} : \mu_{3,BB} > \mu_{3,FB},$ $\mu_{2,BB} > \mu_{2,FB}$
	Entscheidungsverhalten	Go/No go	Anzahl UF PALR
Anzahl HF RRI			$H_{1,8} : \mu_{3,RRI} > \mu_{1,RRI}$
PALR UF vs. HF			$H_{1,9} : \mu_{3,UF} > \mu_{3,HF}$
RRI UF vs. HF			$H_{1,10} : \mu_{3,UF} < \mu_{3,HF}$

Anmerkung. BB Beobachtungsbedingung; D Differenz; EST Emotional Stroop Task, EVA Eisverkäuferaufgabe; F Fehler; FB Feedbackbedingung; HF Handlungsfehler; μ_1 Mittelwert der Nichtraucher; μ_2 Mittelwert der Gelegenheitsraucher; μ_3 Mittelwert der abhängigen Raucher; Nik Nikotin; PALR Passive avoidance with loss of reward-Bedingung; rel H relative Häufigkeit; RRI Reward for response inhibition-Bedingung; UF Unterlassungsfehler.

6.4 Ergebnisse

6.4.1 Aufmerksamkeitsbias

Deskriptive Ergebnisse

In Tabelle 6.5 sind die Mittelwerte (Standardfehler und Standardabweichungen) der Bearbeitungszeiten in den drei Testbedingungen getrennt für die drei Gruppen dargestellt. Innerhalb der Nichtraucher und der Gelegenheitsraucher liegen die Mittelwerte in den Gruppen relativ nah beieinander, wobei die mittleren Bearbeitungszeiten der Gelegenheitsraucher insgesamt etwas größer sind, als die der Nichtraucher. Die mittleren Bearbeitungszeiten der abhängigen Raucher sind in der Nikotinbedingung höher als in den beiden anderen Bedingungen und höher als bei den beiden anderen Gruppen in dieser Bedingung.

Tabelle 6.5: Deskriptive Daten zu den drei Funktionsbereichen getrennt für die drei Gruppen

(N=73)	Nichtraucher (n=26)			Geleg-Raucher (n=20)			abhängige Raucher (n=27)		
	M	SE	(SD)	M	SE	(SD)	M	SE	(SD)
<i>Aufmerksamkeitsbias (EST)</i>									
BT neutral	52.04	1.57	(7.99)	53.27	1.90	(8.50)	51.44	1.46	(7.59)
BT Nikotin	53.42	1.55	(7.88)	55.61	1.83	(8.20)	57.52	1.88	(9.78)
BT Belohnung	54.47	1.55	(7.91)	54.41	2.01	(9.02)	53.97	1.57	(8.18)
Nikotin	1.39	1.05	(5.33)	2.35	1.47	(6.57)	6.09	1.41	(7.33)
Belohnung	2.43	0.81	(4.11)	1.15	1.51	(6.76)	2.53	1.30	(6.78)
<i>Belohnungslernen (EVA)</i>									
rel H FB 1.H	0.74	0.03	(0.10)	0.68	0.04	(0.12)	0.68	0.02	(0.08)
rel H FB 2.H	0.80	0.02	(0.77)	0.74	0.04	(0.13)	0.72	0.03	(0.12)
rel H BB	0.72	0.03	(0.12)	0.76	0.03	(0.09)	0.76	0.02	(0.07)
<i>Entscheidungsverhalten (Go/No go)</i>									
K PALR	65.62	1.85	(9.42)	59.00	2.63	(11.75)	61.00	2.06	(10.68)
UF PALR	7.85	1.83	(9.35)	13.50	2.57	(11.48)	11.48	1.58	(8.19)
HF PALR	6.54	0.90	(4.59)	7.50	0.96	(4.31)	7.52	0.98	(5.09)
K RRI	66.38	2.02	(10.28)	63.70	2.74	(12.25)	61.63	1.76	(9.13)
UF RRI	5.69	1.14	(5.82)	8.00	1.73	(7.73)	8.96	1.11	(5.75)
HF RRI	7.92	1.09	(5.58)	8.30	1.35	(6.05)	9.41	0.99	(5.16)

Anmerkung. BB Beobachtungsbedingung; BT Bearbeitungszeit; EST Emotional Stroop Test; EVA Eisverkäufer-Aufgabe; FB Feedbackbedingung; H Testhälfte; HF Handlungsfehler; K korrekte Reaktionen; M Mittelwert; PALR Passive avoidance with loss of reward; rel H relative Häufigkeit; RRI Reward for response inhibition; SD Standardabweichung; UF Unterlassungsfehler.

Inferenzstatistiken

Die Hypothesen zum EST wurden über *a priori*-Kontraste in einer bivariaten Varianzanalyse mit dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe geprüft. Die Kovariaten Alkoholkonsum ($F(2, 53) = 0.54$; $p > .59$) und Kurzzeitgedächtnis ($F(2, 53) = 0.12$; $p > .89$) hatten in der Analyse keinen bedeutsamen Einfluss. In der Abbildung 6.1 sind die

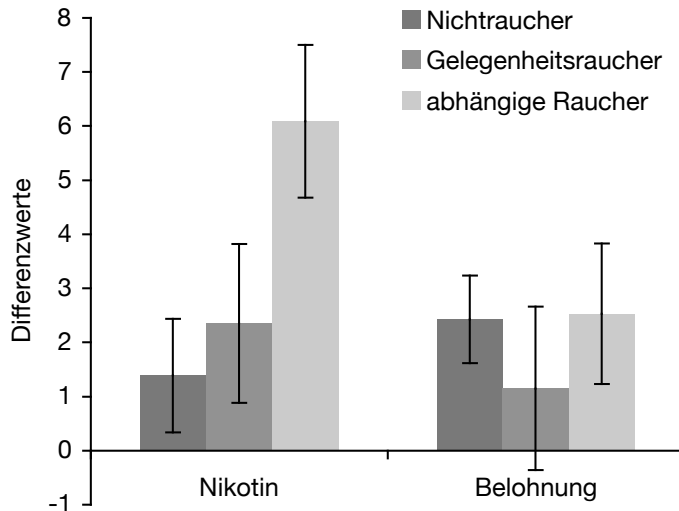


Abbildung 6.1: Mittlere Differenzen und Standardfehler im EST in den beiden Bedingungen getrennt für die drei Gruppen.

mittleren Bearbeitungszeiten und deren Standardfehler in den drei Bedingungen getrennt für die drei Gruppen dargestellt. Die Analyse ergab einen signifikanten Faktor Gruppe ($F(2, 72) = 3.62; p < .01; \eta^2 = .11; 1 - \beta = .76$). Der Gruppeneffekt zeigte sich univariat nur hinsichtlich der Nikotinbedingung ($F(2, 72) = 3.85; p < .026; \eta^2 = .10; 1 - \beta = .68$), jedoch nicht bezüglich der Belohnungsbedingung ($F(2, 72) = 0.37; p > .69; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .11$). In der Kontrasttestung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Nichtrauchern und abhängigen Rauchern in der Nikotinbedingung ($F(2, 69) = 4.14; p < .01; \eta^2 = .11; 1 - \beta = .71$). Weitere Gruppenunterschiede fanden sich nicht.

Die Differenzwerte wurden zusätzlich innerhalb der Gruppen auf Verschiedenheit von Null getestet. In der Nikotinbedingung war die Differenz zwischen den Bearbeitungszeiten bei abhängigen Rauchern verschieden von Null ($t(26) = 4.39; p = .000; d = .83, [0.28 - 1.39]$). In der Belohnungsbedingung zeigte sich explorativ ein solcher Effekt für die Nichtraucher ($t(25) = 3.02; p = .006; d = .59, [0.04 - 1.15]$).

6.4.2 Implizites Belohnungslernen

Deskriptive Ergebnisse

In Tabelle 6.5 sind die Mittelwerte, Standardfehler und Standardabweichungen der relativen Häufigkeiten der optimalen Reaktionen in den beiden Testbedingungen Feedback und Beobachtung getrennt für die drei Gruppen dargestellt. Außerdem sind die mittleren Häufigkeiten auch für die erste und zweite Testhälfte der Feedbackbedingung getrennt für die drei Gruppen dargestellt. Alle drei Gruppen wiesen einen Lernzuwachs von der ersten zur zweiten Hälfte auf. Die Nichtraucher lernten in der Bedingung mit Feedback mehr als in der Beobachtungsbedingung ohne Feedback, während die beiden Rauchergruppen in der Beobachtungsbedingung mehr lernten als mit Feedback.

Inferenzstatistiken

Die Hypothesen zum Lernverlauf in der EVA wurden über a-priori-Kontraste in einer Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe geprüft. Die Kovariaten Alkoholkonsum ($F(1, 26) = 0.26; p = .61$) und Kurzzeitgedächtnis ($F(1, 26) = 0.00; p = .98$) hatten in der Analyse keinen signifikanten Einfluss. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt Lernen ($F(2, 33) = 11.34; p = .002; \eta^2 = .25; 1 - \beta = .90$). Der Haupteffekt Gruppe ist im Modell tendenziell bedeutsam ($F(2, 34) = 2.38; p = .10; \eta^2 = .12; 1 - \beta = .44$). Es fand sich keine Interaktion zwischen dem Lernverlauf und der Gruppe ($F(2, 34) = 0.21; p = .81; 1 - \beta = .08$). Zwischen Nichtrauchern und Gelegenheitsrauchern ($F(1, 34) = 2.90; p = .09; \eta^2 = .08; 1 - \beta = .38$) sowie zwischen Nichtrauchern und abhängigen Rauchern ($F(1, 34) = 3.90; p = .05; \eta^2 = .10; 1 - \beta = .48$) zeigte sich ein tendenzieller beziehungsweise signifikanter Unterschied im Lernverlauf in der Kontrasttestung.

Die Hypothesen zum Vergleich der Bedingungen in der EVA wurden über *a priori*-Kontraste in einer bivariaten Varianzanalyse mit den Zwischen-Subjekt-Faktoren Bedingung EVA und Gruppe geprüft. Die Kovariaten Alkoholkonsum ($F(1, 51) = 0.21; p > .65$) und Kurzzeitgedächtnis ($F(1, 51) = 0.77; p > .38$) hatten in der Analyse keinen signifikanten Einfluss. In der Abbildung 6.2 sind die mittleren relativen Häufigkeiten und deren Standardfehler in den beiden Bedingungen getrennt für die

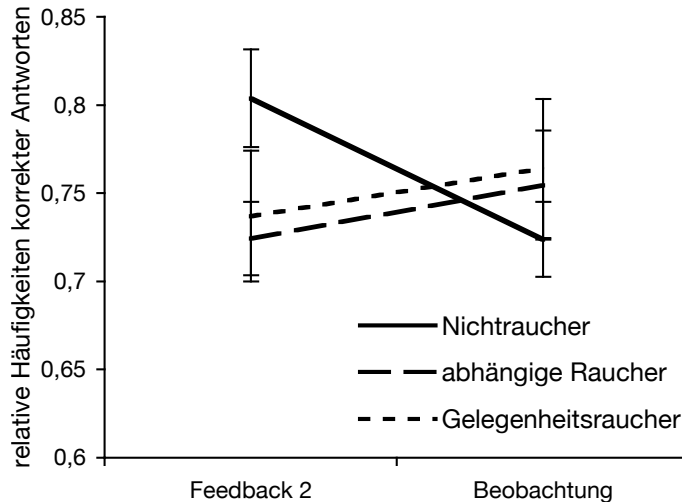


Abbildung 6.2: Mittlere relative Häufigkeiten der optimalen Antworten und Standardfehler oberhalb der Lerngrenze von .60 (Shohamy et al., 2004) in der zweiten Hälfte der Feedbackbedingung und der Beobachtungsbedingung getrennt für die drei Gruppen.

drei Gruppen dargestellt. Die Analyse ergab Folgendes: Der Haupteffekt Bedingung ist nicht signifikant ($F(1, 67) = 0.10; p > .675; \eta^2 = .00; 1 - \beta = .06$). Der Haupteffekt Gruppe ist nicht bedeutsam ($F(2, 67) = 0.39; p > .70; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .11$). Es fand sich jedoch eine tendenziell bedeutsame Interaktion zwischen den Bedingungen und der Gruppe ($F(2, 67) = 2.45; p < .09; \eta^2 = .07; 1 - \beta = .48$).

Die Kontrasttestung ergab einen signifikanten beziehungsweise tendenziellen Unterschied innerhalb der Feedbackbedingung zwischen Nichtrauchern und abhängigen Rauchern ($F(1, 34) = 3.79; p < .05; \eta^2 = .10; 1 - \beta = .47$) sowie zwischen Nichtrauchern und Gelegenheitsrauchern ($F(1, 35) = 2.74; p < .10; \eta^2 = .06; 1 - \beta = .31$). Die univariate Kontrasttestung innerhalb der Beobachtungsbedingung ergab keine Unterschiede zwischen Nichtrauchern und abhängigen Rauchern ($F(1, 33) = 0.69; p > .41; \eta^2 = .02; 1 - \beta = .13$) und auch nicht zwischen Nichtrauchern und Gelegenheitsrauchern ($F(1, 33) = 1.02; p > .32; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .17$).

Explorative Analysen zur EVA

Explorativ sollte der Einfluss der Schwierigkeit der einzelnen Stimuluskonfigurationen (vgl. Kap. 5.3) auf den Lernerfolg sowie den Zusammenhang mit den Gruppen mittels einer multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung überprüft werden. Die Kovariaten Alkoholkonsum ($F(1, 26) = 1.35; p > .26$) und Kurzzeitgedächtnis ($F(1, 26) = 0.67; p > .42$) hatten keinen Einfluss in der Analyse. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt Schwierigkeit ($F(5, 30) = 24.60; p < .001; \eta^2 = .80; 1 - \beta = 1.00$). Der Faktor Lernverlauf ist ebenfalls signifikant ($F(1, 34) = 9.45; p < .004; \eta^2 = .22; 1 - \beta = .85$). Es fand sich ein tendenzieller beziehungsweise signifikanter Interaktionseffekt zwischen Schwierigkeit und Gruppe ($F(5, 46) = 2.30; p < .07; \eta^2 = .27; 1 - \beta = .66$) und Schwierigkeit und Lernverlauf ($F(5, 30) = 2.87; p < .03; \eta^2 = .32; 1 - \beta = .77$). Der Interaktionseffekt Lernen \times Gruppe ($F(2, 34) = 0.49; p > .62; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .12$) war nicht bedeutsam. Der Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe ist in diesem Modell nicht bedeutsam ($F(2, 34) = 0.57; p > .57; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .13$).

Der zusätzliche Vergleich der Schwierigkeiten zwischen den Bedingungen und den Gruppen wurde wiederum mittels multivariater Varianzanalyse mit dem zusätzlichen Faktor Bedingung geprüft. Die Kovariaten Alkoholkonsum ($F(1, 51) = 0.12; p > .73$) und Kurzzeitgedächtnis ($F(1, 51) = 1.07; p > .31$) hatten keinen Einfluss in der Analyse. Die Analyse ergab wieder einen signifikanten Haupteffekt Schwierigkeit ($F(5, 63) = 52.33; p < .001; \eta^2 = .81; 1 - \beta = 1.00$). Der Faktor Bedingung ist ebenfalls signifikant ($F(1, 34) = 9.45; p = .004; \eta^2 = .22; 1 - \beta = .85$). Es fand sich kein Interaktionseffekt zwischen Schwierigkeit und Gruppe ($F(5, 64) = 1.54; p > .19; \eta^2 = .11; 1 - \beta = .50$) und Schwierigkeit und Bedingung ($F(5, 63) = 1.89; p > .11; \eta^2 = .13; 1 - \beta = .60$). Der Interaktionseffekt Bedingung \times Gruppe ($F(2, 67) = 1.89; p > .16; \eta^2 = .05; 1 - \beta = .38$) war nicht bedeutsam. Die Zwischen-Subjekt-Faktoren Gruppe ($F(2, 67) = 0.01; p > .99; \eta^2 = .00; 1 - \beta = .05$) und Bedingung ($F(1, 67) = 0.00; p > .94; \eta^2 = .00; 1 - \beta = .05$) sind ebenfalls nicht bedeutsam.

Explorativ sind die Vorhersagefehler für jede Stimuluskonfiguration und für jeden Pbn berechnet worden. Die Kovariaten Alkoholkonsum ($F(1, 51) = 0.15; p > .70$) und Kurzzeitgedächtnis ($F(1, 51) = 0.02; p > .99$) hatten keinen Einfluss in der Analyse. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt Schwierigkeit

($F(5, 63) = 34.65; p < .000; \eta^2 = .97; 1 - \beta = 1.00$). Der Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe ist tendenziell bedeutsam ($F(2, 51) = 2.50; p = .10; \eta^2 = .06; 1 - \beta = .45$). Der Zwischen-Subjekt-Faktor Bedingung ist ebenfalls signifikant ($F(1, 34) = 5.52; p = .02; \eta^2 = .10; 1 - \beta = .66$). Es fand sich ein Interaktionseffekt zwischen Schwierigkeit und Bedingung ($F(5, 64) = 3.72; p = .005; \eta^2 = .23; 1 - \beta = .91$) und ein tendenzieller Interaktionseffekt zwischen Schwierigkeit und Gruppe ($F(5, 64) = 2.03; p = .09; \eta^2 = .14; 1 - \beta = .64$). Die einzelnen Kontrasttestungen ergaben keinerlei weitere Unterschiede.

Schließlich wurde noch die Häufigkeit der Verwendung der Singleton-Strategie in den Gruppen über einen χ^2 -Test verglichen. Diese suboptimale Strategie wurde in allen drei Gruppen von etwa gleich vielen Pbn verwendet: sechs Nichtraucher, sieben Gelegenheitsraucher und acht abhängige Raucher ($\chi^2(2) = .80; p = .67$). Auch getrennt für die beiden Bedingungen Feedback ($\chi^2(2) = .45; p = .80$) und Beobachtung ($\chi^2(2) = 1.26; p = .53$) ergab sich das gleiche Ergebnis.

6.4.3 Explizites belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten

Deskriptive Ergebnisse

In Tabelle 6.5 sind die Mittelwerte (Standardfehler und Standardabweichungen) der korrekten Reaktionen, Unterlassungs- und Handlungsfehler in den beiden Testbedingungen der KST (PALR und RRI) getrennt für die drei Gruppen dargestellt. In beiden Bedingungen wiesen die Rauchergruppen weniger korrekte Reaktionen und insbesondere mehr Unterlassungsfehler auf als die Nichtraucher. Am wenigsten richtige Antworten gaben die Gelegenheitsraucher.

Inferenzstatistiken

Die Hypothesen zu den Fehlerraten in der KST wurden zum Teil über *a priori*-Kontraste und zum Teil explorativ in einer multivariaten Varianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor Bedingung und dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe geprüft. Die Kovariaten Alkoholkonsum ($F(1, 71) = 0.07; p > .80$) und Kurzzeitgedächtnis ($F(1, 71) = 0.17; p > .68$) hatten in der Analyse keinen Einfluss. In der Abbildung 6.3 sind die mittleren Fehlerraten und deren Standardfehler in den beiden Bedingungen getrennt für die drei Gruppen dargestellt. Die Analyse ergab einen tendenziell

bedeutsamen Haupteffekt Bedingung ($F(1, 70) = 2.77; p < .10; \eta^2 = .04; 1 - \beta = .38$). Der Haupteffekt Fehlerart war nicht signifikant ($F(1, 70) = 1.89; p > .17; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .27$). Der Haupteffekt Gruppe ist im Modell tendenziell bedeutsam ($F(2, 70) = 2.56; p < .08; \eta^2 = .07; 1 - \beta = .50$). Es fand sich keine Interaktion zwischen Bedingung und Gruppe ($F(2, 70) = 1.36; p > .27; \eta^2 = .04; 1 - \beta = .28$) und Fehlerart und Gruppe ($F(2, 70) = 0.74; p > .48; \eta^2 = .02; 1 - \beta = .17$).

In der Kontrasttestung wiesen abhängige Raucher tendenziell mehr Unterlassungsfehler in der PALR-Bedingung auf als Nichtraucher ($t(51) = 1.51; p < .07; d = .41, [-0.13 - 0.96]$, bei einseitiger Testung). Hinsichtlich der Handlungsfehler in der RRI-Bedingung zeigte sich dieser Unterschied nicht ($t(51) = .74; p > .24, d = .28[-0.26 - 0.82]$, bei einseitiger Testung). Innerhalb der abhängigen Rauchergruppe traten in der PALR-Bedingung mehr Unterlassungsfehler als Handlungsfehler auf ($t(26) = 2.43; p < .01; d = .58, [0.04 - 1.13]$, bei einseitiger Testung). Es zeigten sich keine Unterschiede diesbezüglich in der RRI-Bedingung ($t(27) = 0.38; p > .70$, bei einseitiger Testung). Die Zahl der Unterlassungsfehler unterschied sich innerhalb der abhängigen Raucher nicht zwischen den Bedingungen ($t(26) = 1.39; p > .18, d = .36[-0.18 - 0.89]$), dies gilt ebenfalls für die Zahl der Handlungsfehler ($t(26) = -1.56; p > .14, d = .37, [-0.16 - 0.91]$).

Gelegenheitsraucher wiesen explorativ in der PALR-Bedingung tendenziell mehr Unterlassungsfehler auf als Nichtraucher ($t(44) = 1.84; p < .07; d = .54, [-0.05 - 1.13]$). Hinsichtlich der Handlungsfehler in der RRI-Bedingung zeigte sich dieser Unterschied nicht ($t(51) = .74; p > .47, d = .07$). Innerhalb der Gelegenheitsraucher traten in der PALR-Bedingung mehr Unterlassungsfehler als Handlungsfehler auf ($t(19) = 2.43; p < .05; d = .69, [0.01 - 1.33]$). Es zeigten sich keine Unterschiede diesbezüglich in der RRI-Bedingung ($t(19) = 0.21; p > .84, d = .04$). Die Zahl der Unterlassungsfehler war innerhalb der Gelegenheitsraucher in der PALR-Bedingung höher als in der RRI-Bedingung ($t(19) = 2.26; p < .04; d = .56, [-.07 - 1.19]$). Hinsichtlich der Handlungsfehler zeigte sich dieser Effekt nicht ($t(19) = -0.52; p > .61, d = .15$).

Explorative Analysen zur KST

Explorativ wurden die Gruppen in ihrem Lernerfolg (Anzahl korrekter Reaktionen) in den beiden Bedingungen über eine Varianzanalyse mit Messwiederho-

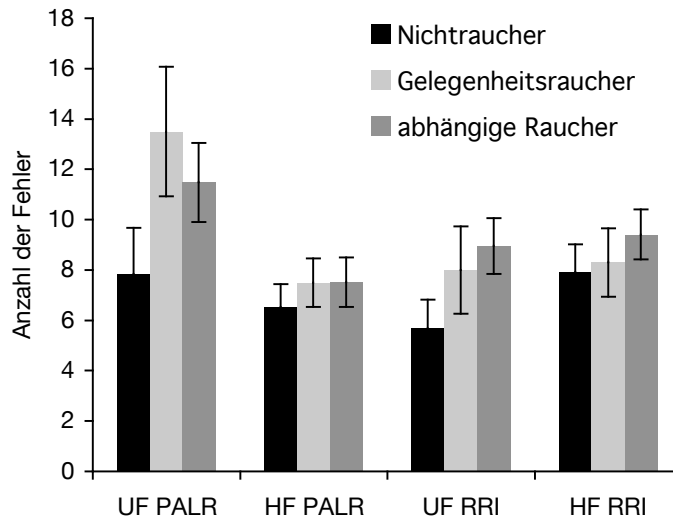


Abbildung 6.3: Mittlere Fehlerraten und deren Standardfehler in den beiden Bedingungen der KST getrennt für die drei Gruppen. *Anmerkung.* HF Handlungsfehler; PALR Bedingung Passive avoidance with loss of reward; RRI Bedingung Reward for response inhibition; UF Unterlassungsfehler.

lung verglichen. Die Analyse ergab keinen signifikanten Haupteffekt Bedingung ($F(1, 70) = 1.89; p > .17; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .27$), einen tendenziell bedeutsamen Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe ($F(2, 70) = 2.56; p < .08; \eta^2 = .07; 1 - \beta = .50$), jedoch keinen signifikanten Interaktionseffekt Bedingung \times Gruppe ($F(2, 70) = 0.74; p > .48; \eta^2 = .02; 1 - \beta = .17$). Die Kontrasttestung hinsichtlich der Einzelvergleiche zwischen den Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den abhängigen Rauchern und den Nichtrauchern ($F(1, 70) = 4.08; p < .05; \eta^2 = .06; 1 - \beta = .51$).

Des Weiteren wurden die Gruppen hinsichtlich ihrer Diskriminationsleistung (d' , vgl. Kap. 5.3) und Antworttendenzen (C , vgl. Kap. 5.3) in den beiden Bedingungen verglichen. Die Diskriminationsleistung war bei den Nichtrauchern am höchsten. Alle drei Gruppen wiesen im Mittel in beiden Bedingungen eher liberale Antworttendenzen auf ($C < 0$), wobei die abhängigen Raucher am vorichtigsten reagierten und Handlungen eher unterdrückten. Die mittleren Werte

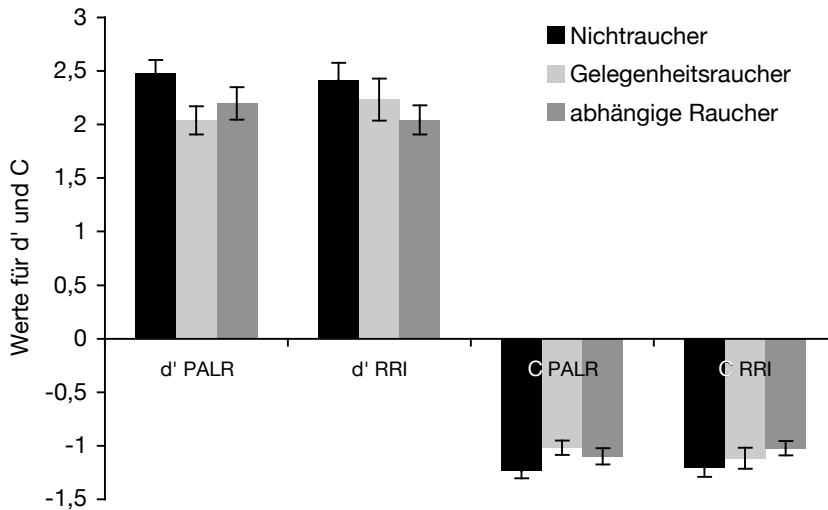


Abbildung 6.4: Mittlere d' - und C -Werte für die Diskriminationsleistung und Antworttendenzen in den beiden Bedingungen getrennt für die drei Gruppen.

und Standardfehler der Diskriminationsleistung und Antworttendenzen sind in der Abbildung 6.4 grafisch dargestellt. Die Gruppen wurden hinsichtlich beider Werte jeweils über eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Faktor Bedingung verglichen. Die Werte unterschieden sich nicht zwischen den Bedingungen ($F(1, 72) = 0.00; p > .96; \eta^2 = .00; 1 - \beta = .05$). Der Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe war jeweils tendenziell bedeutsam ($F(2, 72) = 2.30; p < .10; \eta^2 = .06; 1 - \beta = .45$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Interaktionseffekt (d' $F(1, 72) = 1.00; p > .38; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .21$). Die Kontrasttestung ergab einen tendenziellen Unterschied zwischen Nichtrauchern und abhängigen Rauchern ($F(1, 72) = 3.78; p = .056; \eta^2 < .05; 1 - \beta = .48$) und zwischen Nichtrauchern und Gelegenheitsrauchern ($F(1, 72) = 2.84; p < .10; \eta^2 = .04; 1 - \beta = .38$).

6.4.4 Explorative Analysen

Explorativ wurden die abhängigen Variablen auf ihren Zusammenhang mit den wichtigsten klinischen Variablen geprüft (Ausmaß an Nikotinabhängigkeit, Menge des monatlichen Alkoholkonsums, Ausmaß an Depressivität BDI, Art der Verstärkung durch das Rauchen MNRQ, aktuelle Befindlichkeit POMS). Die Variable Nikotin (EST) korrelierte positiv mit der Skala negative Verstärkung aus dem MNRQ ($r = .43$; $p < .002$) sowie mit der Anzahl selbstberichteter Entzugssymptome im Fragebogen (MNRQ, $r = .40$; $p = .000$) und im Interview (CIDI, $r = .45$; $p < .001$). Mit der Variable Belohnung zeigten sich keine Zusammenhänge. Die beiden Variablen Nikotin und Belohnung wiesen einen mittelstarken positiven Zusammenhang untereinander auf ($r = .42$; $p < .001$). In der zweiten Hälfte der Feedbackbedingung der EVA zeigte sich ein mittelstarker negativer Zusammenhang mit der Anzahl im Interview eingeschätzter Entzugssymptome (CIDI, $r = -.35$; $p < .03$). Bei den Variablen der KST fanden sich keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge. Die Fehlerarten waren jedoch untereinander gering bis mittelhoch korreliert (Unterlassungsfehler PALR und RRI $r = .37$; $p < .001$; Handlungsfehler PALR und RRI $r = .28$; $p < .02$; Anzahl Handlungsfehler und Unterlassungsfehler RRI $r = .54$; $p < .001$)

6.5 Diskussion

Mit der Studie 1 wurden mehrere Ziele verfolgt. Aufgrund der dopaminergen Veränderungen beim chronischen Tabakkonsum war bei abhängigen Rauchern ein Belohnungsdefizit-Syndrom angenommen worden, welches sich in Beeinträchtigungen des impliziten und expliziten belohnungsabhängigen Lernens sowie in einem substanzassoziierten Aufmerksamkeitsbias manifestieren sollte. Zudem interessierte, ab wann diese Defizite auftreten, bei Bestehen einer Abhängigkeit oder auch schon beim gelegentlichen Konsum von Tabak. Zur Überprüfung dieser Annahmen wurde eine experimentelle Untersuchung an abhängigen, gelegentlichen und Nichtrauchern durchgeführt, deren Ergebnisse nachfolgend zunächst zusammengefasst und im Anschluss kritisch diskutiert werden.

6.5.1 Integration und Einordnung der Befunde

Aufmerksamkeitsbias

Ein Aufmerksamkeitsbias für Nikotincues ist bei abhängigen Rauchern schon häufig berichtet worden. Ein Vergleich mit Gelegenheitsrauchern erfolgt jedoch bisher nicht. Da diese nicht abhängig vom Konsum sind und es sich bei diesem Phänomen wahrscheinlich um ein typisches Suchtsymptom handelt, wurde ein Effekt nur für die abhängigen Raucher vermutet. Diese Hypothese zum Aufmerksamkeitsbias konnte bestätigt werden. Es zeigte sich eine höhere Bearbeitungszeit in der Nikotinbedingung gegenüber der neutralen Bedingung im Vergleich zu den Nichtrauchern, wobei es sich um einen mittelgroßen Effekt handelt. Innerhalb der abhängigen Rauchergruppe gibt es einen großen Unterschied zwischen den Bearbeitungszeiten der neutralen und der Nikotinbedingung. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen abhängigen und Gelegenheitsrauchern. Das Ergebnis eines Interferenzeffekts von tabakassoziierten Wörtern (Cues) auf eine gleichzeitig zu bearbeitende Aufgabe bei abhängigen Rauchern steht in Übereinstimmung mit den Befunden von Munafo et al. (2003), Powell et al. (2004), Drobes et al. (2006) und anderen. Mit dem zusätzlichen Vergleich abhängiger mit Gelegenheitsrauchern konnte zudem eine Forschungslücke geschlossen werden. Es zeigte sich, dass Aufmerksamkeitsverzerrungen in Richtung substanzassoziiertes Stimuli wahrscheinlich ein Symptom der Abhängigkeit sind.

In der vorliegenden Untersuchung waren beide Rauchergruppen gebeten worden mindestens zwei Stunden vor und während der Untersuchung abstinenz zu bleiben, weshalb die beiden Rauchergruppen hinsichtlich des Sättigungsgrades vergleichbar waren. Da zwischen den Gelegenheitsrauchern und den Nichtrauchern kein Unterschied zu finden war, lässt sich vermuten, dass beim gelegentlichen Konsum assoziierte Stimuli weniger bedeutsam sind, als beim Bestehen einer Abhängigkeit. Die Annahme eines Zusammenhangs mit der Abhängigkeit wird durch den bedeutsamen, mittelgroßen Zusammenhang zwischen der Leistung in der Nikotinbedingung (Differenz) und der Anzahl selbstberichteter Entzugssymptome zusätzlich gestützt. Je mehr Entzugssymptome, desto stärker ließen sich Raucher von dem Inhalt der Tabakwörter von der eigentlichen Aufgabe ablenken.

In früheren Studien wurde ein Zusammenhang der Interferenzneigung für ta-

bakassoziertes Material (Cues) mit dem aktuell empfundenen Craving berichtet (Zack et al., 2001; Mogg & Bradley, 2002). Es existiert allerdings auch eine Untersuchung, die diesen Zusammenhang nicht replizieren konnte (Wertz & Sayette, 2001). Hier zeigte sich ein stärkerer Aufmerksamkeitsbias bei Rauchern, die erwarteten bald rauchen zu können. Es fanden sich jedoch keine Zusammenhänge der abhängigen Variable mit dem Ausmaß an Craving (QSU, SER-G). Dagegen zeigte sich ein Zusammenhang der Interferenzneigung für tabakbezogenes Material mit dem Ausmaß der negativen Verstärkung durch das Rauchen (MNRQ). Probanden, die berichteten vor allem zu rauchen, um negative Konsequenzen, wie Entzugssymptome oder negative Stimmung, zu vermeiden, wiesen auch eine größere Ablenkungsneigung für Tabakcues auf. Dies spricht wiederum für einen Zusammenhang mit Craving und einer Verursachung dieses Phänomens durch die Abhängigkeit.

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Bedingung mit den Belohnungswörtern zwischen den drei Gruppen. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu dem Befund von Powell et al. (2002), die eine erhöhte Interferenzneigung nicht nur für nikotinbezogenes Material sondern auch für substanzunabhängige appetitive Stimuli zeigen konnten.

Implizites Belohnungslernen

Bei tabakabhängigen Personen sind die tonische und phasische dopaminerge Neurotransmission und die Anzahl an DA-D2-Rezeptoren in den Arealen des Belohnungssystems, insbesondere in den an impliziten Belohnungsprozessen beteiligten BG, deutlich reduziert (Volkow et al., 2002). Aus diesem Grund manifestiert sich wahrscheinlich ein Belohnungsdefizit-Syndrom und die Belohnungsreaktivität auf substanzunabhängige Verstärker scheint eingeschränkt zu sein. Dopaminerge Veränderungen finden sich jedoch auch bereits nach wiederholtem Konsum. Entsprechend wurden Beeinträchtigungen impliziten Belohnungslernens bei abhängigen und Gelegenheitsrauchern im Vergleich zu Nichtrauchern angenommen.

Die Hypothese zur Unterschiedlichkeit der Gruppen im Belohnungslernen konnte bestätigt werden. Beide Rauchergruppen lernten in der belohnten Feedbackbedingung deutlich weniger als die Nichtraucher. Alle drei Gruppen zeigten zwar einen etwa gleich hohen Lernzuwachs, die abhängigen und Gelegenheitsraucher lernten jedoch auf einem deutlich niedrigeren Niveau (jeweils ein mittelgroßer

bis großer Effekt). Die Hypothese zum Interaktionseffekt zwischen den beiden experimentellen Bedingungen und den Gruppen ergab einen tendenziellen, mittelgroßen Effekt. Die beiden Rauchergruppen lernten in der Beobachtungsbedingung besser als in der Feedbackbedingung, während dies bei den Nichtrauchern genau entgegengesetzt war. Die Nichtraucher konnten von dem Feedback profitieren und lernten besser als bei bloßer Beobachtung. Insgesamt lässt sich aus der geringeren Lernleistung in der Feedbackbedingung und dem fehlenden Leistungszuwachs gegenüber der Beobachtungsbedingung auf eine Beeinträchtigung des impliziten Belohnungslernens bei abstinenter, abhängiger und Gelegenheitsrauchern schließen. Die Lernleistung in der Feedbackbedingung stand außerdem im Zusammenhang mit dem Ausmaß an Entzugssymptomen.

Dieses Ergebnis steht im Einklang zu den Befunden von Martin-Sölch und Kollegen (2001, 2003), die ebenfalls eine geringere Leistung im belohnungsabhängigen Lernen via monetärem Feedback in der CARROT-Aufgabe bei abstinenter Rauchern demonstrieren konnten. Die Autoren fanden für dieses Belohnungslerndefizit auch ein neurobiologisches Korrelat: Bei den Nichtrauchern fand sich in den monetär belohnten Durchgängen eine stärkere Aktivierung des ventralen Striatums, die sich bei abstinenter Rauchern nicht fand (Martin-Sölch et al., 2001; Martin-Sölch et al., 2003).

In der vorliegenden Studie wiesen die beiden Rauchergruppen einen Leistungsnachteil bei monetärem Feedback gegenüber Nichtrauchern auf. Damit lässt sich also die Annahme eines Belohnungsdefizit-Syndroms bei Rauchern bestätigen. Das Belohnungssystem scheint, wie von Volkow und Kollegen (2003a) angenommen, weniger sensitiv auf substanzunabhängige Verstärker zu reagieren. Dieses neurobiologische Defizit bedingt auf der Verhaltensebene eine reduzierte Belohnungsreaktivität, die sich beispielsweise in Form einer reduzierten impliziten Lernleistung durch Feedback manifestiert. Dieses Defizit war auch bei den gelegentlichen Konsumenten zu beobachten. Möglicherweise vollziehen sich auch beim gelegentlichen Konsum bereits Umbauprozesse im Belohnungssystem, die im Verhalten ein solches Belohnungsdefizit verursacht haben könnten. Dafür spricht, dass beide Rauchergruppen schon seit mehreren Jahren Tabak konsumierten und sich in der Dauer des Konsums nicht unterschieden. Für chronische Tabakkonsumenten macht sich dies vor allem in einem reduzierten Wohlbefinden und eingeschränkten Erleben von Belohnung bemerkbar (Blum et al., 2000).

Explorativ wurden in der EVA die Lernleistungen in Abhängigkeit von der Schwierigkeit oder dem Vorhersagegehalt der Stimuli, der Vorhersagefehler (Genauigkeit der mittleren Vorhersage der jeweiligen Person), sowie die Häufigkeit der Wahl einer suboptimalen Strategie in den Gruppen ausgewertet. Hinsichtlich der Itemschwierigkeit zeigte sich erwartungsgemäß, dass der Vorhersagegehalt der Stimuluskonfigurationen einen bedeutsamen Einfluss auf die Leistung in den Bedingungen und in den Gruppen hatte. Die Lernleistung war hinsichtlich der sechs verschiedenen Schwierigkeitsstufen in Abhängigkeit von der Gruppe unterschiedlich ausgeprägt. Die Nichtraucher lernten deskriptiv hinsichtlich der drei sichereren Stimuluskonfigurationen besonders durch Feedback, die beiden Rauchergruppen jedoch stärker in der Beobachtungsbedingung. Bezüglich der drei unsichereren Stimuluskonfigurationen lernten alle drei Gruppen kaum (laut Shohamy et al., 2004 ist bei einer Trefferwahrscheinlichkeit $< .60$ nicht von einem Lerneffekt auszugehen). Auch hinsichtlich des Vorhersagefehlers zeigte sich eine Abweichung in Abhängigkeit von der Schwierigkeit und der Gruppe. Ein Vorteil im strategischen Vorgehen für eine der drei Gruppen ließ sich nicht ausmachen. Es lässt sich lediglich eine Aussage darüber treffen, dass die ungünstigste Strategie der Ausrichtung auf die Stimuluskonfigurationen mit nur einem Cue in allen drei Gruppen von etwa gleich vielen, sehr wenigen Personen angewendet wurde.

Explizites Belohnungslernen - Entscheidungsverhalten

Abhängigkeit geht zumeist mit einem impulsiven Drogen-Such-Verhalten und einer verringerten exekutiven Kontrolle dieses Verhaltens einher. Beeinträchtigungen in exekutiven Funktionen insbesondere im Entscheidungsverhalten sind auch für abhängige Raucher bereits berichtet worden. Das neurobiologische Korrelat für diese Dysfunktionen ist einer Hypoaktivierung des präfrontalen beziehungsweise orbitofrontalen Kortex zuzuordnen. Das belohnungsabhängige Entscheidungsverhalten ist in der Vergangenheit zumeist mit der IGT untersucht worden, die hinsichtlich ihrer Validität und Reliabilität häufig kritisiert wurde. Zudem ist ein Vergleich auch hinsichtlich gelegentlicher Raucher interessant. Es wurde ein Defizit im belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten bei abhängigen gegenüber Nichtrauchern erwartet.

Die Hypothesen bezüglich der Fehler in der KST konnten zum Großteil bestätigt

werden. Die abhängigen Raucher unterschieden sich insgesamt in der Anzahl ihrer Fehler (über Fehlerarten und Bedingungen) tendenziell von den Nichtraucher. Insgesamt gaben die abhängigen Raucher signifikant weniger richtige Antworten. Sie wiesen über beide Bedingungen hinweg hypothesenkonform tendenziell mehr Unterlassungsfehler auf als Nichtraucher. Die abhängigen Raucher wiesen in der PALR-Bedingung hypothesenkonform mehr Unterlassungsfehler als Handlungsfehler auf. Die Zahl der Unterlassungsfehler war in dieser Bedingung außerdem höher als in der RRI-Bedingung. Das heißt, sie unterdrückten eine Handlung eher dann, wenn eine Bestrafung drohte. Newman und Kollegen (1986) interpretierten diesen Effekt als passive Vermeidung mit Gewinneinbußen. In der RRI-Bedingung, in der jeweils eine korrekte Reaktionsunterdrückung belohnt wurde, wiesen die abhängigen Raucher erwartungsgemäß mehr Handlungsfehler als Unterlassungsfehler auf. Wenn also keine Bestrafung drohte, nahmen tabakabhängige Personen einen geringeren Gewinn durch falsch-positive Reaktionen in Kauf. Die Gruppe abhängiger Raucher zeigte also eine stärkere Verhaltenshemmung, wenn falsch ausgeführte Reaktionen bestraft wurden und eine verringerte Verhaltenshemmung, wenn keine Bestrafung drohte.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Befunden aus Untersuchungen mit der IGT (Harmsen et al., 2006) und anderen Experimenten auf der Basis eines *Go/No go*-Paradigmas, die eine gestörte Verhaltenshemmung berichteten. Dabei zeigte sich eine mangelnde Verhaltenshemmung als ein Defizit der Fähigkeit zur Unterdrückung spontaner Reaktionen (Powell et al., 2002; Spinella, 2002) sowie impulsive Entscheidungen in Form einer Präferenz für schnelle, weniger vorteilhafte im Gegensatz zu verzögerten, reizvolleren Belohnungen (Mitchell et al., 1999; Diegaarde et al., 2007). In der vorliegenden Untersuchung konnte durch die Unterscheidung zweier Bedingungen jeweils mit vs. ohne Bestrafung diesen Befunden eine weitere Facette hinzugefügt werden und zwar die erhöhte Verhaltenshemmung, wenn auch negative Konsequenzen möglich sind. Diergaard und Kollegen (2008) konnten außerdem zeigen, dass impulsive Entscheidungen mit einer Abschwächung der Fähigkeit zur Unterdrückung von Nikotin-Suchverhalten und Konsum-Drang einhergehen.

Die Ergebnisse bezüglich der Gelegenheitsraucher wurden explorativ ausgewertet. Die Gelegenheitsraucher unterschieden sich insgesamt in ihrer Leistung tendenziell von den Nichtrauchern. Sie wiesen in beiden Bedingungen tendenziell mehr

Unterlassungsfehler auf als Nichtraucher. Hinsichtlich der Handlungsfehler zeigte sich kein Unterschied. Die Gelegenheitsraucher wiesen in der PALR-Bedingung mehr Unterlassungsfehler als Handlungsfehler auf. Die Zahl der Unterlassungsfehler war in dieser Bedingung außerdem höher als in der RRI-Bedingung, das heißt sie unterdrückten eine Handlung eher dann, wenn eine Bestrafung drohte. Innerhalb der RRI-Bedingung zeigte sich kein Unterschied. Die Gelegenheitsraucher wiesen also eine stärkere Verhaltenshemmung auf, wenn falsch ausgeführte Reaktionen bestraft wurden. Die Verhaltenshemmung war intakt, wenn korrekte und korrekt unterdrückte Reaktionen belohnt wurden und keine Bestrafung drohte.

Die weiterführende explorative Auswertung ergab eine tendenziell geringere Diskriminationsleistung hinsichtlich der korrekten Reaktionen für beide Rauchergruppen gegenüber Nichtrauchern. Insgesamt wiesen alle drei Gruppen ein eher liberales Antwortverhalten auf, wobei die Rauchergruppen in der Bedingung mit Bestrafung Reaktionen häufiger vermieden als Nichtraucher und so weniger Gewinn erzielten. Die erweiterte Auswertung bestätigt somit die oben dargestellten Befunde und sichert deren Bedeutsamkeit ab.

Kontrollvariablen

Bis auf wenige Ausnahmen (Kurzzeitgedächtnis und Alkoholkonsum) waren die Gruppen hinsichtlich der Kontrollvariablen vergleichbar. Die Analysen wurden jeweils auf eine mögliche Bedeutsamkeit der Kontrollvariablen geprüft. In keiner der Analysen hatten diese beiden Variablen einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse. Weitergehende Analysen ergaben zudem, dass sich zwischen den abhängigen Variablen hinsichtlich der klinischen und neuropsychologischen Kontrollvariablen, mit Ausnahme der Entzugssymptome und Verstärkungswirkung durch Tabak, keinerlei Zusammenhänge zeigten. Somit kann man davon ausgehen, dass bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen nicht durch neuropsychologische Minderleistungen (Kurzzeitgedächtnis), schlechtere Stimmung oder Befindlichkeit verursacht oder moderiert wurden.

Die mittelgroßen deutlichen Zusammenhänge mit der Anzahl der Entzugssymptome sprechen dagegen für die Hypothesen. Eine höhere Anzahl an Entzugssymptomen sowie ein höheres Ausmaß an negativen Verstärkungsmechanismen durch den Konsum gingen bei Rauchern insgesamt mit einer schlechteren Lernleis-

tung im belohnungsabhängigen Lernen und einer höheren Ablenkbarkeit durch tabakassoziierte Hinweisreize einher. Dies spricht dafür, dass die Symptome einer Aufmerksamkeitsfokussierung auf die Belohnungswirkung durch die Substanz und einer verringerten Empfänglichkeit für andere Verstärker bei der Entwicklung einer Abhängigkeit beteiligt sind. Die Defizite scheinen also auch spezifisch das Belohnungssystem zu betreffen und nicht durch ein reduziertes Kurzzeitgedächtnis, welches nur bei den abhängigen Rauchern zu finden war, erklärbar zu sein.

Die Rauchergruppen unterschieden sich zudem nicht in der Dauer ihres Konsums in Jahren. Betonenswert ist auch die Tatsache, dass die Defizite im belohnungsabhängigen Lernen weder mit dem monatlichen Alkoholkonsum noch mit einer negativeren Stimmung in Zusammenhang standen. Dabei handelt es sich um Variablen, die das Belohnungslernen ebenfalls beeinträchtigen können.

6.5.2 Kritische Würdigung

Es lässt sich also folgendes festhalten: Nach DSM-IV klassifizierte abhängige Raucher zeigen im kurzfristigen Entzug eine erhöhte Ablenkbarkeit und Ansprechbarkeit für substanzbezogene Hinweisreize, eine verminderte Leistung im Belohnungslernen, eine erhöhte Verhaltenshemmung bei drohender Strafe und eine reduzierte Verhaltenshemmung bei ausschließlich belohnenden Konsequenzen. Diese Befunde lassen sich über Umbauprozesse im mesolimbischen, dopaminergen Belohnungssystem erklären. Darüber hinaus weisen bereits Gelegenheitsraucher eine defizitäre Leistung im Belohnungslernen sowie eine erhöhte Sensitivität für Bestrafung auf.

Die Studie ist dahingehend limitiert, dass eine konsumübergreifende Generalisierung der impliziten und expliziten belohnungsabhängigen Dysfunktionen nicht zulässig ist. Dies liegt an der Entscheidung, dass die beiden Rauchergruppen mindestens zwei Stunden vor und während der Untersuchung abstinent sein sollten. Deshalb können lediglich Aussagen über die belohnungsbezogenen Funktionen während kurzfristiger Abstinenz getroffen werden.

Darüber hinaus sind hinsichtlich des Experiments zum Belohnungslernen (EVA) die Generalisierbarkeit und Interpretation insofern schwierig, als es sich um ein *Between-Subjects-Design* handelt. Das heißt, die Hälfte der Probanden einer Gruppe durchlief die implizite Lernbedingung mit verbalem und monetärem Feedback, während die andere Hälfte die Beobachtungsbedingung bearbeitete.

Dies reduziert zum einen die Probandenzahl und zum anderen die Teststärke der statistischen Analysen. Möglicherweise lassen sich genauere Aussagen zum Belohnungslernen treffen, wenn ein Innersubjekt-Design gewählt wird. Nur so ist ein individueller und genauer Vergleich der expliziten und impliziten Lernleistung möglich. Diese Alternative birgt allerdings die Gefahr, dass durch die Ähnlichkeit der Aufgaben, die implizite Messintention »durchsichtiger« wird, weshalb in der vorliegenden Studie der Vergleich zwischen Probanden bevorzugt wurde. Für eine Nachfolgestudie ließe sich dem durch eine Parallelversion mit völlig neuem Stimulusmaterial begegnen.

Ein weiteres Problem der EVA war die Tatsache, dass die schwierigeren Items, Stimuli mit einer besonders unsicheren Vorhersagegenauigkeit, von den Probanden quasi nicht gelernt wurden. Shohamy und Kollegen (2004) sprechen von Nichtlernen bei einer Häufigkeit optimaler Antworten von $P < .60$. Sie schlossen deshalb Probanden aus, die insgesamt in weniger als 60 % der Fälle optimale Antworten gaben. Dies war zwar in der vorliegenden Studie bei keinem der Pbn der Fall, jedoch zeigte sich ein entsprechendes Ergebnis hinsichtlich der Itemschwierigkeiten 4–6. Man muss also davon ausgehen, dass diese Items von den Vpn überwiegend nicht gelernt wurden. Deshalb wäre es für die Folgestudie zu überlegen, auf einige der schwierigen Stimuluskonfigurationen zu verzichten, auch um das Experiment etwas kürzer halten zu können. Zudem sind aufgrund der Wahrscheinlichkeitsverteilung die Stimuluskonfigurationen unterschiedlich häufig dargeboten worden, was die Vergleichbarkeit der Itemschwierigkeiten deutlich einschränkt und eine weitere Auswertung mehrerer, kleinerer Lernblöcke nicht zulässt; eine Folgestudie sollte dies ebenfalls berücksichtigen.

Problematisch ist des Weiteren die Zusammensetzung der Stichproben, welche zu einem Großteil aus studentischen Teilnehmern bestand, die zudem überwiegend aus der Region um Halle rekrutiert wurden. Auch der höhere Anteil an Frauen in allen drei Gruppen ist ein Punkt, der die Repräsentativität der Stichproben einschränkt. Außerdem hatten nur Raucher an der Studie teilgenommen, die bereit waren, zwei Stunden vor der Untersuchung nicht zu rauchen. Damit ist vor allem die Stichprobe der abhängigen Raucher mit einem Selektionsbias behaftet, denn es ist zu vermuten, dass besonders stärker abhängige Raucher aus diesem Grund ihre Teilnahme an der Studie absagten. Umso so bemerkenswerter ist es, dass auch bei möglicherweise geringerem Ausmaß an Abhängigkeit im Vergleich zur Population

abhängiger Raucher mittelgroße Unterschiede gefunden werden konnten. Der mögliche Selektionsbias trägt hier zu einer konservativeren Entscheidung hinsichtlich der Annahme der Alternativhypothesen bei. Auch wenn aus ethischen Gründen, die Vpn dazu nicht hätten überredet werden können, könnte es trotzdem sinnvoll sein, diese Pbn als gesättigte Raucher in einer weiteren Experimentalgruppe in die Untersuchung aufzunehmen. Auch die Gruppe der Nichtraucher ist in einem Punkt kritisch zu sehen. Dieser betrifft das Kriterium, dass Pbn in dieser Gruppe entweder Nie-Raucher oder aber mindestens halbjährige Ex-Raucher sein konnten, damit sind moderierende Prozesse des Suchtgedächtnis, welche auch nach Jahren noch reaktiviert werden können (Goltz & Kiefer, 2008), nicht auszuschließen. Eine Folgestudie sollte diesen Aspekt berücksichtigen und Nie-Raucher und Ex-Raucher in getrennten Gruppen untersuchen.

6.5.3 Fazit

Da im Laufe einer Suchtentwicklung die Bedeutsamkeit der negativen Verstärkung des Rauchens, beispielsweise durch die Vermeidung von Entzugssymptomen, immer weiter zunimmt, spricht der Befund einer Aufmerksamkeitsverzerrung für substanzbezogene Cues bei abhängigen Rauchern dafür, dass vor allem die Abhängigkeit vom Tabakrauchen diese Interferenzneigung für Nikotincues verursacht. Die Bedeutung dieses Aufmerksamkeitsbias im Rahmen der inzentiven Sensitierungsprozesse bei der Abhängigkeitsentwicklung ist bereits von T. Robinson und Berridge (1993) betont worden. Man kann dieses Phänomen auch als ein Symptom oder eine Folge des Suchtgedächtnis betrachten. Es handelt sich hierbei um einen der drei wichtigsten Rückfallauslöser. Über assoziative Lernprozesse wurde diesen Stimuli (wie Qualm, Disko) bei einem wiederholten gleichzeitigen Auftreten mit der Nikotinwirkung ein Belohnungswert zugeschrieben. So kann allein der Anblick oder der Gedanke an den Cue eine positive Wirkungserwartung und damit das Verlangen nach der Substanz auslösen. Dadurch wird die Kopplung beider Stimuli weiter verstärkt (T. Robinson & Berridge, 2003).

In der vorliegenden Studie wurde das experimentelle Vorgehen beim impliziten Belohnungslernen so gewählt, dass das Untersuchungsziel für die Pbn nicht erschließbar war und auch tatsächlich eine nicht-bewusste, implizite Lernleistung erfasst wurde. Nach dem Modell von Berridge und Robinson (2003; Kap. 2.5.1)

ist es ein entscheidender Vorteil dieser Studie im Zusammenhang mit Belohnung implizite und explizite Mechanismen zu differenzieren. Es waren kleine bis mittlere Beeinträchtigungen im impliziten Belohnungslernen bei abhängigen und Gelegenheitsrauchern zu beobachten. Für diese Art des belohnungsabhängigen Lernens sind nach dem Modell von Frank und Claus (2006) insbesondere die BG-Verschaltungen aktiviert und die Kontrolle des OFC ist nicht erforderlich. Von den nikotinabhängigen, dopaminergen Veränderungen, insbesondere vom Rezeptorumbau, sind also Strukturen betroffen, die implizite Prozesse unabhängig von einer exekutiven Kontrolle steuern. Die Beeinträchtigungen in der genannten Leistung stützen die Annahme eines zunehmenden Rezeptorumbaus im DA-BG-System beim anhaltenden Konsum von Tabak. Vermutlich zeigen sich also Defizite unabhängig vom aktuellen Zustand des Rauchers. Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich dies allerdings nicht ableiten, da beide Rauchergruppen zum Untersuchungszeitpunkt mindestens zwei Stunden lang abstinent waren. Zur Frage, ob sich ein implizites Belohnungslerndefizit konsumübergreifend, unabhängig von der Nikotinsättigung, manifestiert, ist eine weitere Studie mit Unterscheidung gesättigter und entzügiger Raucher notwendig.

Für die Befunde eines dysfunktionalen Entscheidungsverhaltens in der KST in Form einer passiven Vermeidungstendenz bei drohender Bestrafung und einer reduzierten Verhaltenshemmung bei abhängigen Rauchern im Belohnungsfall lassen sich mehrere neurobiologische Erklärungen finden:

Nikotin besitzt verhaltensverstärkende Eigenschaften (Corrigall et al., 1992), die beim chronischen Konsum dazu führen, dass natürliche Verstärker nunmehr einen deutlich geringeren Anreiz auf Tabakraucher ausüben (T. Robinson & Berridge, 1998). Motivationale Prozesse greifen in die Regulation und Kontrolle anderer Funktionen ein und bewirken so ein zielgerichtetes Verhalten (Schultz, 2000). Konkret ist die Anreizmotivation ein wesentlicher Bestandteil eines funktionalen und optimalen Entscheidungsverhaltens und kann, wenn sie reduziert ist, die Verhaltensregulation ungünstig beeinflussen (Berridge & Robinson, 2003). Ein Symptom der bei chronischen Rauchern angenommenen reduzierten Anreizmotivation könnte also diese gestörte Verhaltenshemmung sein, die, je nachdem welche Konsequenzen (Belohnung oder Bestrafung) zu erwarten sind, zu gering oder zu stark ausgeprägt ist.

Eine andere Erklärung der beeinträchtigten Verhaltenshemmung lässt sich über

die Rolle des OFC beim komplexen Entscheidungsverhalten finden (vgl. Modell Frank & Claus, 2006; Kap. 2.5.2). Über den regulativen Einfluss des OFC auf die Verhaltensaktivierung in den BG werden bewusste, situativ angepasste Entscheidungen ermöglicht. Ist diese Verbindung gestört, fallen Entscheidungen weniger optimal aus. Eine phasische DA-Ausschüttung aufgrund einer Belohnung bewirkt eine Aktivierung des direkten Weges in den BG. Der OFC kodiert, auf der Basis der gespeicherten Repräsentationen bereits erfahrener Belohnungen und Bestrafungen, Art und Wert der Belohnung und bewirkt gegebenenfalls Anreiz- oder Vermeidungsmotivation. Das heißt, er kann regulativ auf den direkten und den indirekten Weg wirken. Eine Störung dieses regulativen Einflusses könnte dazu beitragen, dass bei drohenden negativen Konsequenzen das phasische DA-Signal nicht ausreicht oder möglicherweise durch ein serotonerges Bias-Signal inhibiert wird und der indirekte Weg überwiegt. Da aber auch die tonische DA-Aktivität bei abhängigen Rauchern reduziert ist, könnte dies dazu führen, dass in Aussicht rein belohnender Konsequenzen die hemmende Wirkung des indirekten auf den direkten Weg verringert ist. Daraus könnte folgen, dass beim kleinsten phasischen Signal ein *Go*-Impuls resultiert und es zum impulsiven Entscheidungsverhalten kommt.

Aus der wiederholten Wirkung des Nikotins auf das dopaminerge Belohnungssystem (v. a. in Form einer gesteigerten DA-Transmission in der VTA und dem NAc, der auf den OFC projiziert) resultieren neben einer lokomotorischen Sensitivierung und einer gesteigerten Empfänglichkeit für Cues, eben auch eine reduzierte Verhaltenshemmung sowie eine beeinträchtigte Kontrolle des belohnungsorientierten Verhaltens (Jentsch & Taylor, 1999). Gerade die letzten beiden Symptome resultieren sehr wahrscheinlich aus der beeinträchtigten, überaktivierten NAc-OFC-Verbindung und erklären die reduzierte Verhaltenshemmung im Belohnungsfall (RRI-Bedingung). Auch die stärkere Verhaltenshemmung im Angesicht einer aversiven Konsequenz könnte aus den genannten deregulierten Belohnungsprozessen im Gehirn resultieren, denn auch die Hemmung eines unangepassten, mit Bestrafung assoziierten instrumentellen Verhaltens, steht unter der Kontrolle des OFC (Krawczyk, 2002; vgl. auch Kap. 2.4–5).

Die Gelegenheitsraucher wiesen ebenfalls eine erhöhte Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung im KST auf, jedoch keine reduzierte Verhaltenshemmung im Belohnungsfall. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei diesen Rauchern keine

Abhängigkeit bestand und damit auch kein impulsives Drogen-Such-Verhalten und keine dekompenzierte Verhaltenshemmung gegeben sein sollte. Die höhere Verhaltenshemmung im Falle einer drohenden Bestrafung könnte Zeichen einer Tendenz zur passiven Vermeidung aversiver Konsequenzen sein, auch wenn dadurch ein geringerer Vorteil zu erwarten ist. Spekulativ lässt sich diese Vermeidungstendenz vielleicht auch als eine erhöhte Sensitivität für Bestrafung infolge eines Kompensationsmechanismus des Defizits im belohnungsabhängigen Lernen interpretieren. Möglicherweise ist das Belohnungssystem weniger empfänglich für konsumunabhängige Verstärker (Defizit im Feedbacklernen) und gleichzeitig sensitiver für aversive Cues, um Bestrafungen zu vermeiden. Möglicherweise vollziehen sich auch beim gelegentlichen Konsum bereits kleinere Umbauprozesse im dopaminergen Belohnungssystem, die dieses Defizit bedingen könnten. Für diese Interpretation spricht, dass beide Rauchergruppen schon seit mehreren Jahren Tabak konsumierten und sich bezüglich der Dauer des Konsums nicht unterschieden. In jedem Falle deuten die Ergebnisse darauf hin, dass auch beim gelegentlichen Konsum Umbauprozesse im dopaminergen Belohnungssystem vermutet werden können. Diese müssen jedoch noch genauer untersucht werden.

Entsprechend der oben genannten Kritikpunkte an den Methoden sowie den Stichproben ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt möglich. Das Ergebnis eines beeinträchtigten impliziten und expliziten, belohnungsabhängigen Lernens bei abhängigen und Gelegenheitsrauchern lässt sich anhand dieser Befunde nicht als ein anhaltendes Defizit verallgemeinern, da beide Rauchergruppen mindestens kurzfristig abstinent waren. Ein Belohnungsdefizit-Syndrom kann also zunächst nur für den abstinenten Zustand angenommen werden. Die Ergebnisse müssten zudem mit den entsprechend verbesserten Methoden repliziert werden. Die Frage, ob diese Defizite dann unabhängig vom Sättigungsgrad auftreten, ließe sich mit einem zusätzlichen Vergleich entzügiger und gesättigter Rauchern beantworten.

6.6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung belohnungsabhängiger Funktionen des dopaminergen Belohnungssystems bei abhängigen und Gelegenheitsrauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Aufgrund der beim chronischen Nikotinkonsum

auftretenden Veränderungen im dopaminergen, mesolimbischen System wurde ein verhaltensassoziiertes Belohnungsdefizit-Syndrom angenommen. Als belohnungsabhängige Funktionen lassen sich neben einer substanzassoziierten Aufmerksamkeitsausrichtung implizite und explizite Lernprozesse unterscheiden (T. Robinson & Berridge, 1998). Die theoretisch und empirisch untermauerten Hypothesen gingen davon aus, dass sich dieses Belohnungsdefizit-Syndrom bei abhängigen Rauchern auf der Verhaltensebene in einem substanzassoziierten Aufmerksamkeitsbias, einem defizitären impliziten Belohnungslernen sowie einem dysfunktionalen expliziten, belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten manifestieren sollte. Beim wiederholten, gelegentlichen Konsum wurde wegen der fehlenden Abhängigkeit kein Aufmerksamkeitsbias vermutet. Hinsichtlich des Belohnungslernens der Gelegenheitsraucher sollten sich, aufgrund der beim wiederholten Konsum möglicherweise bereits vorhandenen Umbauprozesse, Unterschiede im Vergleich zu Nichtraucher zeigen. Die Leistungen der Gelegenheitsraucher im Entscheidungsverhalten wurden explorativ ausgewertet.

Methode. Zur Überprüfung der Hypothesen wurde eine Verhaltensstudie mit 27 nach DSM-IV abhängigen, 20 gelegentlichen und 26 Nichtrauchern durchgeführt. Zur Erfassung eines tabakbezogenen Aufmerksamkeitsbias wurde ein Emotionaler Stroop Test (EST) mit rauchassoziierten, belohnungsassoziierten und neutralen Wörtern als *Paper-Pencil-Test* durchgeführt. Das implizite, belohnungsabhängige Lernen wurde über die Eisverkäufer-Aufgabe (EVA; eine probabilistische Wahrscheinlichkeitslernaufgabe nach dem Vorgehen von Knowlton et al. 1996), mit einer impliziten Feedbackbedingung und einer expliziten Beobachtungsbedingung in einem Zwischen-Subjekt-Design operationalisiert. Das explizite, belohnungsbasierte Entscheidungsverhalten ist über eine Kartenspielaufgabe (KST) nach dem *Go/No go*-Prinzip entsprechend dem Vorgehen von Newman et al. (1986) realisiert worden. Die KST enthielt zwei Innersubjekt-Durchführungsbedingungen. In der ersten Bedingung (*Passive avoidance with loss of reward*, PALR) wurde jede richtig ausgeführte Reaktion belohnt und jede fälschlicherweise gezeigte Reaktion bestraft. Die zweite Bedingung (*Reward for response inhibition*, RRI) beinhaltete keine Bestrafung und es wurden jeweils korrekt ausgeführte und korrekt unterdrückte Reaktionen belohnt.

Ergebnisse. Im EST mit rauchassoziiertem Wortmaterial unterschieden sich abhängige Raucher in ihrer Bearbeitungszeit von den Nichtrauchern. Die Gelegen-

heitsraucher unterschieden sich nicht von den beiden anderen Gruppen. Beide Rauchergruppen wiesen in der impliziten Feedbackbedingung der EVA Leistungsdefizite im Vergleich zu Nichtrauchern auf. Während Nichtraucher von monetärem Feedback gegenüber bloßer Beobachtung profitierten, zeigten die beiden Rauchergruppen ein genau umgekehrtes Muster. Beide Rauchergruppen machten in der PALR-Bedingung der KST mehr Unterlassungs- als Handlungsfehler, die zudem hier höher ausfielen als in der RRI-Bedingung. Die Zahl der Unterlassungsfehler in der PALR-Bedingung unterschied sich zudem bei beiden Rauchergruppen von der der Nichtraucher. Die abhängigen Raucher wiesen außerdem in der RRI-Bedingung mehr Handlungsfehler auf als Nichtraucher.

Schlussfolgerung. Tabakabhängigkeit wird offenbar im kurzfristigen, unfreiwilligen Entzug von einer konsumbezogenen Aufmerksamkeitslenkung begleitet. Dieses Symptom ist eines der drei am stärksten rückfallauslösend wirkenden Faktoren bei der Entwöhnung. Chronischer Tabakkonsum geht mit einem defizitären impliziten Belohnungslernen einher. Abhängigkeit steht im Zusammenhang mit einer erhöhten Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung und einer reduzierten Verhaltenshemmung in Erwartung von Belohnung. Bereits gelegentlicher, wiederkehrender Nikotinkonsum führt zu einem Defizit im impliziten Belohnungslernen und zu einer erhöhten Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung. Die Defizite abhängiger Raucher lassen sich im Sinne eines Belohnungsdefizit-Syndroms interpretieren: das Belohnungssystem scheint eine erhöhte Sensitivität im Hinblick auf substanzassoziierte Hinweisreize und eine verringerte Reaktivität auf andere Verstärker aufzuweisen, die auch nicht angemessen in die aktuelle Handlungsentscheidung eingebunden werden können. Gelegentlicher Nikotinkonsum führt bereits zu Symptomen, die Teil eines Belohnungsdefizit-Syndroms sein und zur Entwicklung einer Abhängigkeit beitragen könnten.

Kapitel 7

Gesättigte vs. entzückige Raucher - Studie 2

7.1 Fragestellung

Da sich der Befund eines Belohnungsdefizit-Syndroms beziehungsweise beeinträchtigter impliziter und expliziter, belohnungsabhängiger Leistungen aus Studie 1 bei chronischen Tabakkonsumenten aufgrund der kurzfristigen Abstinenz der beiden Rauchergruppen nicht zustandsunabhängig verallgemeinern ließ, wurde eine zweite Studie durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war die Replikation der Befunde aus Studie 1 sowie ein Vergleich des impliziten und expliziten belohnungsabhängigen Lernens zwischen abhängigen entzückigen, abhängigen gesättigten Rauchern und Nie-Rauchern. Außerdem interessierte, ob Leistungseinbußen auch noch bei Ex-Rauchern zu finden sind. Überdies sollte den Nachteilen des Zwischen-Subjekt-Design der EVA in Studie 1 mit einer experimentellen Abwandlung begegnet werden.

Die reduzierte DA-Freisetzung und der Rückgang der Rezeptordichte in den BG bewirken bei abhängigen entzückigen und gesättigten Rauchern vermutlich eine reduzierte implizite Belohnungslernleistung gegenüber explizitem Lernen. Die reduzierte DA-Freisetzung im OFC geht vermutlich mit einer gestörten Verhaltensregulation beim belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten hinsichtlich

Belohnung und Bestrafung einher. Dies könnte sich bei abhängigen entzückigen und gesättigten Rauchern in einer erhöhten Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung sowie einer reduzierten Verhaltenshemmung bei erwarteter Belohnung äußern. Aufgrund der bei Ex-Rauchern möglicherweise unvollständigen Rückbildung der dopaminergen Veränderungen im NAc und der bekannten langjährigen Reaktivierbarkeit des Suchtgedächtnis wird ein residuales Defizit im impliziten Belohnungslernen angenommen. Da nach einem sechsmonatigen Entzug jedoch kein akutes und impulsives Drogen-Such- und -Konsum-Verhalten mehr auftritt, werden keine Beeinträchtigungen im expliziten, belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten im Vergleich zu Nie-Rauchern erwartet.

Der methodischen Kritik an der EVA aus Studie 1 wurde in der zweiten Studie durch eine experimentelle Abwandlung in ein Within-Subjects-Design begegnet. So wird ein individueller, genauer Vergleich der expliziten und impliziten Lernleistung möglich. Zudem wurde auf einige sehr schwierige Stimuluskonfigurationen verzichtet, um das Experiment etwas kürzer halten zu können. Des Weiteren sind zum Zwecke einer besseren Vergleichbarkeit die Stimuluskonfigurationen annäherungsweise gleich häufig dargeboten worden.

7.2 Methoden

7.2.1 Stichprobe

Die Stichprobe setzte sich aus vier Gruppen zusammen: 14 entzückige und 14 gesättigte Raucher (Abhängigkeit nach DSM-IV, täglicher Konsum, >3 Entzugssymptome laut MNRQ), 14 Ex-Raucher (anhaltende Abstinenz seit mehr als drei Monaten) und 14 Nie-Raucher (zu keiner Zeit im Leben Nikotinkonsum).

Die Pbn wurden über Aushänge im Institut für Psychologie und in anderen Fakultäten, über das *Online*-Universitätsportal *Stud.iP*, Bekannte und Freunde angeworben. Es sind insgesamt 72 Personen untersucht worden. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 6.1 zusammenfassend dargestellt. Es mussten insgesamt vier Personen aufgrund des Alters von über 70 Jahren, weitere 7 Personen aufgrund des Vorliegens oder Verdachts auf andere psychische Störungen und drei aufgrund von Cannabis-Konsum ausgeschlossen werden. Aufgrund der dann nur noch sehr kleinen Stichprobengrößen in drei Gruppen wurden zwei weitere

Personen der Nie-Raucher per Zufall ausgeschlossen, um die Stichprobengröße im Hinblick auf die Gültigkeit und Anwendbarkeit der statistischen Verfahren gleich groß zu halten. Es wurden schließlich je 14 Probanden pro Gruppe und insgesamt 56 der untersuchten Pbn in die Berechnungen einbezogen.

Um den Einfluss moderierender oder störender Variablen möglichst gering zu halten, wurden umfangreiche Voruntersuchungen entsprechend der im Methodenteil aufgelisteten klinischen und neuropsychologischen Begleitdiagnostik durchgeführt. Die Verteilung des Geschlechts unterschied sich nicht in den Gruppen ($\chi^{3,56}.22; p > .98$). In der Gruppe der Ex-Raucher waren gleichviel Männer und Frauen enthalten und in den drei anderen Gruppen jeweils sechs Männer und acht Frauen. Ebenso waren die Gruppen (siehe Tab. 7.1) hinsichtlich der fluiden Intelligenz (LPS 3: $F(3, 52) = 1.13; p > .35$), des Kurzzeitgedächtnis ($F(3, 52) = 1.35; p > .27$), des Arbeitsgedächtnis ($F(3, 52) = 0.85; p > .47$), der Aufmerksamkeit (FWIT: Lesen $F(3, 52) = 1.52; p > .22$; Benennen $F(3, 52) = 0.96; p > .42$; Interferenz $F(3, 52) = 0.98; p > .41$), der aktuellen Befindlichkeit (POMS: Niedergeschlagenheit $F(3, 52) = 0.87; p > .47$; Müdigkeit $F(3, 52) = 1.18; p > .33$; Tatendrang $F(3, 52) = 0.66; p > .58$; Missmut $F(3, 52) = 0.32; p > .81$) und des Alkoholkonsums (in Gramm je Monat $F(3, 52) = 1.33; p > .28$; Anzahl der Gläser je Monat $F(3, 52) = 1.60; p > .20$) vergleichbar. Die Gruppen waren bezüglich des Alters ($F(3, 52) = 3.10; p < .04$) und des Ausmaßes an Depressivität ($F(3, 52) = 4.27; p < .009$) nicht vergleichbar. Die mangelnde Vergleichbarkeit hinsichtlich des Alters resultierte aus dem tendenziell höheren Alter der Ex-Raucher gegenüber den drei anderen Gruppen. Im Rahmen der Einzelvergleiche ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede (p -Werte = .10 – .19). Eine wiederholte Prüfung der Vergleichbarkeit der beiden Rauchergruppen mit den Nichtrauchern ergab ein nahezu gleiches Alter ($F(2, 39) = 0.12; p < .89$). Hinsichtlich der Depressivität waren die beiden Rauchergruppen auch in den *post hoc*-Einzelvergleichen nicht mit den beiden anderen Gruppen vergleichbar. Die Unterschiede waren aber mit Ausnahme eines tendenziellen Unterschiedes zwischen entzügigen und Ex-Rauchern ($t(27) = 3.93; p < .07$) nicht statistisch bedeutsam (p -Werte = .10 – .17). Die Gruppen schienen zunächst auch in der kristallinen Intelligenz unterschiedlich zu sein (LPS1+2: $F(3, 52) = 2.33; p < .09$). In den Einzelvergleichen waren jedoch alle Gruppen miteinander vergleichbar (p -Werte = .25 – 1.00). Die Variablen Alter und Depressivität wurden jeweils auf einen Zusammenhang mit den abhängigen

Tabelle 7.1: Begleitdiagnostik zur Parallelisierung der vier Gruppen

(N=56)	Nie-Raucher		Ex-Raucher		ges.Raucher		entz.Raucher	
	(n=14)		(n=14)		(n=14)		(n=14)	
	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)
Alter*	25.21	(6.54)	32.50	(10.03)	26.21	(4.46)	25.21	(7.70)
krist. I (LPS1+2)	44.79	(7.76)	51.64	(9.15)	50.57	(6.85)	44.36	(12.52)
fluide I (LPS 3)	29.43	(6.00)	30.93	(5.68)	29.07	(4.70)	27.29	(4.57)
KZG (ZNvw)	9.07	(1.90)	10.07	(2.09)	9.43	(2.03)	8.57	(2.10)
AG (ZNRw)	8.21	(1.93)	8.71	(2.49)	7.57	(1.74)	7.71	(2.20)
Lesen (FWT)	27.07	(3.77)	24.86	(2.71)	25.93	(4.25)	27.43	(3.23)
Benennen (FWT)	42.50	(7.83)	39.29	(7.65)	38.72	(5.47)	40.58	(3.90)
Interferenz (FWT)	69.36	(15.23)	64.36	(15.35)	63.64	(9.87)	70.43	(10.60)
Depressivität ⁿ (BDI)	2.36	(2.10)	2.00	(2.91)	5.64	(5.57)	5.93	(3.57)
Skala Nie (POMS)	5.50	(6.96)	4.43	(6.44)	8.36	(10.07)	8.00	(6.73)
Skala Mü (POMS)	13.00	(6.49)	11.57	(9.90)	16.71	(9.41)	17.43	(12.46)
Skala Ta (POMS)	19.79	(7.88)	24.07	(7.16)	22.71	(8.51)	21.93	(9.37)
Skala Mi (POMS)	3.79	(4.64)	3.00	(4.54)	4.71	(6.66)	4.57	(4.86)
Alkohol Gläser/m	8.64	(11.70)	3.36	(1.90)	5.18	(7.39)	3.93	(1.47)
Alkohol g/m	86.43	(117.01)	35.50	(21.42)	53.71	(74.00)	47.00	(21.43)

Anmerkung. * Unterschied statistisch signifikant auf dem .05-Signifikanzniveau; AG Arbeitsgedächtnis; entz entzückige; FWT Farbe-Wortinterferenz-Test; ges gesättigte; I Intelligenz; krist kristalline; KZG Kurzzeitgedächtnis; LPS Leistungsprüfsystem; m Monat; M Mittelwert; Mi Missmut; ⁿ keine Vergleichbarkeit gegeben; Nie Niedergeschlagenheit; POMS Profile of Mood States; SDMT Symbol-Digit-Modalities-Test; SD Standardabweichung; Ta Tatendrang; ZNRw Zahlenspanne rückwärts; ZNvw Zahlenspanne vorwärts.

Variablen geprüft und gegebenenfalls als Kovariaten in die Analysen einbezogen.

Die beiden Rauchergruppen wurden außerdem hinsichtlich der störungsbezogenen Variablen zum Rauchverhalten verglichen. In der Tabelle 7.2 sind diese Variablen für die beiden Rauchergruppen zusammenfassend dargestellt. Die beiden Gruppen unterschieden sich in keiner der Variablen statistisch bedeutsam, allerdings kann auch nicht in allen Variablen Vergleichbarkeit angenommen werden (positive Form der Verstärkung durch das Rauchen im MNRQ $t(26) = 1.46; p > .16$;

Tabelle 7.2: Begleitdiagnostik störungsbezogener Variablen des Rauchverhaltens (N=28)

	ges.Raucher (n=14)		entz.Raucher (n=14)	
	M	(SD)	M	(SD)
<i>Konsumvariablen</i>				
Anzahl Zigaretten/Monat	544.29	(217.88)	480.00	(227.87)
Dauer des Konsums in Jahren	7.14	(3.21)	8.93	(9.09)
Ausmaß der Abhängigkeit (FTND)	11.64	(1.91)	12.43	(0.65)
<i>Verstärkung durch das Rauchen (MNRQ)</i>				
Skala 1 - positiv	7.43	(3.20)	9.21	(3.51)
Skala 2 - negativ	13.14	(7.95)	12.64	(7.31)
<i>Rauchverlangen (QSU)</i>				
Skala 1 - Absicht, positiv	51.29	(14.29)	58.43	(17.30)
Skala 2 - Verlangen, negativ	18.64	(12.26)	26.07	(12.46)
<i>Rauchversuchung (SER-G)</i>				
Skala 1 - Versuchung	32.64	(5.49)	34.14	(4.73)
Skala 2 - Abstinenzzuversicht	20.57	(6.32)	20.79	(4.85)

Anmerkung. entz entzügige; FTND Fagerström Test for Nicotine Dependence; ges gesättigte; M Mittelwert; MNRQ Michigan Nicotine Reinforcement Questionnaire; SD Standardabweichung; SER-G Self Efficacy Rauchen; QSU Questionnaire of Smoking Urges.

Verlangen zu rauchen im QSU $t(26) = 1.59; p > .12$; Ausmaß an Abhängigkeit im FTNA $t(26) = 1.46; p > .16$. In den Variablen Anzahl der Zigaretten im Monat ($t(26) = 0.76; p > .45$), Dauer des Konsums in Jahren ($t(26) = 0.69; p > .49$), negative Form der Verstärkung durch das Rauchen (MNRQ $t(26) = 0.17; p > .86$), Ausmaß der Versuchung (SER-G 1 $t(26) = 0.77; p > .45$), Abstinenzzuversicht (SER-G 2 $t(26) = 0.10; p > .92$) und der momentanen Absicht zu rauchen (QSU 1 $t(26) = 1.19; p > .24$) waren die Gruppen vergleichbar. Die genannten Variablen lassen sich nicht als Kovariaten in die Datenanalyse einbeziehen, da sie nur bei einem Teil der Probanden (nämlich den aktuellen Rauchern) erhoben wurden. Aus diesem Grund werden Zusammenhänge mit den abhängigen Variablen explorativ mittels Korrelationen überprüft.

7.2.2 Operationalisierung

Unabhängige Variable

Die unabhängige Variable der Gruppenzugehörigkeit war vierfach gestuft (4×1 -Design). Bei den beiden aktuellen Rauchergruppen handelte es sich um Probanden, die täglich rauchten, mehr als drei Entzugssymptome im MNRQ aufwiesen und die Kriterien für eine Nikotinabhängigkeit (CIDI, Wittchen & Semmler, 1990; DSM-IV, Saß et al., 1998) erfüllten. Die Raucher, welche vorher einem Übernachts-Entzug bis zum Abschluss der Testung zustimmten, kamen in die Gruppe der entzückigen Raucher und die Raucher, die nicht zustimmten in die Gruppe der gesättigten Raucher. Sie konnten auf Wunsch auch direkt vor der Untersuchung die Substanz zuführen oder in der Pause rauchen. Raucher, die seit mindestens drei Monaten gar nicht mehr geraucht hatten, wurden als Ex-Raucher eingestuft. In die Gruppe der Nie-Raucher wurden nur Pbn eingeschlossen, die zu keiner Zeit in ihrem Leben geraucht oder anderweitig Nikotin konsumiert hatten.

Abhängige Variablen

In der Studie 1 war das implizite Belohnungslernen über die EVA (probabilistische Wahrscheinlichkeitsaufgabe nach Knowlton et al., 1996) mit einem Zwischen-Subjekt-Design - operationalisiert worden. Für die zweite Studie wurde ein Inner-subjekt-Design mit einer Parallellform konstruiert (siehe Kap. 5.2). Als abhängige Variable interessierte die Anzahl der optimalen Antworten in beiden Bedingungen. Die Gruppen wurden hinsichtlich der relativen Häufigkeiten optimaler Antworten verglichen. Außerdem wird der Lernverlauf in der belohnten Feedbackbedingung in der ersten und zweiten Hälfte des Experiments analysiert. Des Weiteren werden explorative Analysen bezüglich der Vorhersagefehler und Lernstrategien durchgeführt (vgl. Kap. 5.2).

Hinsichtlich des expliziten Belohnungslernens oder belohnungsbasierten Entscheidungsverhaltens wurde die KST, entsprechend Studie 1, mit zwei verschiedenen Durchführungsvarianten (PALR und RRI) eingesetzt (vgl. Kap. 5.3). Als abhängige Variablen resultierten korrekte Reaktionen, Handlungsfehler (falsch-positive Reaktionen) und Unterlassungsfehler (falsch-negative Reaktionen). Explorativ wurden außerdem korrekte Reaktionen und Antworttendenzen ausgewertet (vgl. Kap. 5.3).

Fallzahlabeschätzung

Entsprechend dem Vorgehen in Studie 1 und nach Buchner et al. (1997) betrug bei einem 4×1 Gruppensdesign mit Messwiederholung innerhalb der Pbn, einer mittleren Effektgröße $f = 0.25$, einem β -Fehler von $= .20$ und einem Signifikanzniveau von $\alpha = .05$ der optimale Stichprobenumfang 68 Versuchspersonen und damit 18 pro Gruppe. Aufgrund verschiedener konfundierender Faktoren (Alter, psychische Störungen, multipler Substanzkonsum etc. s. o.) konnten jedoch letztlich nur 14 der 18 pro Gruppe untersuchten Pbn in die Auswertung eingeschlossen werden.

7.3 Hypothesen

Aus der theoretischen Herleitung der Fragestellung und der Operationalisierung der theoretischen Konstrukte resultierten die folgenden inhaltlichen Hypothesen, die in Tabelle 7.3 in statistisch überprüfbare Hypothesen übertragen wurden.

1. *Implizites Belohnungslernen.* Die drei Rauchergruppen weisen ein Defizit im belohnungsabhängigen Lernen auf. Dementsprechend sind die relativen Häufigkeiten korrekter Antworten in allen drei Rauchergruppen in der Feedbackbedingung niedriger im Vergleich zu Nie-Rauchern. Zudem wird ein Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Gruppenzugehörigkeit und Bedingung angenommen: Die Nie-Raucher weisen keine großen Unterschiede im Lernen in der Feedback- und der Beobachtungsbedingung auf, während die drei Rauchergruppen in der Feedbackbedingung weniger lernen.
2. *Explizites Belohnungslernen - Entscheidungsverhalten.* Die gesättigten und entzügigen Raucher weisen ein dysfunktionales Entscheidungsverhalten auf. Sie zeigen vermutlich eine höhere Anzahl an Unterlassungsfehlern in der PALR-Bedingung und eine höhere Anzahl an Handlungsfehlern in der RRI-Bedingung im Vergleich zu Nie-Rauchern. Es wird erwartet, dass innerhalb der gesättigten und entzügigen Raucher in der PALR-Bedingung die Zahl der Unterlassungsfehler höher ist als die Zahl der Handlungsfehler und in der RRI-Bedingung genau umgekehrt. Die Ex-Raucher weisen keinen großen Unterschied gegenüber Nie-Rauchern im Entscheidungsverhalten auf.

Tabelle 7.3: Funktionsbereiche, Testverfahren, resultierende Variablen und statistische Hypothesen

Funktion	Verfahren	Variable	Hypothese
Belohnungs- lernen	EVA	rel H FB	$H_{1,1-3} : \mu_1 > \mu_2 / \mu_3 / \mu_4$
		FB vs. BB	$H_{1,4-6} : \mu_{2/3/4, BB} > \mu_{2/3/4, FB}$
Entscheidungs- verhalten	Go/No go	Anzahl UF	$H_{1,7-8} : \mu_{3/4} > \mu_1$
		Anzahl HF	$H_{1,9-10} : \mu_{3/4} > \mu_1$
		PALR UF vs. HF	$H_{1,11-12} : \mu_{3/4, UF} > \mu_{3/4, HF}$
		UF PALR vs. RRI	$H_{1,15-16} : \mu_{3/4, PALR} > \mu_{3/4, RRI}$
		RRI UF vs. HF	$H_{1,13-14} : \mu_{3/4, PALR} < \mu_{3/4, RRI}$

Anmerkung. *BB* Beobachtungsbedingung; *EVA* Eisverkäuferaufgabe; *F* Fehler; *FdB* Feedbackbedingung; *HF* Handlungsfehler; μ_1 Mittelwert der Nie-Raucher; μ_2 Mittelwert der Ex-Raucher; μ_3 Mittelwert der gesättigten Raucher; μ_4 Mittelwert der entzückigen Raucher; *PALR* Passive avoidance with loss of reward-Bedingung; *rel H* relative Häufigkeit; *RRI* Reward for response inhibition-Bedingung; *UF* Unterlassungsfehler.

7.4 Ergebnisse

7.4.1 Implizites Belohnungslernen

Deskriptive Ergebnisse

In Tabelle 7.4 sind die Mittelwerte, Standardfehler und Standardabweichungen der relativen Häufigkeiten der optimalen Reaktionen in den beiden Testbedingungen Feedback und Beobachtung getrennt für die vier Gruppen dargestellt. Außerdem sind die mittleren Häufigkeiten auch für die erste und zweite Testhälfte der Feedbackbedingung getrennt für die vier Gruppen angegeben. Alle vier Gruppen wiesen einen Lernzuwachs von der ersten zur zweiten Hälfte auf. Die entzückigen Raucher lernten in beiden Bedingungen am wenigsten. Die gesättigten Raucher lernten in der zweiten Hälfte ebenfalls deutlich weniger als die Nie-Raucher.

Inferenzstatistiken

Die Hypothesen zum Lernverlauf in der EVA wurden über *a priori*-Kontraste in einer Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Faktor Lernverlauf und

Tabelle 7.4: Deskriptive Daten zu den beiden Funktionsbereichen der vier Gruppen

(N=56)	Nie-Raucher (n=14)			Ex-Raucher (n=14)			ges.Raucher (n=14)			entz.Raucher (n=14)		
	M	SE	(SD)	M	SE	(SD)	M	SE	(SD)	M	SE	(SD)
<i>Belohnungslernen (EVA)</i>												
relH FB/1	0.66	0.03	(0.10)	0.66	0.03	(0.10)	0.65	0.02	(0.06)	0.61	0.03	(0.08)
relH FB/2	0.74	0.01	(0.04)	0.70	0.03	(0.11)	0.68	0.01	(0.05)	0.67	0.03	(0.08)
relH BB	0.76	0.03	(0.10)	0.77	0.03	(0.11)	0.83	0.02	(0.05)	0.74	0.03	(0.14)
<i>Entscheidungsverhalten (Go/No go)</i>												
K PALR	59.93	2.29	(5.58)	61.29	2.81	(10.51)	56.57	2.84	(10.64)	57.29	2.35	(8.79)
UF PALR	10.43	1.23	(4.64)	9.00	1.78	(6.65)	12.57	1.51	(5.64)	13.36	1.55	(5.81)
HF PALR	9.65	1.24	(4.63)	9.71	1.28	(4.80)	10.86	1.59	(5.95)	9.36	1.13	(4.22)
K RRI	56.79	3.63	(13.57)	62.29	2.27	(8.50)	57.29	2.81	(10.51)	55.29	2.40	(8.97)
UF RRI	11.79	1.80	(6.66)	9.36	1.36	(5.08)	11.50	1.20	(4.50)	12.14	1.14	(4.26)
HF RRI	11.43	1.99	(7.44)	8.36	1.19	(4.45)	11.21	1.80	(6.74)	12.57	1.43	(5.35)

Anmerkung. 1/2 erste und zweite Testhälfte; BB Beobachtungsbedingung; BT Bearbeitungszeit; entz entzügige Raucher; EVA Eisverkäufer-Aufgabe; FB Feedbackbedingung; ges gesättigte Raucher; HF Handlungsfehler; K korrekte Reaktionen; M Mittelwert; neu neutrale Wörter; PALR Passive avoidance with loss of reward; rel H relative Häufigkeit; RRI Reward for response inhibition; SD Standardabweichung; UF Unterlassungsfehler.

dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe geprüft. Die Kovariaten Alter ($F(1, 50) = 0.26; p > .61$) und BDI ($F(1, 50) = 1.70; p > .20$) hatten in der Analyse keinen signifikanten Einfluss. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt Lernen ($F(1, 52) = 36.62; p < .000; \eta^2 = .41; 1 - \beta = 1.00$). Der Haupteffekt Gruppe war nicht bedeutsam ($F(3, 52) = 1.70; p < .17; \eta^2 = .09; 1 - \beta = .42$). Die Interaktion zwischen dem Lernverlauf und der Gruppe wurde ebenfalls nicht signifikant ($F(3, 52) = 1.65; p = .19; 1 - \beta = .41$). Die Kontrasttestung zum Vergleich zwischen Nie-Rauchern und entzügigen Rauchern ($F(1, 26) = 6.68; p < .03; \eta^2 = .18; 1 - \beta = .63$) sowie zwischen Nie-Rauchern und gesättigten Rauchern ($F(1, 26) = 2.81; p < .10; \eta^2 = .10; 1 - \beta = .37$) zeigte einen signifikanten beziehungsweise tendenziellen Unterschied im Lernverlauf in der Feedbackbedingung an. Dieser Effekt zeigte sich nicht für den Vergleich zwischen Nie-Rauchern und

Ex-Rauchern ($F(1, 26) = 0.36; p > .55; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .09$).

Die Hypothesen zum Vergleich der Bedingungen in der EVA wurden über Kontraste in einer Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Faktor Bedingung EVA und dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe geprüft. Die Kovariaten Alter ($F(1, 50) = 0.41; p > .52$) und BDI ($F(1, 50) = 0.49; p > .49$) hatten in der Analyse keinen signifikanten Einfluss. In der Abbildung 7.1 sind die mittleren relativen Häufigkeiten und deren Standardfehler in den beiden Bedingungen getrennt für die vier Gruppen dargestellt. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt Bedingung ($F(3, 52) = 21.49; p < .001; \eta^2 = .29; 1 - \beta = .96$). Der Haupteffekt Gruppe war nicht bedeutsam ($F(3, 52) = 1.35; p > .26; \eta^2 = .07; 1 - \beta = .34$). Es fand sich jedoch eine tendenziell bedeutsame Interaktion zwischen dem Faktor Bedingung und dem Faktor Gruppe ($F(3, 52) = 2.53; p < .07; \eta^2 = .13; 1 - \beta = .59$). Die Prüfung eines Effekts der Bedingung innerhalb der entzügigen Raucher ($F(1, 13) = 4.31; p < .06; \eta^2 = .25; 1 - \beta = .49$) und der gesättigten Raucher ($F(1, 13) = 3.77; p < .001; \eta^2 = .74; 1 - \beta = 1.00$) ergab einen tendenziellen beziehungsweise signifikanten Effekt. Der Effekt war jedoch innerhalb der Ex-Raucher ($F(1, 13) = 2.53; p > .14; \eta^2 = .16; 1 - \beta = .31$) nicht bedeutsam.

Explorative Analysen zur EVA

Explorativ sollte über eine multivariate Varianzanalyse der Einfluss der Schwierigkeit der einzelnen Stimuluskonfigurationen auf den Lernerfolg sowie der Zusammenhang mit den Gruppen überprüft werden. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt Schwierigkeit ($F(1, 48) = 34.24; p < .001; \eta^2 = .78; 1 - \beta = 1.00$). Der Faktor Lernen ist ebenfalls signifikant ($F(1, 52) = 13.71; p < .001; \eta^2 = .21; 1 - \beta = 0.95$). Es fand sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Schwierigkeit und Gruppe ($F(5, 50) = 3.77; p < .006; \eta^2 = .27; 1 - \beta = .91$) und Schwierigkeit und Lernen ($F(5, 30) = 2.87; p < .03; \eta^2 = .32; 1 - \beta = .77$). Der Interaktionseffekt Lernen×Gruppe ($F(3, 52) = 1.50; p > .22; \eta^2 = .08; 1 - \beta = .37$) war nicht bedeutsam. Der Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe war nicht bedeutsam ($F(3, 52) = 1.03; p > .39; \eta^2 = .06; 1 - \beta = .27$). Die Kontrasttestung ergab einen tendenziell signifikanten Unterschied zwischen Nie-Rauchern und entzügigen Rauchern ($F(1, 52) = 3.01; p < .09; \eta^2 = .06; 1 - \beta = .40$). Dies galt jedoch nicht für den Vergleich zwischen Nie-Rauchern und gesättigten Rauchern ($F(1, 52) = 1.26; p > .27; \eta^2 = .02; 1 - \beta = .20$).

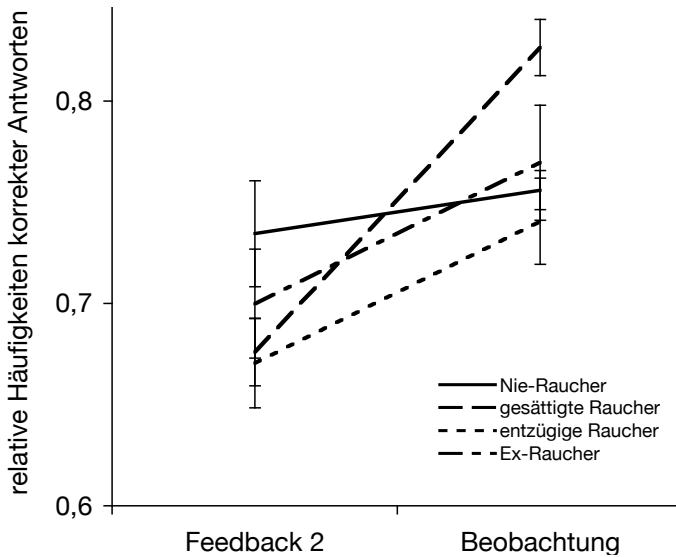


Abbildung 71: Mittlere relative Häufigkeiten der optimalen Antworten und Standardfehler oberhalb der Lerngrenze von .60 (Shohamy et al., 2004) in der zweiten Hälfte der Feedbackbedingung und der Beobachtungsbedingung getrennt für die vier Gruppen.

und Nie-Rauchern und Ex-Rauchern ($F(1, 52) = 0.98; p > .33; \eta^2 = .02; 1 - \beta = .16$).

Der zusätzliche Vergleich der Schwierigkeiten zwischen den Bedingungen in den Gruppen ergab einen signifikanten Haupteffekt Schwierigkeit ($F(5, 48) = 48.81; p < .001; \eta^2 = .84; 1 - \beta = 1.00$). Der Faktor Bedingung ist ebenfalls signifikant ($F(1, 52) = 9.35; p < .004; \eta^2 = .15; 1 - \beta = .85$). Es fand sich ein bedeutsamer Interaktionseffekt zwischen Schwierigkeit und Gruppe ($F(5, 50) = 2.59; p < .04; \eta^2 = .21; 1 - \beta = .75$) und Schwierigkeit und Bedingung ($F(5, 48) = 6.83; p < .001; \eta^2 = .42; 1 - \beta = .99$). Der Interaktionseffekt Bedingung×Gruppe ($F(3, 52) = 2.16; p < .10; \eta^2 = .11; 1 - \beta = .52$) war tendenziell bedeutsam. Der Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe ($F(3, 52) = 1.21; p = .32; \eta^2 = .07; 1 - \beta = .31$) war nicht statistisch signifikant.

Explorativ sind ebenfalls die Vorhersagefehler für jede Stimuluskonfiguration für jeden Pbn berechnet worden. Die Analyse ergab wieder einen signifikanten

Haupteffekt Schwierigkeit ($F(5, 48) = 9.00; p < .001; \eta^2 = .15; 1 - \beta = 1.00$). Der Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe ist nicht statistisch bedeutsam ($F(2, 51) = 1.13; p > .35; \eta^2 = .06; 1 - \beta = .29$). Der Haupteffekt Bedingung ist nicht statistisch signifikant ($F(1, 51) = 2.50; p > .19; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .25$). Es fand sich ein Interaktionseffekt zwischen Schwierigkeit und Bedingung ($F(5, 48) = 6.60; p < .001; \eta^2 = .41; 1 - \beta = .96$) und zwischen Schwierigkeit und Gruppe ($F(5, 50) = 3.26; p < .01; \eta^2 = .25; 1 - \beta = .86$). Die einzelnen Kontrasttestungen ergaben keinerlei weitere Unterschiede.

Schließlich wurde noch die Häufigkeit der Verwendung der Singleton-Strategie in den Gruppen über einen χ^2 -Test verglichen. Diese suboptimale Strategie wurde in der Feedbackbedingung in beiden Testhälften von allen Gruppen etwa gleich häufig verwendet (1. Testhälfte $\chi^2(3) = 2.29; p > .52$; 2. Testhälfte $\chi^2(3) = 2.70; p > .44$). In der zweiten Testhälfte verwendeten in allen Gruppen insgesamt weniger Pbn die suboptimale Strategie. Letzteres war auch für die Beobachtungsbedingung der Fall, in der sich außerdem ein signifikanter Gruppeneffekt zeigte ($\chi^2(2) = 10.05; p < .01$). Während in der Gruppe der entzückigen Raucher 8 von 14 Pbn die suboptimale Strategie verwendeten, war dies bei 13 der 14 gesättigten Raucher, 12 der 14 Ex-Raucher und 9 der 14 Nie-Raucher nicht der Fall.

7.4.2 Explizites belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten

Deskriptive Ergebnisse

In Tabelle 7.4 sind die Mittelwerte (Standardfehler und Standardabweichungen) der korrekten Reaktionen, Unterlassungs- und Handlungsfehler in den beiden Testbedingungen (PALR und RRI) getrennt für die vier Gruppen dargestellt. In beiden Bedingungen wiesen die zwei Rauchergruppen weniger korrekte Reaktionen und insbesondere mehr Unterlassungsfehler auf als die Nie- und Ex-Raucher. Die Zahl der Unterlassungsfehler war dabei bei den entzückigen Rauchern gegenüber allen anderen Gruppen und gegenüber der RRI-Bedingung in der PALR-Bedingung am höchsten.

Inferenzstatistiken

Die Hypothesen zu den Fehlerarten in der *Go/No go*-Aufgabe wurden über *a priori*-Kontraste in einer multivariaten Varianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor

Bedingung und dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe geprüft. Die Kovariaten Alter ($F(1, 50) = 0.06; p > .80$) und BDI ($F(1, 50) = 0.14; p > .71$) hatten in der Analyse keinen signifikanten Einfluss. In der Abbildung 7.2 sind die mittleren Fehlerraten und deren Standardfehler in den beiden Bedingungen getrennt für die drei Gruppen dargestellt. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt Bedingung ($F(1, 52) = 4.86; p < .03; \eta^2 = .08; 1 - \beta = .58$). Der Haupteffekt Fehlerart war nicht signifikant ($F(1, 52) = 0.27; p > .61; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .08$). Der Haupteffekt Gruppe ist ebenfalls nicht bedeutsam ($F(3, 52) = 1.32; p > .28; \eta^2 = .07; 1 - \beta = .33$). Es fand sich keine Interaktion zwischen Bedingung und Gruppe ($F(3, 52) = 0.78; p > .51; \eta^2 = .04; 1 - \beta = .21$) und Fehlerart und Gruppe ($F(3, 52) = 0.37; p > .77; \eta^2 = .02; 1 - \beta = .12$). Die Einzelvergleiche im Modell ergaben signifikante beziehungsweise tendenzielle Unterschiede hinsichtlich der Unterlassungsfehler lediglich zwischen entzügigen und Ex-Rauchern ($F(1, 52) = 5.36; p < .03; \eta^2 = .09; 1 - \beta = .62$) sowie gesättigten und Ex-Rauchern ($F(1, 52) = 3.43; p < .07; \eta^2 = .06; 1 - \beta = .44$).

Die Kontrasttestung hinsichtlich der Unterlassungsfehler in der PALR-Bedingung ergab für den Vergleich zwischen Nie-Rauchern und entzügigen Rauchern einen tendenziell bedeutsamen Effekt ($t(26) = 1.47; p < .08; d = .56, [-0.20 - 1.31]$, einseitige Signifikanzprüfung). Entzügige Raucher unterschieden sich tendenziell auch von den Ex-Rauchern ($t(26) = 1.85; p < .08; d = .70, [-0.07 - 1.46]$). Dies zeigte sich nicht für den Vergleich zwischen Nie-Rauchern und gesättigten Rauchern ($t(26) = 1.10; p > .14; d = .41, [-0.33 - 1.16]$, einseitige Signifikanzprüfung) sowie Ex-Rauchern und gesättigten Rauchern ($t(26) = 1.53; p > .14; d = .58, [-0.18 - 1.34]$). Hinsichtlich der Handlungsfehler fanden sich keine der angenommenen Unterschiede zwischen den Gruppen (Nie-Raucher vs. entzügige Raucher $t(26) = 0.17; p > .87$; Nie-Raucher vs. gesättigte Raucher $t(26) = 0.60; p > .55$). Es zeigte sich jedoch explorativ ein statistisch signifikanter beziehungsweise tendenzieller Unterschied in der Anzahl der Handlungsfehler in der RRI-Bedingung zwischen entzügigen und Ex-Rauchern ($t(26) = 2.27; p < .03; d = .86, [0.86 - 1.63]$) und gesättigten und Ex-Rauchern ($t(26) = 1.70; p < .08; d = .50, [-0.25 - 1.25]$).

Die entzügigen Raucher wiesen in der PALR-Bedingung signifikant mehr Unterlassungsfehler als Handlungsfehler auf ($t(13) = 2.94; p < .005; d = .79, [0.02 - 1.56]$, bei einseitiger Testung). In der RRI-Bedingung zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Fehlerarten ($t(13) = 0.45; p > .66; d = .09$). Innerhalb der entzügigen Raucher unterschied sich die Zahl der Unterlassungsfehler nicht signifikant zwischen

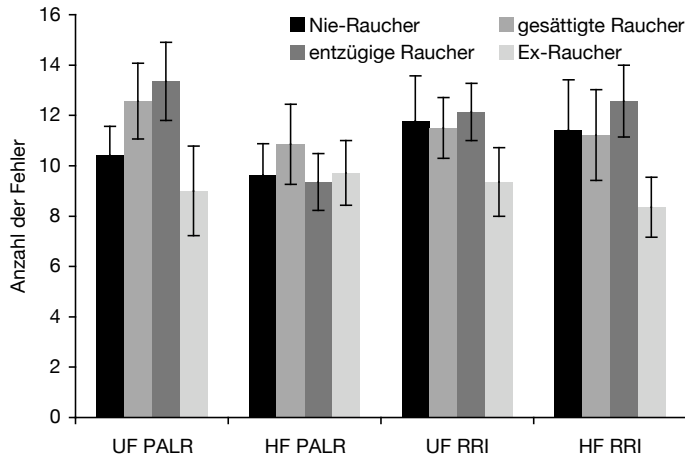


Abbildung 7.2: Mittlere Fehlerraten und deren Standardfehler in den beiden Bedingungen der Go/No go-Aufgabe getrennt für die vier Gruppen. *Anmerkung.* HF Handlungsfehler; PALR Bedingung Passive avoidance with loss of reward; RRI Bedingung Reward for response inhibition; UF Unterlassungsfehler.

den beiden Bedingungen ($t(13) = 0.45; p > .66; d = .24$), jedoch traten Handlungsfehler in der RRI-Bedingung signifikant häufiger auf als in der PALR-Bedingung ($t(13) = 2.18; p < .02; d = .67, [0.09 - 1.43]$, bei einseitiger Testung). Die gesättigten Raucher wiesen innerhalb der PALR-Bedingung ($t(13) = 1.40; p > .19; d = .29$, bei einseitiger Testung) und der RRI-Bedingung ($t(13) = 0.23; p > .41; d = .05$, bei einseitiger Testung) keine unterschiedlichen Fehlerraten auf. Innerhalb der gesättigten Raucher unterschied sich die Zahl der Unterlassungsfehler ($t(13) = 0.51; p > .31, d = .21$, bei einseitiger Testung) und Handlungsfehler ($t(13) = 0.18; p > .43, d = .05$, bei einseitiger Testung) nicht signifikant zwischen den beiden Bedingungen.

Explorative Analysen zur KST

Explorativ wurden die Gruppen in ihrem Lernerfolg (Anzahl korrekter Reaktionen) in den beiden Bedingungen über eine Varianzanalyse mit Messwiederholung verglichen. Die Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Haupteffekt Bedingung

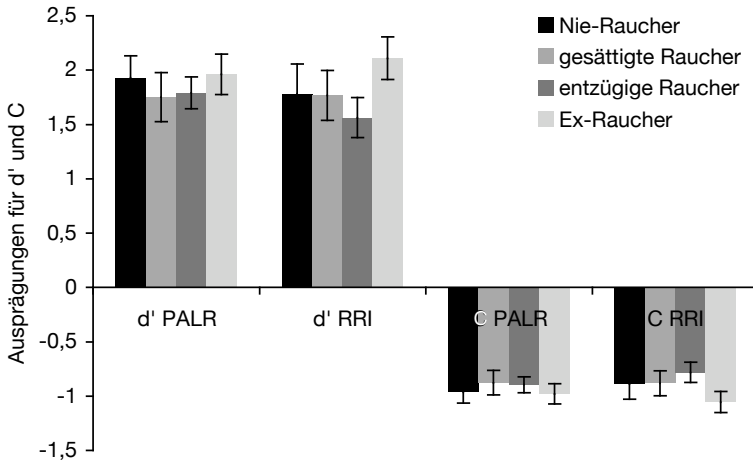


Abbildung 7.3: Mittlere d' - und C -Werte für die Diskriminationsleistung und Antworttendenzen in den beiden Bedingungen getrennt für die vier Gruppen.

($F(1, 52) = 0.27; p = .61; \eta^2 = .00; 1 - \beta = .08$), keinen statistisch bedeutsamen Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe ($F(2, 52) = 1.32; p = .28; \eta^2 = .07; 1 - \beta = .33$) und keinen statistisch signifikanten Interaktionseffekt Bedingung \times Gruppe ($F(2, 52) = 0.37; p = .77; \eta^2 = .02; 1 - \beta = .12$). Die Kontrasttestung hinsichtlich der Einzelvergleiche mit den Nie-Rauchern zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der entzückigen ($F(1, 52) = 0.47; p = .50; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .10$) und gesättigten Rauchern ($F(1, 52) = 0.22; p = .64; \eta^2 = .00; 1 - \beta = .08$).

Des Weiteren wurden die Gruppen hinsichtlich ihrer Diskriminationsleistung (d' , vgl. Kap. 5.3) und Antworttendenzen (C , vgl. Kap. 5.3) in den beiden Bedingungen verglichen. Die mittlere Diskriminationsleistung der Nie-Raucher und Ex-Raucher war etwa vergleichbar und jeweils besser als in den beiden Rauchergruppen. Alle vier Gruppen wiesen im Mittel in beiden Bedingungen eher liberale und vergleichbare Antworttendenzen auf ($C < 0$). Die mittleren Werte und Standardfehler der Diskriminationsleistung und Antworttendenzen sind in der Abbildung 7.3 grafisch dargestellt. Es zeigten sich keinerlei signifikante Effekte.

7.4.3 Explorative Analysen

Explorativ wurden die abhängigen Variablen auf ihren Zusammenhang mit den wichtigsten klinischen Variablen (Ausmaß an Nikotinabhängigkeit, Menge des monatlichen Alkoholkonsums, Ausmaß an Depressivität BDI, Art der Verstärkung durch das Rauchen - MNRQ, aktuelle Befindlichkeit POMS) und insbesondere mit den Variablen, hinsichtlich derer die Gruppen nicht vergleichbar waren (Alter, Ausmaß an Depressivität BDI, Ausmaß an Nikotinabhängigkeit MNRQ) geprüft. Die Lernleistung in der ersten Hälfte der Feedbackbedingung ist negativ mit dem Ausmaß an Depressivität assoziiert ($r = -.27; p < .04$) und die Lernleistung in der zweiten Hälfte tendenziell negativ mit der Anzahl selbstberichteter Entzugssymptome ($r = -.23; p < .09$). Hinsichtlich der Fehlervariablen der *Go/No go*-Aufgabe zeigte sich ein tendenzieller, negativer Zusammenhang zwischen der Anzahl an Unterlassungsfehlern und dem Ausmaß selbstberichteter Entzugssymptome ($r = -.25; p < .06$). Die Fehlerarten waren untereinander gering bis hochkorreliert (Unterlassungsfehler PALR und RRI $r = .76; p < .001$; Handlungsfehler PALR und RRI $r = .27; p < .04$; Anzahl Handlungsfehler und Unterlassungsfehler PALR $r = .62; p < .000$; Anzahl Handlungsfehler RRI und Unterlassungsfehler PALR $r = .32; p < .02$). Die im Interview und im Fragebogen berichtete Anzahl an Entzugssymptomen stand in einem deutlichen Zusammenhang ($r = .50; p = .000$).

7.5 Diskussion

Mit der Studie 2 wurden mehrere Ziele verfolgt. Die Ergebnisse aus Studie 1 sollten repliziert werden. Aufgrund der dopaminergen Veränderungen beim chronischen Tabakkonsum war bei abhängigen Rauchern ein Belohnungsdefizit-Syndrom angenommen worden, welches sich in Beeinträchtigungen des impliziten und expliziten belohnungsabhängigen Lernens manifestieren sollte. Im Unterschied zu Studie 1 interessierte außerdem, ob diese Defizite in Abhängigkeit vom aktuellen Sättigungsgrad mit Nikotin auftreten und ob sie bei Ex-Rauchern remittieren. Zur Überprüfung dieser Annahmen wurde eine experimentelle Untersuchung an abhängigen gesättigten und entzückigen, Ex- und Nie-Rauchern durchgeführt, deren Ergebnisse nachfolgend zunächst zusammengefasst und im Anschluss kritisch diskutiert werden.

7.5.1 Integration und Einordnung der Befunde

Implizites Belohnungslernen

Aufgrund der dopaminergen Umbauprozesse beim chronischen Nikotinkonsum waren bei abhängigen gesättigten und entzügigen Rauchern sowie bei Ex-Rauchern Beeinträchtigungen des impliziten Belohnungslernens angenommen worden. Die Hypothesen zur Unterschiedlichkeit der Gruppen im Belohnungslernen konnten teilweise bestätigt werden. Abstinente und gesättigte Raucher lernten im Verlauf der impliziten Feedbackbedingung weniger als Nie-Raucher. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren mittelgroß bis groß. Es fand sich dagegen kein Unterschied zwischen Ex-Rauchern und Nie-Rauchern. Beim Vergleich der impliziten und der expliziten Lernbedingung zeigte sich ein tendenzieller Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Bedingung und Gruppe. Während die Nie-Raucher in beiden Bedingungen nahezu gleich viel lernten, fiel die Lernleistung der beiden akuten Rauchergruppen in der Feedbackbedingung geringer aus als in der Beobachtungsbedingung. Die Nie-Raucher konnten also insgesamt von dem Feedback deutlich mehr profitieren als entzügige und gesättigte abhängige Raucher. Hinsichtlich der Ex-Raucher waren keine Unterschiede zwischen den Bedingungen erkennbar. Insgesamt lässt sich aus der geringeren Lernleistung in der Feedbackbedingung und dem fehlenden Leistungszuwachs gegenüber der Beobachtungsbedingung auf eine Beeinträchtigung des impliziten Belohnungslernens bei abhängigen gesättigten und abhängigen entzügigen Rauchern schließen. Die Lernleistung in der Feedbackbedingung stand außerdem im Zusammenhang mit dem Ausmaß an Entzugssymptomen, wodurch der Befund zusätzlich gestützt wird.

Das Ergebnis bezüglich der entzügigen Raucher steht im Einklang zu den Befunden von Martin-Sölch und Kollegen (2001, 2003), die ebenfalls eine geringere Leistung im belohnungsabhängigen Lernen via monetärem Feedback in der CARROTT-Aufgabe bei abstinenteren Rauchern zeigen konnten. In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch auch ein Defizit des Belohnungslernens bei den gesättigten Rauchern, was von Martin-Sölch und Kollegen nicht explizit untersucht worden ist. Die Autoren konnten für das Defizit im Belohnungslernen auch neurobiologisches Korrelat nachweisen: Bei Nichtrauchern war in den monetär belohnten Durchgängen eine stärkere Aktivierung des ventralen Striatums zu beobachten, die

sich bei abstinenter Raucher nicht einstellte (Martin-Sölch et al., 2001; 2003). Bei abhängigen Rauchern fallen also vermutlich die phasischen, dopaminergen Signale bei Exposition einer unerwarteten oder unsicheren Belohnung sowie die Reaktivität der Strukturen des Belohnungssystems auf monetäres Feedback geringer aus als bei Nichtrauchern. Scheinbar handelt es sich hier um ein Defizit, welches sich auch durch die akute Zufuhr von Nikotin nicht vollständig beheben lässt. Damit lässt sich also der Verdacht eines Belohnungsdefizit-Syndroms bei Rauchern (Blum et al., 2000) aus Studie 1 weiter erhärten.

Explorativ wurden in dem Experiment die Lernleistungen in Abhängigkeit von der Schwierigkeit (Vorhersagegehalt) der Stimuli, dem Vorhersagefehler (Genauigkeit der mittleren Vorhersage der jeweiligen Person), sowie die Häufigkeit der Wahl einer suboptimalen Strategie in den Gruppen ausgewertet. Hinsichtlich der Itemschwierigkeit zeigte sich, dass der Vorhersagegehalt der Stimuluskonfigurationen einen bedeutsamen Einfluss auf die Leistung in den Bedingungen und in den Gruppen hatte. Die Lernleistung war hinsichtlich der sechs verschiedenen Schwierigkeitsstufen in Abhängigkeit von der Gruppe unterschiedlich ausgeprägt. Die relativen Häufigkeiten optimaler Antworten liegen bei den Nie- und Ex-Rauchern in beiden Bedingungen relativ nah beieinander, während sich bei den beiden aktuell abhängigen Rauchergruppen Leistungsunterschiede zugunsten der expliziten Lernbedingung zeigten. Die beschriebenen Unterschiede bezogen sich jedoch, wie bereits in Studie 1, wiederum hauptsächlich auf die Schwierigkeiten eins bis drei. Hinsichtlich der Schwierigkeiten vier und fünf lagen die Gruppen und Bedingungen relativ nah beieinander und es fand kaum Lernen statt (Trefferwahrscheinlichkeit $< .60$, Shohamy et al., 2004).

Auch hinsichtlich des explorativ ausgewerteten Vorhersagefehlers zeigte sich eine Abweichung in Abhängigkeit von der Schwierigkeit und der Gruppe. Außerdem war ein Interaktionseffekt zwischen Schwierigkeit und Gruppe zu beobachten, der sich jedoch nicht genauer differenzieren ließ. Ein Vorteil im strategischen Vorgehen in der Feedbackbedingung für eine der vier Gruppen ließ sich nicht ausmachen. Es lässt sich lediglich eine Aussage darüber treffen, dass die ungünstige Singleton-Strategie in allen Gruppen von wenigen und etwa gleich vielen Personen angewendet wurde. Nur in der Beobachtungsbedingung verwendeten deskriptiv mehr entzückte Raucher die Singleton-Strategie im Vergleich zu den anderen Gruppen.

Explizites Belohnungslernen - Entscheidungsverhalten

Aufgrund der dopaminergen Veränderungen in den BG und dem OFC waren bei abhängigen gesättigten und entzügigen Rauchern Beeinträchtigungen des expliziten belohnungsabhängigen Entscheidungsverhaltens angenommen worden. Die Hypothesen bezüglich der Fehler in der *Go/No go*-Aufgabe konnten zum Teil bestätigt werden. Die entzügigen Raucher zeigten in der PALR-Bedingung tendenziell mehr Unterlassungsfehler als Nie- und Ex-Raucher. Diese Gruppe wies außerdem in der RRI-Bedingung mehr Handlungsfehler auf als die Ex-Raucher. Des Weiteren machten die entzügigen Raucher in der PALR-Bedingung mehr Unterlassungsfehler als Handlungsfehler und weniger Handlungsfehler als in der RRI-Bedingung. Entzügte Raucher unterdrückten also in der Bedingung mit drohender Bestrafung fälschlicherweise mehr Reaktionen als Nie- und Ex-Raucher. Sie wiesen somit eine passive Verhaltensvermeidung auf, wenn eine Bestrafung drohte sowie eine gegenüber Ex-Rauchern reduzierte Verhaltenshemmung bei zu erwartender Belohnung.

Hinsichtlich der gesättigten Raucher waren keinerlei Unterschiede in den Fehleraten und Bedingungen und keine Unterschiede im Vergleich zu den Nie-Rauchern zu finden. Eine Sättigung mit Nikotin scheint also möglicherweise Defizite im belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten auszugleichen. Die gesättigten Raucher unterschieden sich jedoch nicht von den entzügigen Rauchern, sondern lagen im Gegenteil deskriptiv gesehen, relativ nah beieinander, weshalb dieses Ergebnis mit Vorsicht zu betrachten ist. Dafür sprechen auch die äußerst geringen Teststärken bei diesen Analysen. Die Ergebnisse bedürfen demnach zunächst einer Replikation. Zudem zeigte sich ein tendenzieller Unterschied zwischen gesättigten und Ex-Rauchern in der Anzahl der Unterlassungsfehler insgesamt. Allerdings wiesen Ex-Raucher insgesamt ein besonders funktionales und günstiges Entscheidungsverhalten auf. Sie waren in allen Bedingungen mit den Nie-Rauchern vergleichbar, wiesen in der RRI-Bedingung besonders wenige Handlungsfehler und insgesamt die geringsten Fehlerraten in allen Bedingungen auf. Eine anhaltende Abstinenz scheint also die Defizite auszugleichen.

Das Ergebnis einer Beeinträchtigung bei entzügigen Rauchern steht im Einklang mit den Resultaten aus Studie 1 sowie mit Befunden aus Untersuchungen mit der IGT (Harmsen et al., 2006) und anderen Experimenten auf der Basis eines *Go/No go*-Paradigmas. Bei letzteren zeigte sich allerdings eine mangelnde Verhaltens-

hemmung als ein Defizit der Fähigkeit zur Unterdrückung spontaner Reaktionen (Powell et al., 2002; Spinella, 2002). Die impulsiven Entscheidungen traten in Form einer Präferenz für schnelle, weniger vorteilhafte Belohnungen im Gegensatz zu verzögerten, reizvolleren Belohnungen zu Tage (Mitchell et al., 1999; Diegaarde et al., 2007). Dies konnte in der vorliegenden Studie im Vergleich zu Ex-Rauchern bestätigt werden. Mit der vorliegenden Untersuchung konnte durch die Unterscheidung zweier Bedingungen jeweils mit vs. ohne Bestrafung den Befunden einer beeinträchtigten Verhaltenshemmung außerdem eine weitere Facette hinzugefügt werden. So trat, genauso wie in Studie 1, bei den entzückigen Rauchern eine erhöhte Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung auf. Allerdings wiesen entzückige Raucher in der reinen Belohnungsbedingung in beiden Fehlerarten etwa gleich viele Handlungs- und Unterlassungsfehler auf. Dies spricht insgesamt eher für eine gestörte Verhaltenshemmung bei Belohnungserwartung.

Die weiterführende explorative Auswertung ergab keine Unterschiede in der Diskriminationsleistung der korrekten Reaktionen zwischen den Gruppen. Insgesamt wiesen alle Gruppen ein eher liberales, vergleichbares Antwortverhalten auf.

Kontrollvariablen

Bis auf wenige Ausnahmen waren die Gruppen hinsichtlich der Kontrollvariablen vergleichbar. Die Analysen wurden jeweils auf eine mögliche Bedeutsamkeit der relevanten Variablen als Kovariate geprüft. In keiner der hypothesentestenden Analysen hatten diese Variablen einen Einfluss auf die Bedeutsamkeit der Ergebnisse. Weitergehende Analysen ergaben zudem, dass sich zwischen den abhängigen Variablen hinsichtlich der klinischen und neuropsychologischen Kontrollvariablen, mit Ausnahme der Entzugssymptome, der Depressivität im BDI, dem monatlichen Alkoholkonsum und der Verstärkungswirkung durch Tabak im MNRQ, keine Zusammenhänge zeigten. Somit kann man davon ausgehen, dass bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen nicht durch neuropsychologische Minderleistungen und schlechtere Befindlichkeit (POMS) verursacht oder moderiert wurden.

Ein Zusammenhang des Ausmaßes an Depressivität im BDI mit dem belohnungsabhängigen Lernen zeigte sich nur für die erste Testhälfte. In der ersten Studie war eine solche Korrelation nicht aufgetreten. Zudem war dieser Zusammenhang

bei der Betrachtung der Korrelationen auf der Ebene der vier einzelnen Gruppen nicht zu finden, so dass kein Nachteil für eine der Gruppen bestand und nicht von einem Einfluss auf die Ergebnisse auszugehen ist.

Die mittelgroßen, deutlichen Zusammenhänge der Anzahl der Entzugssymptome des MNRQ mit der Lernleistung in der zweiten Hälfte der Feedbackbedingung und der Anzahl der Unterlassungsfehler in der PALR-Bedingung sprechen dagegen für die jeweiligen Hypothesen. Eine höhere Anzahl an Entzugssymptomen sowie ein höheres Ausmaß an negativen Verstärkungsmechanismen durch den Konsum gingen bei Rauchern insgesamt mit einer schlechteren Leistung im belohnungsabhängigen Lernen und einer stärker reduzierten Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung einher. Es handelt sich bei der abweichenden Verhaltenshemmung und dem dysfunktionalen Belohnungslernen also um Symptome einer verringerten Empfänglichkeit für andere Verstärker. Damit sind Prozesse betroffen, die bei der Entwicklung einer Abhängigkeit beteiligt sind.

Insgesamt scheinen die Defizite spezifisch das Belohnungssystem zu betreffen und nicht durch andere klinische Variablen, wie Aufmerksamkeitsdefizite, erklärbar zu sein. Die Rauchergruppen unterschieden sich zudem nicht in der Dauer oder der Menge ihres Konsums. Betonenswert ist auch die Tatsache, dass die Defizite im belohnungsabhängigen Lernen und Entscheidungsverhalten weder mit dem monatlichen Alkoholkonsum noch mit einer negativeren Stimmung (BDI) in Zusammenhang standen. Die letzteren beiden sind Variablen, die das Belohnungslernen ebenfalls beeinträchtigen können.

7.5.2 Kritische Würdigung

Nach DSM-IV als abhängig klassifizierte entzückige und gesättigte Raucher zeigen eine verminderte Leistung im impliziten Belohnungslernen, profitieren also weniger durch monetäres Feedback. Außerdem zeigten abhängige, entzückige Raucher eine erhöhte Verhaltenshemmung bei drohender Strafe und eine tendenziell reduzierte Verhaltenshemmung bei ausschließlich belohnenden Konsequenzen. Diese Dysfunktionen lassen sich über Umbauprozesse im mesolimbischen, dopaminergen Belohnungssystem erklären, die offenbar nicht vollständig durch den Konsum von Nikotin kompensiert werden können. Eine anhaltende Konsumfreiheit von mehr als drei Monaten scheint die Defizite im Entscheidungsverhalten dagegen auszuglei-

chen. Ex-Raucher schnitten zum Teil in der KST sogar besser ab, als Nie-Raucher.

Hinsichtlich des Experiments zum Belohnungslernen (EVA) ist die Interpretation erschwert. In dieser Studie wurde bei der Durchführung der EVA ein *Within-Subjects*-Design gewählt, um den methodischen Schwierigkeiten des *Between-Subjects*-Designs zu begegnen. So wurde ein individueller Vergleich der expliziten und impliziten Lernleistung möglich. Da es sich zum Vergleich der Bedingungen jedoch um eine Parallelversion handeln musste, konnte die Reihenfolge der Vorgabe nicht ausbalanciert werden. Dies ergibt sich daraus, dass eine Darbietung der expliziten vor der impliziten Lernbedingung die implizite Messintention aufgedeckt hätte. Umgekehrt führt die Reihenfolge der Darbietung wahrscheinlich zu geringen Vertrautheitseffekten, dem aber durch die Verschiedenartigkeit des Stimulusmaterials (Eisverkäufer vs. Tarot-Karten zur Wettervorhersage) begegnet wurde.

Ein weiteres Problem der EVA war die Tatsache, dass trotz der Kürzung der Durchgänge die Testzeit verlängert wurde, da jede Vp beide Bedingungen bearbeitete und somit ein Motivationsabfall, vor allem bei der zweiten Bedingung, eher erhöht als verringert wurde. Es wurde versucht, dem Motivationsabfall durch die Alltagsnähe des Materials zu begegnen, welche die *Compliance* erhöhen sollte. Trotz allem führte die Länge des Experiments wahrscheinlich zu dem wiederholt gefundenen Ergebnis hinsichtlich der Itemschwierigkeit. So wurden die schwierigeren Items, Stimuli mit einer besonders unsicheren Vorhersagegenauigkeit, kaum gelernt ($P < .60$). Dies könnte zu einer nachlassenden Motivation und steigenden Frustration der Pbn während der zweimal 30 Minuten dauernden Durchführung beigetragen haben. Andererseits ist die Bearbeitung der EVA von den Pbn sehr unterschiedlich wahrgenommen worden. Man könnte vermuten, dass Pbn welche die ungünstige Singleton-Strategie verwendeten, eher durch die resultierenden häufigeren Misserfolge frustriert wurden. Anwender dieser Strategie waren in den Gruppen etwa gleich häufig vertreten und verzerren daher die Ergebnisse nicht.

In der *Go/No go*-KST wiesen die Nie-Raucher relativ viele Fehler und eine hohe Variabilität der Fehlerraten innerhalb der Gruppe auf. Anhand der vorliegenden Daten ließ sich bisher kein moderierender Einfluss erkennen, der diesen Befund erklären könnte. Es waren auch keine extremen Ausreißer zu eruieren und die Variablen waren normalverteilt, so dass nicht von einem reliablen Effekt auszugehen ist.

Problematisch ist außerdem die Zusammensetzung der Stichproben, welche zu

einem Großteil aus studentischen Teilnehmern bestand, die zudem überwiegend aus der Region um Halle rekrutiert wurden. Es konnten dagegen etwa gleich viele Männer und Frauen für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden, weshalb ein Geschlechtseffekt ausgeschlossen werden kann. Die beiden akuten Rauchergruppen sind zudem mit einem Selektionsbias behaftet. Es ist zu vermuten, dass besonders stark abhängige Raucher dem über Nacht-Entzug nicht zustimmten und aus diesem Grund in die Gruppe der gesättigten Raucher eingeordnet wurden. Das Ausmaß der Abhängigkeit war zwar bei den entzügigen Rauchern höher, jedoch rauchten die gesättigten Raucher im Monat im Schnitt etwa 60 Zigaretten (das heißt täglich zwei) mehr als die entzügigen Raucher. Die Gruppe der gesättigten Rauchern schnitt jedoch im Mittel in keiner der abhängigen Variablen schlechter ab als die Gruppe der entzügigen Raucher, wies aber größere Streuungen auf.

Auch die Gruppe der Ex-Raucher ist in einem Punkt kritisch zu sehen. Dieser betrifft das Alter der Pbn in dieser Gruppe, das entsprechend höher liegt, da ein erfolgreicher Entzug abhängiger Raucher in der Regel mehrerer Anläufe bedarf. Somit liegt das Ausstiegsalter über dem der studentischen Stichprobe. Einschlusskriterium in die Gruppe der Ex-Raucher war eine mindestens dreimonatige Abstinenz, ein Zeitraum, bei dem moderierende Prozesse des Suchtgedächtnis nicht auszuschließen sind, da diese auch nach vielen Jahren noch reaktivierbar sein können (Goltz & Kiefer, 2008). Eine Folgestudie sollte diesen Aspekt berücksichtigen und die Länge der Konsumfreiheit systematisch variieren.

Weiteren Aufschluss über die Funktionsweise des Belohnungssystems im Zusammenhang mit Nikotin könnte eine zusätzliche Nikotin-naive-Experimentalgruppe erbringen, deren Pbn beispielsweise über Nikotinpflaster eine initiale Dosis verabreicht wird. Eine solche Vorgehensweise ist allerdings ethisch äußerst bedenklich, da bei genetisch vorbelasteten Personen bereits initiale Dosen die Entwicklung einer Abhängigkeit *triggern* könnten, weshalb derartige Versuchsanordnungen hauptsächlich im Tierexperiment durchgeführt werden.

7.5.3 Fazit

Sowohl entzügige als auch gesättigte, abhängige Raucher wiesen im impliziten Belohnungslernen über monetäres Feedback Beeinträchtigungen gegenüber Nie-Rauchern auf; sie konnten von dem gegebenen Feedback nicht ausreichend profitie-

ren. Zudem zeigten die entzückigen Raucher ein Defizit beim expliziten, belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten in Form einer gestörten Verhaltenshemmung in Erwartung von Belohnung und Bestrafung. Dies spricht, wie bereits die Ergebnisse in Studie 1, für ein Belohnungsdefizit-Syndrom, das unabhängig vom aktuellen Sättigungsgrad mit Nikotin zu Tage tritt. Das Belohnungssystem scheint, wie von Volkow und Kollegen (2003a) angenommen, weniger sensitiv auf substanzunabhängige Verstärker zu reagieren. Das implizite DA-BG-System ist vermutlich sogar zustandsunabhängig von den Veränderungen betroffen. Dagegen können die Auffälligkeiten im expliziten, belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten offenbar größtenteils durch die akute Zufuhr von Nikotin kompensiert werden. Dies wird durch den früheren Befund von Powell et al. (2002) gestützt, die eine Beeinträchtigung in einer okulomotorischen *Go/No go*-Aufgabe bei abstinenten Rauchern fanden, die sich jedoch nicht bei einer Sättigung mit Nikotin zeigte.

Für den Befund eines dysfunktionalen Entscheidungsverhaltens bei entzückigen Rauchern könnte die, aufgrund eines akuten Nikotin- oder DA-Mangels, reduzierte Anreizmotivation verantwortlich sein. Anreizmotivation ist ein wesentlicher Bestandteil eines funktionalen und optimalen Entscheidungsverhaltens und kann die Verhaltensregulation gegebenenfalls ungünstig beeinflussen (Berridge & Robinson, 2003). Ein Symptom der im Entzug bei chronischen Rauchern angenommenen reduzierten Anreizmotivation könnte die gestörte Verhaltenshemmung sein. Diese ist, je nachdem welche Konsequenzen (Belohnung oder Bestrafung) zu erwarten sind, zu gering oder zu stark ausgeprägt ist. Ist der Mangelzustand durch akute Zufuhr ausgeglichen, steht also nicht mehr das Nikotin im Zentrum des Begehrens (Wanting), ist das Verhalten vielleicht wieder regulierbar und es können vorteilhafte Entscheidungen getroffen werden.

Eine andere Erklärung der beeinträchtigten Verhaltenshemmung lässt sich über die Rolle des OFC und des PFC beim komplexen Entscheidungsverhalten finden (vgl. Modell Frank & Claus, 2006). Über den regulativen Einfluss des OFC auf die Verhaltensaktivierung in den BG werden bewusste, situativ angepasste Entscheidungen ermöglicht. Ist diese Verbindung gestört, fallen Entscheidungen weniger optimal aus. Der regulative OFC-Einfluss auf die BG wird nun auch durch die Projektion von NAc und VTA zum OFC beeinflusst. So ist beim chronischen Nikotinkonsum die DA-Transmission in der VTA und dem NAc deutlich erhöht und es resultiert eine überaktivierte NAc-OFC-Verbindung (Jentsch & Taylor, 1999).

Dies könnte wiederum den regulativen Einfluss des OFC auf die BG stören und durch eine reduzierte orbitofrontale Hemmung des direkten Weges die reduzierte Verhaltenshemmung im Belohnungsfall erklären. Auch die Hemmung eines unangepassten, mit Bestrafung assoziierten instrumentellen Verhaltens steht unter der Kontrolle des OFC (Krawczyk, 2002). Die Erwartung eines aversiven Reizes könnte somit einen überaktivierenden Einfluss des OFC auf den indirekten Weg in den BG und damit eine erhöhte Verhaltenshemmung bedingen. Möglicherweise ist der regulative Einfluss des OFC bei chronischen, abhängigen Tabakkonsumenten besonders im Entzug beeinträchtigt (Goldstein & Volkow, 2002), was die Resultate bezüglich der gesättigten Raucher erklären könnte. Andererseits lässt scheinbar die aktuelle Sättigung mit Nikotin den verhaltensregulativen Zugriff des OFC auf die BG wieder zu (Powell et al., 2002). Ein Grund dafür könnte sein, dass nicht akut nach der Substanz gesucht werden muss und das dopaminerge oder nikotinerge Ungleichgewicht gerade ausgeglichen ist.

Bei Ex-Rauchern waren keine mittleren oder großen Abweichungen von Nie-Rauchern im impliziten Belohnungslernen zu beobachten. Im expliziten, belohnungsabhängigen Lernen zeigten die Ex-Raucher zum Teil sogar bessere Leistungen. Dies gibt Hinweise darauf, dass sich möglicherweise die Umbauprozesse im gesamten DA-BG-OFC-System bei einer anhaltenden Abstinenz regenerieren. Allerdings waren im impliziten Belohnungslernen keine Unterschiede zwischen Ex-Rauchern und den beiden aktuell abhängigen Rauchergruppen zu finden, weshalb die Ergebnisse einer Replikation bedürfen.

Die Annahme einer beeinträchtigten Verhaltenshemmung bei entzügigen Rauchern im Vergleich zu Nie- und Ex-Rauchern lässt sich nur eingeschränkt als ein anhaltendes Defizit während der bestehenden Abhängigkeit interpretieren, wohingegen Defizite des impliziten Belohnungslernens in der akuten Abhängigkeit anscheinend zustandsunabhängig zu Tage treten. Auf der Basis der überwiegend replizierten Befunde aus Studie 1 lassen sich die Defizite abhängiger Raucher im Sinne eines verhaltensbezogenen Belohnungsdefizit-Syndroms interpretieren, das auch durch die akute Zufuhr von Nikotin nicht vollständig beseitigt werden kann. Langfristige Abstinenz scheint jedoch das Belohnungslernen wieder deutlich zu verbessern. Entsprechend der oben genannten Kritikpunkte ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt möglich und die Befunde bedürfen der Replikation an einer größeren Stichprobe.

7.6 Zusammenfassung

Das Ziel der Studie 2 war die Untersuchung belohnungsabhängiger Funktionen des dopaminergen Belohnungssystems bei abhängigen entzückigen und gesättigten Rauchern im Vergleich zu Nie- und Ex-Rauchern. Aufgrund der beim chronischen Nikotinkonsum auftretenden, anhaltenden Veränderungen im dopaminergen, mesolimbischen System wurde ein verhaltensassoziiertes Belohnungsdefizit-Syndrom bei entzückigen und gesättigten Rauchern angenommen. Als belohnungsabhängige Funktionen lassen sich implizites und explizites Belohnungslernen unterscheiden (T. Robinson & Berridge, 1998). Die theoretisch und empirisch untermauerten Hypothesen gingen davon aus, dass sich dieses Belohnungsdefizit-Syndrom bei abhängigen, entzückigen und gesättigten Rauchern auf der Verhaltensebene in einem defizitären Belohnungslernen sowie einem dysfunktionalen Entscheidungsverhalten manifestieren sollte. Hinsichtlich der Ex-Raucher wurde angenommen, dass ein residuales Defizit im impliziten Belohnungslernen gegenüber Nie-Rauchern besteht. Da nach einem dreimonatigen Entzug kein akutes und impulsives Drogen-Such- und -Konsum-Verhalten mehr auftritt, waren dagegen keine Beeinträchtigungen im expliziten, belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten angenommen worden.

Methode. Zur Überprüfung der Hypothesen wurde eine Verhaltensstudie mit jeweils 14 nach DSM-IV als abhängig klassifizierte entzückige und gesättigte Raucher sowie jeweils 14 Ex- und Nie-Rauchern durchgeführt. Das implizite, belohnungsabhängige Lernen wurde über die Eisverkäufer-Aufgabe (EVA; eine probabilistische Wahrscheinlichkeitslernaufgabe nach dem Vorgehen von Knowlton et al. 1996), mit einer impliziten Feedbackbedingung und einer expliziten Beobachtungsbedingung in einem Zwischen-Subjekt-Design operationalisiert. Das explizite, belohnungsabhängige Entscheidungsverhalten ist über die Kartenspielaufgabe (KST) nach Newman et al. (1986) realisiert worden. Die KST enthielt zwei Innersubjekt-Durchführungsbedingungen. In der ersten Bedingung (*Passive avoidance with loss of reward*, PALR) wurde jede richtig ausgeführte Reaktion belohnt und jede fälschlicherweise gezeigte Reaktion bestraft. Die zweite Bedingung (*Reward for response inhibition*, RRI) beinhaltete keine Bestrafung und es wurden jeweils korrekt ausgeführte und korrekt unterdrückte Reaktionen belohnt.

Ergebnisse. Entzückige und gesättigte Raucher wiesen in der impliziten Feedbackbedingung der EVA Leistungsdefizite im Vergleich zu Nie-Rauchern auf. Die

gesättigten Raucher lernten in der Beobachtungsbedingung besser als in der Feedbackbedingung und besser als alle anderen Gruppen. Die entzügigen Raucher lernten nur rein deskriptiv mehr in der Beobachtungsbedingung im Vergleich zur Feedbackbedingung, während die Lernraten bei den Nie-Rauchern in beiden Bedingungen nahezu identisch waren. Bezüglich der Ex-Raucher zeigte sich in keinem der Verfahren ein signifikanter Unterschied gegenüber Nie-Rauchern. Im Gegenteil, die Ex-Raucher schnitten in der KST deskriptiv sogar deutlich besser ab, als die anderen Gruppen. Entzüigige Raucher wiesen in der PALR-Bedingung deutlich mehr Unterlassungsfehler auf als Nie- und Ex-Raucher. Die Zahl der Unterlassungsfehler war in dieser Bedingung zudem höher als die der Handlungsfehler. In der RRI-Bedingung war die Zahl der Handlungsfehler bei den entzügigen Rauchern höher im Vergleich zu Ex-Rauchern. Gesättigte Raucher wiesen in der PALR-Bedingung mehr Unterlassungsfehler und in der RRI-Bedingung mehr Handlungsfehler auf als Ex-Raucher.

Schlussfolgerung. Chronischer, abhängiger Tabakkonsum geht unabhängig von der Sättigung mit Nikotin mit einem defizitären impliziten Belohnungslernen einher. Bei bestehender Abhängigkeit weisen Raucher im Entzug im Vergleich zu Nie- und Ex-Rauchern eine erhöhte Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung und im Vergleich zu Ex-Rauchern eine reduzierte Verhaltenshemmung in Erwartung von Belohnung auf. Die Sättigung mit Nikotin kann die Defizite im impliziten Belohnungslernen nicht kompensieren und geht zumindest tendenziell auch mit einer erhöhten Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung und einer reduzierten Verhaltenshemmung in Erwartung von Belohnung einher. Die Defizite abhängiger Raucher lassen sich anhand der teilweise replizierten Befunde aus Studie 1 im Sinne eines verhaltensbezogenen Belohnungsdefizit-Syndroms interpretieren, welches auch durch die akute Zufuhr von Nikotin nicht vollständig beseitigt werden kann. Das Belohnungssystem von Rauchern scheint eine verringerte Reaktivität auf andere Verstärker unabhängig vom Sättigungsgrad mit Nikotin aufzuweisen. Auch können abhängige Raucher offenbar Belohnungen und Bestrafungen, vor allem im Entzug, nicht angemessen in die aktuelle Handlungsentscheidung einbeziehen. Die vorliegende Untersuchung konnte die Frage nach einem konsumübergreifenden, verhaltensbezogenen Belohnungsdefizit-Syndrom zumindest teilweise beantworten und stützt dessen Annahme.

Kapitel 8

Dysphorische Stimmung als Modell für Depression - Studie 3

8.1 Fragestellung

Depressivität oder Depressionen sind neben einer extremen Traurigkeit und Niedergeschlagenheit von einer fehlenden Freudfähigkeit und einem Interessenverlust geprägt, was weitere Symptome wie Appetitlosigkeit, sozialen Rückzug und Libidoverlust nach sich ziehen kann (Reischies, 2007) - Symptome die sehr stark mit einer verminderten Reaktivität gegenüber und der Verarbeitung und Bewertung von belohnenden Stimuli oder Situationen assoziiert sind.

Hinsichtlich des Zusammenhangs von belohnungsrelevanten Strukturen im Gehirn und depressiven Symptomen lässt sich ein erhöhtes Aktivierungsniveau der ventralen limbischen Strukturen bei gleichzeitiger Reduktion der Aktivierung in den dorsalen limbischen Strukturen festhalten (Mayberg, 1997). Dies könnte den reduzierten positiven Affekt, das Misstrauen gegenüber anderen Menschen und den sozialen Rückzug depressiver Patienten erklären (Davey et al., 2008). Verringerte Aktivierungen des Nucleus caudatus sowie des OFC sind mit der, bei Depressiven beobachteten, fehlerhaften Verarbeitung von positivem und negativem Feedback in kognitiven Aufgaben assoziiert. Die Hyperaktivierungen des OFC stehen außerdem im Zusammenhang mit der beeinträchtigten Bildung von Stimulus-Belohnungs-

Repräsentationen und die des ventralen Striatums mit reduziertem Antrieb und geringer Motivation (Chau et al., 2004).

Bestätigung für den Zusammenhang zwischen Dopamin und der Depressionsentstehung beziehungsweise der Pathophysiologie der Depression lässt sich aus verschiedenen Quellen ziehen. Es finden sich eine verringerte postsynaptische DA-Freisetzung, eine reduzierte Dichte der DA-Transporter und kompensatorische Veränderungen an den DA-Rezeptoren, insbesondere in den belohnungsrelevanten Strukturen. Außerdem wurde eine veränderte dopaminerge Signaltransduktion nach amphetamininduzierter DA-Freisetzung beobachtet. Es ist allerdings unklar, ob die dopaminergen Dysfunktionen bei der Depression, die möglicherweise über anhaltenden Stress verursacht werden (Nestler & Carlezon, 2006), auf der Verhaltensebene eher implizite Belohnungslerndefizite verursachen oder ob es sich um explizit gelernte Mechanismen handelt (Berridge & Robinson, 2003). Typische depressive Symptome wie Anhedonie, reduzierter Antrieb, verringerte Reaktivität auf belohnungsanzeigende Stimuli, geringe Motivation, Konzentrationsstörungen und psychomotorische Verlangsamung werden mit der abweichenden dopaminergen Regulation in Zusammenhang gebracht (Lemke, Puhl, Koethe & Winkler, 1999; Dunlop et al., 2007).

Verschiedene Befunde an klinisch depressiven Patienten weisen darauf hin, dass Defizite in belohnungsabhängigen Funktionen tatsächlich Teil einer depressiven Symptomatik sein könnten. Während Studien zum impliziten Lernen bisher nicht durchgeführt wurden, finden sich einige Untersuchungen zum expliziten belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten. So konnten Must und Kollegen (2006, 2007) *via* Verwendung der klassischen Variante der IGT eine mangelhafte Integration von Belohnungsinformationen in das Entscheidungsverhalten demonstrieren. In der umgekehrten Variante der IGT mit vorwiegender Bestrafung traten dagegen keine Leistungsdefizite auf. Die Autoren interpretierten dieses Ergebnis als eine reduzierte Empfänglichkeit für belohnende Informationen mit einer Hypersensitivität für Bestrafung. Eine solche Hypersensitivität für Bestrafung könnte sich dementsprechend auch in einer erhöhten Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung äußern.

Können aber nun Veränderungen im Belohnungssystem und derartige Defizite auch schon bei einer experimentell induzierten, dysphorischen Stimmung auftreten? Diesbezüglich ist festzustellen, dass zu den neuronalen Korrelaten der Stimmung

derzeit keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden können. Eine grundlegende Beteiligung bei der Verarbeitung fröhlicher und trauriger Stimmungen und Reize wird jedoch dem medialen PFC zugeschrieben (Phan et al., 2002). Einzelne emotionsspezifische Regionen lassen sich aber nicht festlegen. Trotzdem zeigen sich Parallelen involvierter Hirnareale bei der Depression und der vorübergehenden dysphorischen Stimmung. Aktivierungen in bestimmten kognitionstypischen kortikalen Arealen (ACC, DLPFC) finden sich sowohl während experimentell induzierter als auch pathologisch anhaltender negativer Stimmung (Drevets & Raichle, 1998). Des Weiteren weisen der mediale und ventrale PFC bei depressiven Störungen und auch bei normalen Stimmungsschwankungen Dysfunktionen auf (Naranjo et al., 2001).

Insgesamt konnte eine Vielzahl von Untersuchungen zeigen, dass die experimentelle Induktion negativer Stimmungszustände ebenfalls Auswirkungen auf eine Vielzahl kognitiver Prozesse hat, beispielsweise hinsichtlich der Aufmerksamkeit (Elliott et al., 2000), des Gedächtnis (Direnfeld & Roberts, 2006), exekutiver Funktionen (Isen et al., 1987) und des Entscheidungsverhaltens (Isen et al., 1988) unter sicheren (Isen et al., 1978) sowie unter unsicheren, risikoreichen (L. Clark et al., 2001b) Bedingungen. Sowohl depressive Episoden (Must et al., 2006) als auch dysphorische Zustände (Henriques & Davidson, 2000) wirken sich zudem ungünstig auf explizite, belohnungsassoziierte Funktionen aus. Ergebnisse zur Untersuchung des Entscheidungsverhaltens lassen auch hier eine Hyposensitivität für Belohnungen und eine Hypersensitivität für Bestrafungen vermuten (Nestler & Carlezon, 2006).

Ein aktueller Befund konnte zudem die Relevanz belohnungsassoziierter Dysfunktionen als prädisponierenden Faktor für die Entwicklung einer Depression belegen. So wiesen Kinder mit einer positiven Familienanamnese psychischer Störungen Defizite in einer kindgerechten *Gambling*-Aufgabe auf (Guyer et al., 2006). Dies bekräftigt die Bedeutung der Untersuchung solcher Funktionen auch an nicht-klinischen Probanden und rechtfertigt das Vorgehen, eine experimentell induzierte dysphorische Stimmung als Modell für die Depression zu untersuchen. Insgesamt stellt sich nun die folgende Frage: Finden sich bei Probanden mit einer vorübergehenden dysphorischen Stimmung Auffälligkeiten im impliziten und expliziten Belohnungslernen?

Die Vorhersagen basieren auf den Annahmen des Modells zum Belohnungslern-

nen und Entscheidungsverhalten von Frank und Claus (2006). Die bei Depressionen bekannten Veränderungen im DA-System sowie die bei Depression und dysphorischer Stimmung bekannten funktionell neuroanatomischen Auffälligkeiten im PFC/OFC und subkortikalen Strukturen könnten sich nach dem Modell in Leistungsdefiziten beim Belohnungslernen und Entscheidungsverhalten manifestieren. Da Funktionsauffälligkeiten bei dysphorisch gestimmten Personen vor allem im Sinne einer Hypofrontalität gefunden wurden, treten Minderleistungen möglicherweise im expliziten Entscheidungsverhalten stärker in Erscheinung als hinsichtlich des impliziten Belohnungslernens. Möglicherweise ist das implizite Belohnungslernen nicht sehr stark eingeschränkt und belohnende Informationen können von depressiv gestimmten Pbn auf der bewussteren OFC-kontrollierten Ebene nicht angemessen weiterverarbeitet oder in den Entscheidungsprozess integriert werden. Beeinträchtigungen im impliziten Belohnungslernen lassen sich aber auch nicht ausschließen und sollen deshalb ebenfalls geprüft werden. Zu diesem Zweck wurde eine experimentelle Verhaltensstudie durchgeführt, welche die impliziten und expliziten belohnungsabhängigen Funktionen bei Pbn untersucht, die *via* labor-experimenteller Induktion in eine dysphorische Stimmung versetzt wurden. Zum Vergleich wurde den Pbn zweier weiterer Gruppen jeweils eine neutrale oder eine euphorische Stimmung induziert.

8.2 Methoden

8.2.1 Stichprobe

Die Stichprobe setzte sich aus drei Gruppen zusammen, die über zwei verschiedene Induktionsverfahren (vgl. Kap. 5.4) jeweils in eine dysphorische, euphorische beziehungsweise neutrale Stimmung versetzt wurden. Probanden mit einer psychischen Störung und/oder einem Verdacht auf Vorliegen einer aktuellen oder früheren depressiven Episode oder Phase wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Probanden die im BDI (Hautzinger et al., 2000) einen klinisch bedeutsamen Wert von über 15 erreichten wurden ebenfalls keiner Stimmungsinduktion unterzogen, sondern durchliefen eine Pseudotestung. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien finden sich in Tabelle 8.1.

Die Pbn wurden über Aushänge im Institut für Psychologie und anderen Fakultä-

Tabelle 8.1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie 3

valente Induktion	neutrale Induktion
Einschlusskriterien	
- Frauen und Männer	- Frauen und Männer
- Alter 18–60	- Alter 18–60
Ausschlusskriterien	
- IQ < 85	- IQ < 85
- BDI-Score > 10	- BDI-Score > 15
- aktuelle oder frühere Achse-1-Störung nach DSM-IV	- aktuelle oder frühere Achse-1-Störung nach DSM-IV
- Dauer-Medikation	- Dauer-Medikation
- neurologische Erkrankungen	- neurologische Erkrankungen

ten sowie über das *Online*-Universitätsportal *StudiP* angeworben. Es sind insgesamt 135 Personen untersucht worden, von denen acht Pbn wegen des Vorliegens oder Verdachts einer psychischen Störung und eine Person aufgrund des Vorliegens einer Epilepsie ausgeschlossen werden mussten.

Um den Einfluss moderierender oder störender Variablen möglichst gering zu halten, wurden umfangreiche Voruntersuchungen entsprechend der im Methodenteil aufgelisteten klinischen und neuropsychologischen Begleitdiagnostik durchgeführt. Die deskriptiven Kennwerte sind in der Tabelle 8.2 dargestellt. Die Verteilung des Geschlechts unterschied sich nicht signifikant in den Gruppen ($\chi^2(126) = .45; p > .80$). Männer und Frauen waren in beiden Gruppen etwa hälftig vertreten. Der Bildungsstand verteilte sich gleichmäßig über die Gruppen ($\chi^2(126) = 6.58; p > .58$), wobei 98 % der Pbn ein Hochschulstudium absolvierten, die Hälfte davon in Psychologie. Trotz der leichten Selektion von Pbn mit einem etwas erhöhten BDI in die neutrale Gruppe unterschied sich weder die Verteilung der Häufigkeiten der einzelnen Punktwerte im BDI in den Gruppen ($\chi^2(126) = 3.25; p > .25$), noch der mittlere BDI-Score ($F(2, 124) = 2.83; p > .06$). Es war jedoch eine Tendenz erkennbar, weshalb hinsichtlich aller Ergebnisse ein Zusammenhang mit dem BDI geprüft wurde.

Die drei Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter ($F(2, 124) =$

1.44; $p > .24$), Intelligenz (MWT-B: $F(2, 124) = 0.53$; $p > .59$), Aufmerksamkeit (Farbwörter lesen $F(2, 124) = 2.42$; $p > .10$; Farben benennen $F(2, 124) = 1.82$; $p > .17$; Interferenz $F(2, 124) = 0.64$; $p > .53$), Kurzzeitgedächtnis ($F(2, 124) = 0.21$; $p > .81$) und Arbeitsgedächtnis ($F(2, 124) = 2.14$; $p > .12$). *Post hoc* Scheffé - Einzelvergleiche ergaben zudem eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen hinsichtlich der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnis (alle p -Werte $> .20$). Ebenso unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich des Alkoholkonsums (in Gramm je Monat $F(2, 124) = 1.57$; $p > .22$; Anzahl der Gläser je Monat $F(2, 124) = 1.83$; $p = .17$), der Anzahl an Rauchern ($\chi^2(126) = 1.26$; $p > .53$) sowie der Menge des täglichen Konsums ($F(2, 124) = 1.98$; $p > .15$) und des Ausmaßes an Abhängigkeit ($F(2, 124) = 0.39$; $p > .68$). Insgesamt waren in der Stichprobe nur etwa ein Fünftel an Rauchern enthalten, die sich gleichmäßig auf die Gruppen verteilten und von denen keiner mehr als fünf Zigaretten am Tag rauchte.

8.2.2 Operationalisierung

Unabhängige Variable

Die unabhängige Variable der Gruppenzugehörigkeit war dreifach gestuft und die unabhängige Variable der randomisierten Zuordnung zu einer der beiden experimentellen Bedingungen zweifach gestuft (3×2 -Design). Die Probanden wurden den Gruppen zufällig zugeordnet, mit der Ausnahme von Pbn mit leicht erhöhten Werten im BDI, die immer der neutralen Gruppe zugewiesen wurden. Mittel bis stark erhöhte Werte im BDI oder der Verdacht auf eine aktuelle oder frühere psychische Störung führten dagegen zum Ausschluss von der Untersuchung.

Die Probanden wurden vor Beginn des Experiments um eine Selbsteinschätzung ihrer aktuellen Befindlichkeit über die Adjektivliste POMS (*Profile of Mood States*) gebeten. Die Befindlichkeitsmessung wurde jeweils vor und nach der Stimmungsinduktion durchgeführt, um zu kontrollieren, ob tatsächlich eine Stimmungsveränderung stattgefunden hatte.

In der multivariaten Varianzanalyse zeigte sich global eine große Veränderung der selbstberichteten Stimmung ($F(4, 117) = 11.65$; $p < .001$; $\eta^2 = .29$; $1 - \beta = 1.00$). Die Art der experimentellen Bedingung, also dysphorische, euphorische und neutrale Stimmungsinduktion, hatte einen großen Einfluss auf die Veränderung

Tabelle 8.2: Begleitdiagnostik zur Parallelisierung der drei Gruppen

(N=126)	dysphorisch		euphorisch		neutral	
	(n=42)		(n=42)		(n=42)	
	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)
Alter	26.24	(8.79)	25.07	(6.48)	23.64	(8.23)
IQ (MWT-B)	113.10	(13.15)	113.55	(12.28)	115.69	(11.47)
KZG (ZNvw)	8.45	(1.44)	8.29	(1.77)	8.52	(1.97)
AG (ZNrw)	7.90	(1.83)	7.64	(1.95)	8.50	(2.05)
Lesen (FWT)	28.55	(4.31)	30.75	(1.18)	27.65	(4.07)
Benennen (FWT)	44.55	(10.30)	45.65	(8.51)	40.80	(5.89)
Interferenz (FWT)	72.40	(15.09)	74.60	(13.16)	69.40	(12.44)
Depressivität (BDI)	4.95	(3.84)	3.17	(2.51)	4.52	(4.19)
Alkohol Gläser/ <i>m</i>	18.05	(21.70)	11.64	(11.39)	9.55	(10.41)
Alkohol <i>g/m</i>	54.92	(56.43)	37.77	(36.57)	31.30	(35.55)
FTNA	1.05	(2.56)	1.65	(2.96)	1.85	(3.32)
Anzahl Zigaretten/ <i>d</i>	0.21	(0.56)	0.29	(0.71)	0.55	(1.06)

Anmerkung. *d* Tag; FTNA Ausmaß an Nikotinabhängigkeit; FWT Farbe-Wortinterferenz-Test; AG Arbeitsgedächtnis; IQ Intelligenzquotient; KZG Kurzzeitgedächtnis; *m* Monat; M Mittelwert; MWT-B Mehrfachwahl-Wortschatz-Test; SD Standardabweichung; ZNr_w Zahlenspanne rückwärts; ZNv_w Zahlenspanne vorwärts.

der selbstberichteten Stimmung ($F(2, 120) = 4.76; p < .01; \eta^2 = .07; 1 - \beta = .79$). Die Veränderung der Stimmung war in den drei experimentellen Bedingungen unterschiedlich stark (Interaktion Zeit×Gruppe $F(4, 118) = 11.34; p < .001; \eta^2 = .28; 1 - \beta = 1.00$). Die Veränderung der Stimmung war hinsichtlich der vier Skalen der POMS ($F(3, 118) = 54.36; p < .001; \eta^2 = .93; 1 - \beta = 1.00$) und in Abhängigkeit von der experimentellen Bedingung (Interaktion Gruppe×Skala $F(3, 119) = 20.81; p < .001; \eta^2 = .34; 1 - \beta = 1.00$) unterschiedlich stark. Die Skalen veränderten sich zudem über die Zeit unterschiedlich stark ($F(12, 109) = 17.41; p < .001; \eta^2 = .66; 1 - \beta = 1.00$). Die Form der Methode (biografisch vs. Film) hatte selbst keinen signifikanten Einfluss ($F(1, 120) = 1.29; p > .26; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .20$) und auch keinen Einfluss auf die Ausprägungen der Skalenwerte ($F(3, 118) = 1.42; p > .24; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .37$). Da sich jedoch eine signifikante Interaktion zwischen den Gruppen und der

Form der Stimmungsinduktionsmethode fand ($F(2, 120) = 3.94; p < .02; \eta^2 = .06; 1 - \beta = .70$), scheint es in Abhängigkeit von der experimentellen Bedingung Unterschiede zu geben. Die Effektivitätsprüfung findet sich deshalb im Anhang 1 noch einmal getrennt für beide Methoden. Die Einzelvergleiche ergaben einen tendenziellen Unterschied der beiden Arten der Stimmungsinduktion lediglich hinsichtlich der Skala Tatendrang nach der ersten Stimmungsinduktion ($p > .09$). Hinsichtlich der Traurigkeit nach der ersten Stimmungsinduktion und des Missmuts vor der zweiten Stimmungsinduktion und vor Abschluss der Untersuchung waren die beiden Methoden nicht vergleichbar ($p = .10 - .20$).

In der Tabelle 8.5 sind die Mittelwerte der Ausprägungen auf den vier POMS-Skalen Traurigkeit, Müdigkeit, Missmut und Tatendrang getrennt für die drei Gruppen dargestellt. Vor der Durchführung des Experiments unterschieden sich die Pbn der dysphorischen und euphorischen Gruppe nicht signifikant von den Vpn der neutralen Gruppe. Nach der Durchführung der Stimmungsinduktion unterschieden sich die Pbn der dysphorischen Gruppe in allen vier Variablen von der neutralen Gruppe. Dies war auch zu den Messzeitpunkten drei und fünf noch in jeweils zwei Variablen der Fall. Die Gruppe der euphorischen Pbn unterschied sich zu keinem Messzeitpunkt in keiner Variable von den Vpn der neutralen Gruppe. Bei der Durchführung der Untersuchungen wurde jedoch für jeden Pbn im Einzelgespräch eine Neutralisierung sichergestellt. Innerhalb der Gruppen zeigte sich im prä-post-Vergleich eine deutliche Veränderung der selbstberichteten Stimmung. Die dysphorische Gruppe gab nach der Stimmungsinduktion mehr Traurigkeit, Müdigkeit und Missmut sowie weniger Tatendrang an. Die euphorische und neutrale Gruppe berichtete jeweils weniger Traurigkeit und Müdigkeit sowie stärkeren Tatendrang.

Abhängige Variablen und Auswertung

Zum impliziten Belohnungslernen wurde die Eisverkäufer-Aufgabe (EVA, vgl. Kap. 5.2), eine implizite, probabilistische Lernaufgabe (Knowlton et al., 1994; Shohamy et al., 2004), eingesetzt. Als abhängige Variablen interessierte die Anzahl der optimalen Antworten in beiden Bedingungen. Die Gruppen wurden hinsichtlich der relativen Häufigkeiten optimaler Antworten verglichen. Außerdem wird der Lernverlauf in der belohnten Feedbackbedingung in der ersten und zweiten Hälfte

des Experiments analysiert. Des Weiteren werden explorative Analysen bezüglich der Vorhersagefehler und Lernstrategien durchgeführt.

Hinsichtlich des expliziten Belohnungslernens oder belohnungsbasierten Entscheidungsverhaltens wurde die *Go/No go*-Kartenspiel-Aufgabe (KST) von Newman et al. (1985) mit zwei verschiedenen Durchführungsvarianten (PALR und RRI) eingesetzt (vgl. Kap. 5.3). Als abhängige Variablen resultierten korrekte Reaktionen, Handlungsfehler (falsch-positive Reaktionen) und Unterlassungsfehler (falsch-negative Reaktionen). Explorativ wurden außerdem korrekte Reaktionen und Antworttendenzen ausgewertet.

Fallzahlabeschätzung

Entsprechend dem Vorgehen in Studie 1 und nach Buchner et al. (1997) betrug bei einem 3×2 Gruppensign (drei Gruppen mal zwei experimentelle Zwischen-Subjekt-Faktoren in der EVA) einer kleinen bis mittleren Effektgröße $f = 0.2$, einem β -Fehler von $= .20$ und einem Signifikanzniveau von $\alpha = .05$ der optimale Stichprobenumfang 126 und damit 42 Versuchspersonen pro Gruppe. Davon wurden je die Hälfte der Pbn zufällig einer der beiden experimentellen Bedingungen zugeordnet, woraus eine Zahl von 21 Personen pro Zelle resultierte.

8.3 Hypothesen

Aus der theoretischen Herleitung der Fragestellung und der Operationalisierung der theoretischen Konstrukte resultierten die folgenden inhaltlichen Hypothesen, die in der Tabelle 8.3 in statistisch überprüfbare Hypothesen übertragen wurden.

1. *Implizites Belohnungslernen*. Die dysphorische Gruppe weist ein Defizit im belohnungsabhängigen Lernen auf. Dementsprechend sind die relativen Häufigkeiten korrekter Antworten in der dysphorischen Gruppe im Lernverlauf der Feedbackbedingung niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem wird ein Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Gruppenzugehörigkeit und Bedingung angenommen: Es wird erwartet, dass die neutrale Gruppe vom Feedback gegenüber bloßer Beobachtung profitiert, während sich dieser

Tabelle 8.3: Funktionsbereiche, Testverfahren, resultierende Variablen und statistische Hypothesen

Funktion	Verfahren	Variablen	Hypothese
Belohnungs- lernen	EVA	rel H FB	$H_{1,1} : \mu_1 < \mu_3$
Entscheidungs- verhalten	Go/No go	Anzahl UF PALR	$H_{1,2} : \mu_1 > \mu_3$
		Anzahl UF RRI	$H_{1,3} : \mu_1 > \mu_3$
		Anzahl UF vs. HF PALR	$H_{1,4} : \mu_{1,UF-PALR} > \mu_{1,HF-PALR}$

Anmerkung. *BB* Beobachtungsbedingung; *EVA* Eisverkäuferaufgabe; *F* Fehler; *FdB* Feedbackbedingung; *HF* Handlungsfehler; μ_1 Mittelwert der dysphorischen Gruppe; μ_2 Mittelwert der euphorischen Gruppe; μ_3 Mittelwert der neutralen Gruppe; *PALR* Passive avoidance with loss of reward-Bedingung; *rel H* relative Häufigkeit; *RRI* Reward for response inhibition-Bedingung; *UF* Unterlassungsfehler.

Leistungsvorteil durch Feedback bei der dysphorischen Gruppe nicht zeigen sollte. Explorativ interessiert der Vergleich zur euphorischen Gruppe.

2. *Explizites Belohnungslernen - Entscheidungsverhalten.* Die dysphorische Gruppe zeigt in der PALR- und der RRI-Bedingung mehr Unterlassungsfehler als die neutrale Gruppe. Die Zahl der Unterlassungsfehler ist in beiden Bedingungen zudem größer als die Anzahl der Handlungsfehler. Explorativ interessieren die Leistungen der euphorischen Gruppe sowie der Vergleich zwischen dysphorischer und euphorischer Gruppe.

8.4 Ergebnisse

8.4.1 Implizites Belohnungslernen

Deskriptive Ergebnisse

In Tabelle 8.4 sind die Mittelwerte, Standardfehler und Standardabweichungen der relativen Häufigkeiten der optimalen Reaktionen in den beiden Testbedingungen Feedback und Beobachtung getrennt für die drei Gruppen dargestellt. Außerdem

Tabelle 8.4: Deskriptive Daten zu den beiden Funktionsbereichen der drei Gruppen

(N=126)	dysphorisch (n=42)			euphorisch (n=42)			neutral (n=42)		
	M	SE	(SD)	M	SE	(SD)	M	SE	(SD)
<i>Belohnungslernen (EVA)</i>									
rel H FB 1.H	0.63	0.03	(0.11)	0.64	0.02	(0.08)	0.64	0.03	(0.12)
rel H FB 2.H	0.69	0.03	(0.12)	0.70	0.02	(0.09)	0.70	0.02	(0.10)
rel H BB	0.70	0.03	(0.15)	0.69	0.04	(0.19)	0.71	0.04	(0.17)
<i>Entscheidungsverhalten (Go/No go)</i>									
K PALR	65.81	1.50	(9.73)	64.50	1.56	(10.11)	66.48	1.38	(8.96)
UF PALR	9.02	1.28	(8.32)	9.64	1.38	(8.95)	6.79	0.96	(6.19)
HF PALR	5.17	0.77	(5.01)	5.86	0.67	(4.36)	6.74	1.02	(6.60)
K RRI	64.50	1.90	(12.30)	67.07	1.77	(11.45)	63.98	1.79	(11.63)
UF RRI	8.88	1.13	(7.31)	6.79	1.02	(6.62)	7.90	1.28	(8.29)
HF RRI	6.86	1.04	(6.72)	6.45	1.00	(6.50)	8.12	1.15	(7.47)

Anmerkung. BB Beobachtungsbedingung; EVA Eisverkäufer-Aufgabe; FB Feedbackbedingung; H Testhälfte; HF Handlungsfehler; K korrekte Reaktionen; M Mittelwert; PALR Passive avoidance with loss of reward; rel H relative Häufigkeit; RRI Reward for response inhibition; SD Standardabweichung; UF Unterlassungsfehler.

sind die mittleren Häufigkeiten für die erste und zweite Testhälfte der Feedbackbedingung getrennt für die drei Gruppen dargestellt. Alle drei Gruppen wiesen einen Lernzuwachs von der ersten zur zweiten Hälfte auf. Die euphorische und die neutrale Gruppe lernten in der Beobachtungsbedingung etwa gleich gut wie in der Feedbackbedingung, während die dysphorische Gruppe in der Beobachtungsbedingung etwas besser lernte als in der Feedbackbedingung. Die relativen Häufigkeiten liegen jedoch in allen drei Gruppen relativ nah beieinander.

Inferenzstatistiken

Die Hypothesen zum Lernverlauf in der EVA wurden über *a priori*-Kontraste in einer Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Zwischen-Subjekt-Faktoren Gruppe und Art der Stimmungsinduktion geprüft. Die Kovariate BDI ($F(1, 59) = 1.38; p >$

.25) hatte in der Analyse keinen Einfluss. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt Lernen ($F(2, 57) = 11.97; p < .002; \eta^2 = .16; 1 - \beta = .90$). Der Haupteffekt Gruppe ist nicht von Bedeutung ($F(2, 57) = 0.15; p > .86; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .07$). Der Zwischen-Subjekt-Faktor Art der Stimmungsinduktion ist signifikant ($F(1, 57) = 161.31; p < .001; \eta^2 = .74; 1 - \beta = 1.00$), ebenso die Interaktion zwischen Lernen und der Art der Stimmungsinduktion ($F(1, 57) = 4.34; p < .04; \eta^2 = .07; 1 - \beta = .54$). Es fand sich keine Interaktion zwischen dem Lernverlauf und der Gruppe ($F(2, 57) = 0.21; p = .81; 1 - \beta = .01; 1 - \beta = .08$). Die Mittelwerte der drei Gruppen waren fast gleich groß, weshalb sich eine weitergehende Kontrasttestung erübrigte. Da der Faktor Art der Stimmungsinduktion einen so großen Effekt aufwies, wurde die Analyse für die beiden Induktionsexperimente getrennt wiederholt. Es zeigte sich nur für die zweite Induktionsform über Filme ein Lerneffekt ($F(1, 30) = 12.54; p < .001; \eta^2 = .30; 1 - \beta = .93$), während dieser Effekt bei der Induktion über Musik und biografische Ereignisse nicht zu finden war ($F(1, 27) = 2.24; p < .15; \eta^2 = .08; 1 - \beta = .30$). Weitere Abweichungen waren nicht erkennbar.

Die Hypothesen zum Vergleich der Bedingungen in der EVA wurden über *a priori*-Kontraste in einer bivariaten Varianzanalyse mit den Zwischen-Subjekt-Faktoren Bedingung EVA, Art der Stimmungsinduktion und Gruppe geprüft. Die Kovariate BDI ($F(1, 118) = 0.24; p > .62$) hatte in der Analyse keinen Einfluss. In der Abbildung 8.1 sind die mittleren relativen Häufigkeiten der optimalen Reaktionen in den beiden Bedingungen (Feedback und Beobachtung) getrennt für die drei Gruppen dargestellt. Die Analyse ergab keine bedeutsamen Effekte für die Faktoren Bedingung ($F(1, 113) = 0.75; p > .39; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .14$), Gruppe ($F(2, 113) = 0.59; p > .55; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .15$) und Art der Stimmungsinduktion ($F(1, 113) = 0.75; p > .39; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .14$). Es fanden sich auch keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen den einzelnen Faktoren. Die Mittelwerte der drei Gruppen waren fast gleich groß, weshalb sich eine weitergehende Kontrasttestung erübrigte. Da der Faktor Art der Stimmungsinduktion einen so großen Effekt aufwies, wurde die Analyse für die beiden Induktionsexperimente getrennt wiederholt. Dies erbrachte keine Veränderung der Ergebnisse.

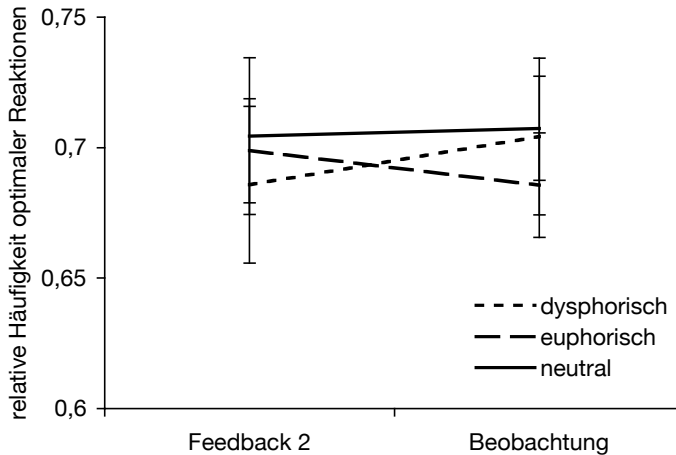


Abbildung 8.1: Mittlere relative Häufigkeiten und Standardfehler der optimalen Reaktionen oberhalb der Lerngrenze von .60 (Shohamy et al., 2004) in der zweiten Hälfte der Feedbackbedingung und der Beobachtungsbedingung getrennt für die drei Gruppen.

Explorative Analysen zur EVA

Explorativ sollte der Einfluss der Schwierigkeit der einzelnen Stimuluskonfigurationen (vgl. Kap. 5.2) auf den Lernerfolg sowie der Zusammenhang mit den Gruppen überprüft werden. Dabei wurde auch der Zwischen-Subjekt-Faktor Art der Stimmungsinduktion berücksichtigt. Da die Kovariate BDI ($F(1, 56) = 11.17; p < .001; \eta^2 = .19; 1 - \beta = .95$) in dieser Analyse einen bedeutsamen Einfluss hatte, wurde eine multivariate Kovarianzanalyse mit Messwiederholung mit den Zwischen-Subjekt-Faktoren Gruppe und Art der Stimmungsinduktion gerechnet. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt Schwierigkeit ($F(5, 52) = 25.81; p < .001; \eta^2 = .71; 1 - \beta = 1.00$). Der Faktor Lernverlauf ist ebenfalls signifikant ($F(1, 56) = 4.85; p < .03; \eta^2 = .08; 1 - \beta = .58$). Der Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe war nicht bedeutsam ($F(2, 56) = 0.15; p > .87; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .07$). Es fand sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Schwierigkeit und Gruppe ($F(5, 56) = 2.37; p < .05; \eta^2 = .18; 1 - \beta = .71$) und Schwierigkeit und Lernverlauf ($F(5, 55) =$

4.12; $p < .003$; $\eta^2 = .28$; $1 - \beta = .94$). Der Interaktionseffekt zwischen Lernen und Gruppe ($F(2, 59) = 0.19$; $p > .83$; $\eta^2 = .01$; $1 - \beta = .12$) war nicht bedeutsam. Es zeigten sich keine Interaktionseffekte mit dem Faktor Lernen. Der Zwischen-Subjekt-Faktor Art der Stimmungsinduktion war nicht signifikant ($F(1, 56) = 1.75$; $p > .19$; $\eta^2 = .03$; $1 - \beta = .26$) und auch nicht die Interaktion zwischen Gruppe und Stimmungsinduktion ($F(2, 56) = 0.04$; $p > .96$; $\eta^2 = .00$; $1 - \beta = .06$). Die Interaktion zwischen Schwierigkeit und Art der Stimmungsinduktion ist signifikant ($F(5, 52) = 10.44$; $p < .001$; $\eta^2 = .50$; $1 - \beta = 1.00$).

Der zusätzliche Vergleich der Schwierigkeiten zwischen den Bedingungen und den Gruppen erfolgte analog. Die Kovariate BDI hatte wiederum einen bedeutsamen Einfluss in diesem Modell ($F(1, 118) = 3.88$; $p < .05$; $\eta^2 = .03$; $1 - \beta = .50$). Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt Schwierigkeit ($F(5, 109) = 69.51$; $p < .001$; $\eta^2 = .76$; $1 - \beta = 1.00$). Es fand sich kein Interaktionseffekt zwischen Schwierigkeit und Gruppe ($F(5, 110) = 1.27$; $p > .28$; $\eta^2 = .05$; $1 - \beta = .43$). Dagegen zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Schwierigkeit und Bedingung ($F(5, 109) = 3.86$; $p < .003$; $\eta^2 = .15$; $1 - \beta = .93$). Der Faktor Stimmungsinduktion ist nicht bedeutsam ($F(5, 113) = 0.43$; $p > .51$; $\eta^2 = .00$; $1 - \beta = .10$). Die Zwischen-Subjekt-Faktoren Gruppe ($F(2, 113) = 0.18$; $p > .84$; $\eta^2 = .00$; $1 - \beta = .08$) und Bedingung ($F(1, 113) = 1.89$; $p > .17$; $\eta^2 = .02$; $1 - \beta = .28$) waren ebenfalls nicht bedeutsam.

Explorativ sind nach der obigen Vorgehensweise ebenfalls die Vorhersagefehler für jede Stimuluskonfiguration berechnet worden. Die Kovariate BDI ($F(1, 119) = 0.56$; $p > .46$) hatte keinen Einfluss in der Analyse. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt Schwierigkeit ($F(5, 110) = 26.29$; $p < .001$; $\eta^2 = .92$; $1 - \beta = 1.00$). Der Zwischen-Subjekt-Faktor Bedingung ist tendenziell bedeutsam ($F(1, 114) = 3.43$; $p < .07$; $\eta^2 = .03$; $1 - \beta = .45$). Der Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe war nicht bedeutsam ($F(2, 114) = 0.18$; $p > .84$; $\eta^2 = .00$; $1 - \beta = .08$). Es fanden sich signifikante beziehungsweise tendenzielle Interaktionseffekte zwischen Bedingung und Gruppe ($F(2, 114) = 2.48$; $p < .09$; $\eta^2 < .04$; $1 - \beta = .49$), Gruppe und Art der Stimmungsinduktion ($F(2, 114) = 2.46$; $p = .09$; $\eta^2 = .04$; $1 - \beta = .49$) sowie zwischen Bedingung und Art der Stimmungsinduktion ($F(1, 114) = 4.30$; $p < .04$; $\eta^2 = .04$; $1 - \beta = .54$). Es waren keine Interaktionseffekte zwischen Schwierigkeit und Art der Stimmungsinduktion ($F(1, 110) = 0.56$; $p > .73$; $\eta^2 = .03$; $1 - \beta = .20$), Schwierigkeit und Bedingung ($F(5, 110) = 1.07$; $p > .38$; $\eta^2 = .04$; $1 - \beta = .37$) und Schwierigkeit und

Gruppe ($F(5, 111) = 0.78; p > .56; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .27$) zu beobachten. Die einzelnen Kontrasttestungen ergaben keinerlei weitere Unterschiede.

Schließlich wurde noch die Häufigkeit der Verwendung der Singleton-Strategie in den Gruppen über einen χ^2 -Test verglichen. Diese suboptimale Strategie wurde in allen drei Gruppen von etwa der Hälfte der Pbn verwendet ($\chi^2(2) = .80; p = .67$). Auch getrennt für die beiden Bedingungen Feedback ($\chi^2(2) = .13; p = .94$) und Beobachtung ($\chi^2(2) = 0.83; p = .66$) ergab sich kein anderes Ergebnis. Bei der Überprüfung der Strategieverwendung getrennt für die Stimmungsinduktionsformen zeigte sich folgendes: Die Probanden mit der Induktion über Musik und biografische Ereignisse verwendeten fast alle und in beiden Bedingungen die ungünstige Strategie; von den Probanden mit der Filminduktionsmethode tat dies fast keiner. Dieser Befund erklärt, warum der Lerneffekt bei der erstgenannten Methode nicht zu finden war.

8.4.2 Explizites belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten

Deskriptive Ergebnisse

In Tabelle 8.4 sind die Mittelwerte (Standardfehler und Standardabweichungen) der korrekten Reaktionen, Unterlassungs- und Handlungsfehler in den beiden Testbedingungen (PALR und RRI) getrennt für die drei Gruppen dargestellt. Die dysphorische Gruppe wies in beiden Bedingungen mehr Unterlassungsfehler als Handlungsfehler auf und gab insgesamt am wenigsten korrekte Antworten. Auch die euphorische Gruppe wies in der PALR-Bedingung mehr Unterlassungsfehler auf, während die neutrale Gruppe in beiden Bedingungen jeweils fast eine Gleichverteilung der beiden Fehlerarten zeigte.

Inferenzstatistiken

Die Hypothesen zu den Fehlerarten in der *Go/No go*-Aufgabe wurden über *a priori*-Kontraste in einer bivariaten Varianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor Bedingung und dem Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe geprüft. Die Kovariate BDI ($F(1, 120) = 0.21; p > .65$) hatte in der Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die abhängigen Variablen oder die Ergebnisse. In der Abbildung 8.2 sind die mittleren Fehlerraten und deren Standardfehler in den beiden Bedingungen getrennt für

die drei Gruppen dargestellt. Die Analyse ergab einen bedeutsamen Haupteffekt Bedingung ($F(1, 120) = 5.20; p < .02; \eta^2 = .04; 1 - \beta = .62$). Der Haupteffekt Fehlerart ist nicht signifikant ($F(1, 120) = 0.35; p > .56; \eta^2 = .00; 1 - \beta = .09$). Der Haupteffekt Gruppe ist ebenfalls nicht signifikant ($F(2, 120) = 0.08; p > .92; \eta^2 = .00; 1 - \beta = .06$). Es fand sich keine Interaktion zwischen Bedingung und Gruppe ($F(2, 120) = 1.66; p > .20; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .35$) und Fehlerart und Gruppe ($F(2, 120) = 1.96; p > .15; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .40$). Der Faktor Stimmungsinduktion ist statistisch signifikant ($F(1, 120) = 21.15; p < .001; \eta^2 = .15; 1 - \beta = .99$), ebenso fanden sich signifikante Interaktionseffekte zwischen Fehler ($F(1, 120) = 7.18; p < .01; \eta^2 = .06; 1 - \beta = .76$) und Bedingung ($F(1, 120) = 3.98; p < .05; \eta^2 = .03; 1 - \beta = .51$) mit der Stimmungsinduktion, jedoch nicht mit dem Faktor Gruppe ($F(1, 120) = 0.98; p < .55; \eta^2 = .01; 1 - \beta = .15$). Da der Faktor Art der Stimmungsinduktion einen so großen Effekt aufwies, wurde die Analyse für die beiden Induktionsexperimente getrennt wiederholt. Dies erbrachte keine Veränderung der Ergebnisse.

Die Kontrasttestungen ergaben innerhalb der dysphorischen Gruppe signifikant mehr Unterlassungsfehler als Handlungsfehler in beiden Bedingungen (PALR $t(41) = 2.58; p < .007; d = .65, [0.21 - 1.09]$; RRI $t(41) = 1.94; p < .03; d = .29, [-0.14 - 0.72]$; bei einseitiger Testung). Explorativ zeigte sich dieser Effekt in der euphorischen Gruppe nur für die PALR-Bedingung ($t(41) = 2.51; p < .02; d = .54, [0.10 - 0.97]$) nicht jedoch für die RRI-Bedingung ($t(41) = 0.02; p > .98, d = .05$). Die dysphorische Gruppe wies in der PALR-Bedingung tendenziell mehr Unterlassungsfehler auf als die neutrale Gruppe ($t(41) = 1.40; p < .08; d = .30, [-0.12 - 0.73]$; bei einseitiger Testung). Dies galt nicht für die RRI-Bedingung ($t(41) = 1.94; p < .30, d = .13$). Die euphorische Gruppe wies (explorativ) ebenso nur in der PALR-Bedingung tendenziell mehr Unterlassungsfehler auf als die neutrale Gruppe ($t(41) = 1.70; p < .09; d = .37, [-0.06 - 0.80]$). Hinsichtlich der Handlungsfehler zeigten sich keine Unterschiede. Es zeigten sich auch zwischen der dysphorischen und der euphorischen Gruppe keine signifikanten Unterschiede.

Explorative Analysen zur KST

Explorativ wurden die Gruppen in ihrem Lernerfolg (Anzahl der korrekten Reaktionen) in den beiden Bedingungen über eine Varianzanalyse mit Messwiederholung verglichen. Die Analyse ergab keinen signifikanten Haupteffekt Bedingung

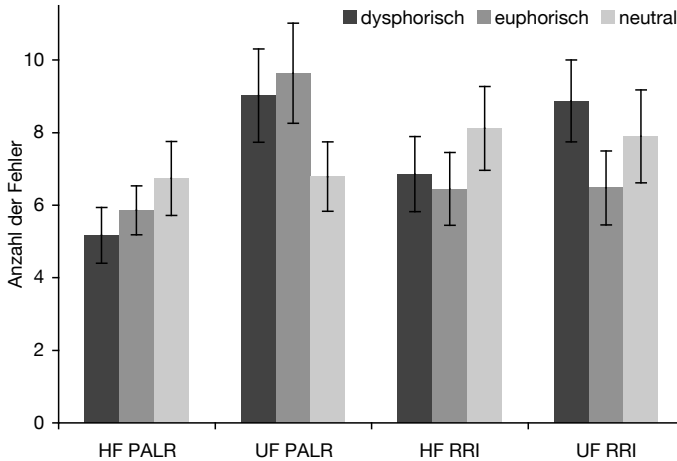


Abbildung 8.2: Mittlere Fehlerraten und deren Standardfehler in den beiden Bedingungen der Go/No go-Aufgabe getrennt für die drei Gruppen. *Anmerkung.* *HF* Handlungsfehler; *PALR* Bedingung Passive avoidance with loss of reward; *RRI* Bedingung Reward for response inhibition; *UF* Unterlassungsfehler.

($F(1, 123) = 0.20$; $p > .65$; $\eta^2 = .00$; $1 - \beta = .07$), Zwischen-Subjekt-Faktor Gruppe ($F(2, 123) = 0.08$; $p > .92$; $\eta^2 = .00$; $1 - \beta = .06$) und auch keinen signifikanten Interaktionseffekt Bedingung \times Gruppe ($F(2, 123) = 2.02$; $p > .13$; $\eta^2 = .03$; $1 - \beta = .41$). Die Einzelvergleiche ergaben ebenso keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Des Weiteren wurden die Gruppen hinsichtlich ihrer Diskriminationsleistung (d' , vgl. Kap. 5.3) und Antworttendenzen (C , vgl. Kap. 5.3) in den beiden Bedingungen verglichen. Die Werte sind in der Abbildung 8.3 grafisch dargestellt. Die Diskriminationsleistung war im Mittel in der neutralen Gruppe am höchsten. Alle drei Gruppen wiesen jedoch im Mittel in beiden Bedingungen eher liberale Antworttendenzen auf ($C < 0$).

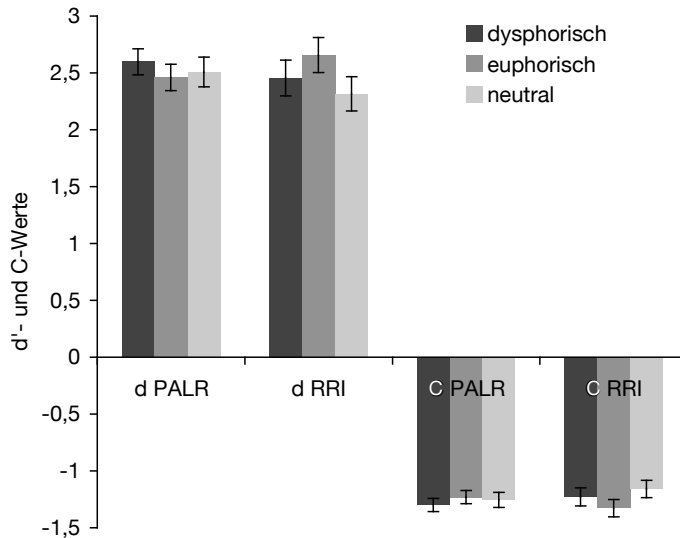


Abbildung 8.3: Mittlere d' - und C-Werte für die Diskriminationsleistung und Antworttendenzen in den beiden Bedingungen getrennt für die drei Gruppen.

8.4.3 Explorative Analysen

Explorativ wurden die abhängigen Variablen auf ihren Zusammenhang mit den wichtigsten klinischen Variablen (Ausmaß an Nikotinabhängigkeit, Menge des monatlichen Alkoholkonsums, Ausmaß an Depressivität BDI, Aufmerksamkeit, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis) geprüft. Die Anzahl der Unterlassungsfehler in der RRI-Bedingung der KST korrelierte negativ mit dem Kurzzeit- ($r = -.21; p < .02$) und dem Arbeitsgedächtnis ($r = -.18; p < .04$). Die relativen Häufigkeiten optimaler Antworten in den beiden Hälften der Feedbackbedingung der EVA korrelierten jeweils negativ mit den Fehlern in der PALR-Bedingung der KST (Feedback 1 mit HF $r = -.26; p = .04$ und UF PALR $r = .41; p < .001$; Feedback 2 mit HF $r = -.29; p < .02$ und UF PALR $r = .38; p < .002$). Die beiden Variablen Feedback erste und zweite Hälfte korrelierten hoch untereinander ($r = .78; p < .001$).

8.5 Diskussion

Mit der Durchführung der Studie 3 wurden mehrere Ziele verfolgt. Aufgrund der bei Depressionen berichteten Veränderungen belohnungsabhängiger Strukturen und Funktionen waren Beeinträchtigungen im impliziten und expliziten Belohnungslernen angenommen worden. Als ein valides Forschungsmodell für Depressionen gilt die laborexperimentelle Induktion einer depressiven beziehungsweise dysphorischen Stimmung (Clark, 1983; Mayberg & MacGinnis, 2000). Einschränkungen in der Verarbeitung belohnungsanzeigender oder belohnungstragender Informationen sind auch bei dysphorisch gestimmten Probanden bereits berichtet worden. Deshalb wurden auch in dieser Studie Defizite im impliziten und expliziten Belohnungslernen bei diesen Pbn vermutet. Zur Überprüfung dieser Annahmen wurde eine experimentelle Untersuchung *via* Stimmungsinduktion an dysphorisch, euphorisch und neutral gestimmten Personen durchgeführt. Die Ergebnisse werden nachfolgend zunächst zusammengefasst und im Anschluss kritisch diskutiert.

8.5.1 Integration und Einordnung der Befunde

Implizites Belohnungslernen

Die Hypothesen zur Unterschiedlichkeit der Gruppen im impliziten Belohnungslernen konnten nicht bestätigt werden. Die drei Gruppen wiesen im Mittel etwa gleich hohe relative Häufigkeiten in den beiden Bedingungen auf. Alle drei Gruppen wiesen in der Feedbackbedingung einen Lernzuwachs auf, aber in keiner der drei Gruppen war ein Leistungsvorteil durch das Feedback erkennbar. Die Probanden lernten also implizit über Feedback, explizit durch Beobachtung und unabhängig von der Stimmungsinduktion gleich gut.

Dieses Ergebnis widerspricht zunächst den Befunden bei depressiven Patienten, die in der Regel einen beeinträchtigten Umgang mit positiven Verstärkern und Emotionen aufweisen (Elliott et al., 1998; Henriques & Davidson, 2000; Must et al., 2006; Must et al., 2007), welcher sich über die mit der Depression einhergehenden Dysfunktionen des dopaminergen Belohnungssystems erklären lassen könnte (Nestler & Carlezon, 2006). Befunde einer Hyposensitivität für Belohnung und Hypersensitivität für Bestrafung ließen sich zudem auch bereits bei dysphorisch gestimmten Pbn nachweisen (Henriques et al., 1994). Es fanden sich allerdings

auch gegenteilige Befunde (bezüglich Depression Joel et al., 2005; Shah et al., 1999; bezüglich dysphorischer Stimmung L. Clark et al., 2001a). Inkonsistenzen in den genannten Befunden lassen sich über die Verwendung unterschiedlicher Paradigmen oder methodisch angreifbarer Verfahren (z. B. der IGT, Dunn, 2006) erklären. Des Weiteren ist zu bedenken, dass sich mit diesen verwendeten Verfahren implizites Lernen nicht erfassen lässt, sondern vielmehr explizite Prozesse eine Rolle spielen. Studien, die konkret das implizite Belohnungslernen untersuchten, existieren bis dato nicht; und es ist bisher auch keine Unterscheidung zwischen impliziten und expliziten belohnungsbezogenen Verfahren im Zusammenhang mit Depression oder dysphorischer Stimmung vorgenommen worden. Dies war ein Ziel der vorliegenden Arbeit. So ist zur Erfassung des BG-betonten (Frank & Claus, 2006) Belohnungslernens eine implizite Lernaufgabe verwendet worden, deren Messintention den Vpn in der Regel auch nach Abschluss der Aufgabe nicht ersichtlich ist. Diese Leistung ist mit einer Parallelversion mit expliziter Lernanweisung verglichen worden. In beiden Bedingungen unterschieden sich die drei Gruppen nicht.

Explorativ wurden in dem Experiment die Lernleistungen in Abhängigkeit von der Schwierigkeit oder dem Vorhersagegehalt der Stimuli, dem Vorhersagefehler (Genauigkeit der mittleren Vorhersage der jeweiligen Person), sowie die Häufigkeit der Wahl einer suboptimalen Strategie in den Gruppen ausgewertet. Hinsichtlich der Itemschwierigkeit zeigte sich, dass der Vorhersagegehalt der Stimuluskonfigurationen einen bedeutsamen Einfluss auf die Leistung in den Bedingungen hatte. Die Lernleistung war hinsichtlich der sechs verschiedenen Schwierigkeitsstufen in den beiden Bedingungen unterschiedlich ausgeprägt. Die relativen Häufigkeiten optimaler Antworten liegen bei den drei Gruppen in beiden Bedingungen jeweils relativ nah beieinander. Hinsichtlich der Schwierigkeiten 4–6 lagen die Gruppen und Bedingungen noch näher beieinander und es fand praktisch kein Lernen statt ($P < .60$). Auch hinsichtlich des explorativ ausgewerteten Vorhersagefehlers zeigte sich eine Abweichung in Abhängigkeit von der Schwierigkeit und der Bedingung. Hier fand sich ein tendenzieller Interaktionseffekt zwischen Schwierigkeit und Gruppe, der deskriptiv über die unterschiedlich hohen Vorhersagefehler der euphorischen Pbn in den Bedingungen 1–3 zu erklären ist. Da sich aber auch hier keine Gruppenunterschiede zeigten, kann keine genauere Differenzierung vorgenommen werden. Ein Vorteil im strategischen Vorgehen für eine der drei Gruppen ließ sich nicht ausmachen.

Explizites belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten

Die Hypothesen bezüglich der Fehler in der *Go/No go*-KST konnten zum Teil bestätigt werden. Die dysphorische und die euphorische Gruppe unterschieden sich in der Anzahl der Unterlassungsfehler in der PALR-Bedingung tendenziell von der neutralen Gruppe. Die dysphorische und die euphorische Gruppe wiesen in der PALR-Bedingung mehr Unterlassungsfehler als Handlungsfehler auf. Die euphorische Gruppe zeigte in der PALR-Bedingung mehr Unterlassungsfehler als in der RRI-Bedingung. Die dysphorischen Probanden wiesen dagegen auch in der RRI-Bedingung tendenziell mehr Unterlassungsfehler als Handlungsfehler auf. Hinsichtlich der Handlungsfehler ergaben sich keinerlei Unterschiede. Zwischen der dysphorischen und der euphorischen Gruppen zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede. Zudem unterschieden sich die Gruppen nicht in der Anzahl richtiger Antworten und somit wiesen dysphorische und euphorische Pbn insgesamt keine übergreifende Beeinträchtigung des Entscheidungsverhaltens gegenüber neutral gestimmten Personen auf.

Die Systematik der Fehler unterschied sich jedoch. Dysphorische und euphorische Pbn unterdrückten in der Bedingung mit drohender Bestrafung mehr Reaktionen als neutral gestimmte Vpn. Sie zeigten gegenüber der neutralen Gruppe nach Newman und Kollegen (1986) eine passive Verhaltensvermeidung wenn eine Bestrafung drohte. Dies ließe sich als eine Hypersensitivität für Bestrafung interpretieren. In der Bedingung ohne Bestrafung wies die dysphorische Gruppe ebenfalls mehr Unterlassungsfehler als Handlungsfehler auf. Dysphorisch gestimmte Pbn zeigten also eine insgesamt erhöhte Verhaltenshemmung, was als eine Hyposensitivität für Belohnung verstanden werden kann. Euphorisch gestimmte Pbn wiesen diese erhöhte Verhaltenshemmung dagegen nur auf, wenn eine Bestrafung drohte. Sie machten in der Belohnungsbedingung ohne Bestrafung besonders wenig Fehler, reagierten also vorteilhaft.

Das Ergebnis bezüglich der dysphorisch gestimmten Pbn steht im Einklang mit der Annahme, dass positive und negative Stimmungszustände exekutive Funktionen, wie das Entscheidungsverhalten, beeinflussen können (L. Phillips et al., 2002). Die Ergebnismuster passen allerdings nur teilweise zu den früheren Befunden. So konnte von Yuen und Lee (2003) gezeigt werden, dass positive Stimmung ein risikanteres Entscheidungsverhalten befördert, während negative Stimmung eher mit

einem konservativen Reaktionsstil im Zusammenhang mit Bestrafung und einem liberalen Reaktionsstil im Zusammenhang mit Belohnung einhergeht (Henriques et al., 1994). Auch einige Befunde zur IGT deuten darauf hin, dass depressive Probanden möglicherweise die bestrafungsreichen Stapel schneller zu vermeiden lernen als nicht-depressive Pbn (Smoski et al., 2008). Obwohl das zunächst widersprüchlich klingt passen die Ergebnisse von Henriques et al. (1994) zu den Befunden der dysphorischen Gruppe. Die Autoren gingen in ihrer Studie nach einem ähnlichen Prinzip vor, ihr Paradigma wies jedoch einige entscheidende Unterschiede zu dem der vorliegenden Untersuchung auf. So wurde hier ein einfaches *Go/No go*-Paradigma mit acht verschiedenen, non-verbalen Stimuluskarten mit zwei sehr ähnlichen Bedingungen gewählt. In beiden Bedingungen gab es Belohnungen für korrekte Reaktionen, in einer jedoch eine Bestrafung für falsch-positive Reaktionen. In der Vergleichsbedingung wurden diese nicht bestraft, sondern es gab eine zusätzliche Belohnung bei korrekt unterdrückten Reaktionen. Bei Henriques und Kollegen sind dagegen Belohnung und Bestrafung sowie eine neutrale Bedingung getrennt voneinander verwendet worden und es hatten jeweils nur richtig-positive oder falsch-positive Reaktionen eine Konsequenz. Somit könnten die Reaktionsstile schon dadurch in eine Richtung gedrängt werden, denn in der Bestrafungsbedingung entgeht dem Pbn auch kein Gewinn, wenn er nicht reagiert. Zudem war von den Pbn eine Entscheidungsaufgabe bezüglich der Bekanntheit des jeweiligen Stimulus auszuführen. Da depressive Pbn (Veiel, 1997) und dysphorisch gestimmte Personen (L. Phillips et al., 2002) mitunter auch verbale Einschränkungen aufweisen, könnte dies die eigentlich interessierende Aufgabe beeinträchtigt haben, weshalb das Paradigma der vorliegenden Studie entsprechende Vorteile bietet. So konnte durch die Unterscheidung zweier Bedingungen mit Belohnung und zusätzlich jeweils mit vs. ohne Bestrafung diesen Befunden eine weitere Facette hinzugefügt werden, nämlich die erhöhte Verhaltenshemmung, wenn neben positiven auch negative Konsequenzen möglich sind.

Auch der Bericht eines riskanteren Entscheidungsverhaltens bei euphorisch gestimmten Pbn (Yuen & Lee, 2003) steht nicht in Übereinstimmung zu den vorliegenden Ergebnissen. Allerdings sind die Befunde diesbezüglich widersprüchlich (L. Clark et al., 2001a), weshalb die hier gefundene, konservativere Reaktionstendenz im Zusammenhang mit Bestrafung kaum generalisierbar ist.

Kontrollvariablen

Mit Ausnahme des Ausmaßes an Depressivität im BDI waren die Gruppen hinsichtlich der Kontrollvariablen vergleichbar, im BDI waren jedoch keine klinisch relevanten Werte zu eruieren. Die Analysen wurden jeweils auf eine mögliche Bedeutsamkeit der relevanten Variablen als Kovariate geprüft, was bis auf zwei explorative Analysen nicht der Fall war. Somit kann man davon ausgehen, dass bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen nicht durch neuropsychologische Minderleistungen und/oder schlechtere Befindlichkeit verursacht oder moderiert wurden. Insgesamt scheinen die Defizite also auch spezifisch das Belohnungssystem zu betreffen und nicht durch andere klinische Variablen, wie Aufmerksamkeitsdefizite, erklärbar zu sein. Die Gruppen unterschieden sich zudem nicht statistisch signifikant in der Dauer oder Menge ihres Alkoholkonsums oder der Anzahl an Rauchern. Dabei handelt es sich um Variablen, die das Belohnungslernen ebenfalls beeinträchtigen können.

8.5.2 Kritische Würdigung

Es lässt sich festhalten: Die drei Gruppen waren in den Leistungen des impliziten, belohnungsabhängigen Lernens vergleichbar. Im expliziten Belohnungslernen oder belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten zeigte die dysphorische Gruppe eine erhöhte Verhaltenshemmung, die jedoch die effektive Gesamtleistung nicht beeinträchtigte. Die euphorische Gruppe wies ebenfalls eine erhöhte Verhaltenshemmung auf, jedoch nur wenn eine Bestrafung drohte.

Die prä-post-Vergleiche der POMS-Skalen ergaben eine deutliche Veränderung der Stimmung innerhalb der Gruppen. Die dysphorische Gruppe unterschied sich zudem ab der zweiten Messung jeweils von der neutralen Gruppe. Innerhalb der euphorischen Gruppe zeigte sich zwar eine deutliche Stimmungsverbesserung, diese Gruppe unterschied sich jedoch nicht von der neutralen Gruppe. Möglicherweise waren die Skalen der POMS nicht sensitiv genug um eine stark positive Stimmung abzubilden. So ist in den Skalen Niedergeschlagenheit und Müdigkeit jeweils nur eine (»fröhlich«, »munter«), in der Skala Missmut keine positive Zuschreibung enthalten. Lediglich die Skala Tatendrang beinhaltet mehr positiv als negativ gepoolte Items (z. B. »aktiv«, »tatkräftig«). Eine weitere Vermutung ist die, dass die

Skalen der POMS nicht spezifisch genug sind, um einen Unterschied zwischen einer positiven und einer neutralen Stimmung herauszuarbeiten, da Items wie »unglücklich«, »schwermütig«, »schlecht gelaunt« sowohl von positiv als auch von neutral gestimmten Personen eher mit »überhaupt nicht« beurteilt werden. Hier hätte die etwa doppelt so große Itemzahl der PANAS (*Positive and Negative Adjective Scale*) möglicherweise mehr Differenzierung erbracht. Allerdings erkaufte man sich damit den Nachteil, dass sich die Zeit der ohnehin nur kurz anhaltenden induzierten Stimmung (15–20 Minuten) für die Bearbeitung der Zielverfahren verkürzt. Da letztere in der vorliegenden Studie zwischen 15–30 Minuten dauerten, war die POMS der PANAS vorgezogen worden. Alternativ hätte man allerdings in den Manipulationscheck physiologische Maße, wie den Hautleitwert oder die Herzschlagfrequenz, einbeziehen und so die Reliabilität der Erfassung der unabhängigen Variable erhöhen können. Auch mit Hilfe bildgebender Verfahren hätte man Aktivierungsveränderungen in emotionsrelevanten Arealen und deren Rekrutierung bei der Bearbeitung der Zielverfahren abbilden können. Dies war jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht realisierbar.

Bei der Überprüfung des Einflusses der Art der Stimmungsinduktion zeigte sich, dass nach Verabreichung der Induktion über die experimentelle Anordnung mit biografischen Inhalten und Musik in dem Belohnungslernexperiment in der impliziten Feedbackbedingung kein Lerneffekt zu finden war. In den explorativen Analysen zeigte sich, dass die Pbn, die dieser Stimmungsinduktionsform unterzogen wurden, zu einem Großteil die ungünstige Singleton-Strategie verwendeten. Dies wäre eine plausible Erklärung für das Fehlen eines Lernfortschritts von der ersten zur zweiten Hälfte der Feedbackbedingung, der Grund für die häufige Verwendung dieser Strategie ist jedoch unerklärlich. Da dieser Effekt nur in einem Experiment zu finden war, handelt es sich vermutlich nicht um einen reliablen Effekt.

Um einen direkten Effekt der Stimmungsinduktion auf das belohnungsabhängige Funktionen noch besser erfassen zu können, bietet sich ein Innersubjekt-Design, eine Erhebung der Testleistungen vor und nach Stimmungsinduktion, an. So könnte man noch allgemeingültigere Aussagen treffen. Hierzu wäre es notwendig Parallelversionen zu den Testverfahren zu entwickeln, was eine sehr lange Testzeit für die Pbn bedeuten würde. Darüber hinaus sind hinsichtlich der EVA die Generalisierbarkeit und Interpretation insofern schwierig, als es sich um ein Zwischen-Subjekt-Design handelt. Das heißt, nur die Hälfte der Probanden einer Gruppe durchlief

die implizite Lernbedingung mit verbalem und monetärem Feedback, während die andere Hälfte die Beobachtungsbedingung bearbeitete. Dies reduziert zum einen die Probandenzahl und zum anderen die Teststärke der statistischen Analysen. Möglicherweise lassen sich genauere Aussagen zum Belohnungslernen treffen, wenn ein Innersubjekt-Design gewählt wird. Diese Alternative birgt allerdings die Gefahr, dass durch die Ähnlichkeit der Aufgaben die implizite Messintention »durchsichtiger« wird. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie der Vergleich zwischen Probanden bevorzugt. Für eine Nachfolgestudie ließe sich dem durch eine Parallelversion mit völlig neuem Stimulusmaterial begegnen.

Ein weiteres Problem der EVA war die Tatsache, dass Stimuli, die mit einer besonders unsicheren Vorhersagegenauigkeit behaftet waren, von den Probanden quasi nicht gelernt wurden. Shohamy und Kollegen (2004) sprechen von Nichtlernern bei einer Häufigkeit optimaler Antworten von $P < .60$. Sie schlossen deshalb Probanden aus, die insgesamt in weniger als 60% der Fälle optimale Antworten gaben. Dies war zwar kaum der Fall, jedoch zeigte sich ein entsprechendes Ergebnis hinsichtlich der Itemschwierigkeiten 4–6. Man könnte also davon ausgehen, dass diese Items nicht gelernt wurden. Deshalb wäre es für die Folgestudie zu überlegen, auf einige der schwierigen Stimuluskonfigurationen zu verzichten, auch um das Experiment etwas kürzer halten zu können. Zudem sind aufgrund der Wahrscheinlichkeitsverteilung die Stimuluskonfigurationen unterschiedlich häufig dargeboten worden, was die Vergleichbarkeit der Itemschwierigkeiten deutlich einschränkt und eine weitere Auswertung mehrerer, kleinerer Lernblöcke nicht zulässt. Das heißt, eine nachfolgende Studie sollte dies ebenfalls berücksichtigen.

Fehlende oder vorhandene Unterschiede lassen sich nicht über Ausreißer erklären und die Variablen waren überwiegend normalverteilt. In der Stichprobe waren nur etwa ein Achtel an Gelegenheitsrauchern und keine abhängigen Raucher oder Alkoholmissbräucher vorhanden. Auch Gelegenheitsraucher waren gleichmäßig über die Gruppen verteilt. Problematisch ist die Zusammensetzung der Stichproben dahingehend, insofern sie zu einem Großteil aus studentischen Teilnehmern bestand, die zudem überwiegend aus der Region nahe Halle rekrutiert wurden. Zwar konnte die Hälfte der Stichprobe aus Nicht-Psychologie-Studiengängen rekrutiert werden. Damit stammt jedoch immer noch ein substantieller Anteil an Pbn aus einer Population, bei der experimentelle Stimmungsinduktionsverfahren weniger effektiv wirken (Westermann et al., 1996). Es konnten gleich viele Männer und

Frauen für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden, was einen Geschlechtseffekt ausschließt. Die neutrale Gruppe ist in dieser Untersuchung zudem mit einem Selektionsbias behaftet, da Pbn mit einem leicht erhöhten BDI dieser Gruppe zugeteilt wurden. Dieser Aspekt wirkte sich jedoch im Zweifel konservativ gegen die Annahme der Alternativhypothese aus und war daher tolerabel.

8.5.3 Fazit

Trotz der einschränkenden Faktoren lassen sich einige Aspekte festhalten. Eine laborexperimentell erzeugte depressive Stimmung scheint die Leistungen des impliziten, belohnungsabhängigen Lernens nicht sehr stark zu beeinflussen. Lediglich im Bereich des Entscheidungsverhaltens scheinen Abweichungen im Vergleich zu einer neutralen Stimmung aufzutreten. Diese waren als eine erhöhte Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung zu beobachten und lassen sich als eine Hypersensitivität für Bestrafungsreize interpretieren. Die dysphorischen Pbn wiesen in beiden Bedingungen ein eher konservatives, übervorsichtiges, wenig belohnungssensitives Entscheidungsverhalten auf, während die euphorischen Pbn hypersensitiv auf Bestrafungen reagierten, jedoch in der reinen Belohnungsbedingung vorteilhaft entschieden. Im Sinne der *Mood as information*-Theorie ließe sich dies, vorbehaltlich einer Replikation, wie folgt interpretieren: Personen mit einer fröhlichen Stimmung verlassen sich in der Belohnungsbedingung während ihrer Entscheidung auf ihre Gefühle und verbessern so ihre Leistungen in unsicheren, ambivalenten Situationen. Umgekehrt vertrauen traurig gestimmte Personen, vor allem in Bestrafungssituationen, ihren Gefühlen weniger, reagieren mit eher analytischen Strategien und treffen insgesamt vorsichtigere Entscheidungen (Vries et al., 2008).

Eine Erklärung der verstärkten Verhaltenshemmung lässt sich nach dem Modell von Frank und Claus (2006) anhand der Rolle des OFC beim komplexen Entscheidungsverhalten finden. Über den regulativen Einfluss des OFC auf die Verhaltensaktivierung in den BG werden bewusste, situativ angepasste Entscheidungen ermöglicht. Ist diese Verbindung gestört, fallen Entscheidungen weniger optimal aus. Neurobiologische Befunde bei der Depression verweisen auf Dysfunktionen (aber auch strukturelle Veränderungen) vor allem bezüglich der Amygdala und des präfrontalen, orbitofrontalen und zingulären Kortex (Drevets, 2000a; Drevets, 2001; Drevets, 2003; Drevets, 2007). Möglicherweise werden über die phasischen DA-

Signale in OFC und PFC appetitive Reize weniger und über die direkte Verbindung zwischen Amygdala und OFC aversive Reize stärker betont, was die erhöhte Verhaltenshemmung in Erwartung von Bestrafungsreizen erklären könnte. Funktionelle Auffälligkeiten im orbitofrontalen und medialen präfrontalen Kortex sind ebenfalls bei dysphorisch gestimmten Pbn wiederholt demonstriert worden (Mayberg & McGinnis, 2000). Über die Verbindung zwischen Amygdala und OFC könnte dessen Einfluss auf die Basalganglien gestört werden. Insbesondere die Wirkung auf den indirekten Weg trägt so möglicherweise zu einer verstärkten Verhaltenshemmung bei dysphorischer Stimmung bei. Für eine Generalisierbarkeit dieses Befundes auf depressive Patienten bedarf es jedoch einer Replikation.

Implizites Belohnungslernen, welches nach dem Modell von Frank und Claus (2006) kaum einer bewussten Kontrolle unterliegt und vorrangig über die BG realisiert wird, lässt sich dagegen offenbar durch akute Stimmungen nicht sehr stark beeinflussen. Dies könnte auch damit zusammenhängen, dass es sich bei den Untersuchungsgruppen um gesunde Pbn handelte, denen lediglich eine dysphorische Stimmung induziert wurde. Klinische Depressionen gehen mit einer Störung des DA- und des 5-HT-Haushaltes einher, ein Befund der sich für Pbn mit einer labor-experimentell induzierten dysphorischen Stimmung kaum zeigen lassen wird. Bei Annahme einer opponierten DA-Serotonin-Interaktion (Daw et al., 2002) könnten bei klinisch Depressiven auch Dysfunktionen in dieser Wechselwirkung vorliegen und den probabilistischen Vorhersageprozess aversiver und appetitiver Ereignisse beeinträchtigen (Nader & Balleine, 2007). Dabei handelt es sich jedoch um mehrere Wochen anhaltende, neurochemische Veränderungen der tonischen und phasischen Aktivität, die sich möglicherweise, zumindest hinsichtlich der tonischen Aktivität, nicht über eine 15–20 Minuten anhaltende, künstlich erzeugte dysphorische Stimmung simulieren lassen. So ist dieser Befund vielleicht auch als eine kompensatorische Leistung gesunder Pbn zum Schutz impliziter Belohnungsfunktionen zu werten. Darüberhinaus besteht die Möglichkeit, dass sich derartige Defizite nur bei bestimmten Subgruppen der Depression manifestieren. Dies wurde von Shankman et al. (2007) berichtet, die eine verminderte Belohnungsreaktivität bei depressiven Patienten mit einem *Early onset* nicht jedoch bei Betroffenen mit einem *Late onset* fanden.

8.6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung belohnungsabhängiger Funktionen des dopaminergen Belohnungssystems nach der Induktion einer dysphorischen, euphorischen und neutralen Stimmung. Die Induktion einer dysphorischen oder depressiven Stimmung diente dabei als Modell für eine Depression. Aufgrund der bei depressiven Patienten auftretenden Veränderungen im dopaminergen Belohnungssystem wurden bei den in eine dysphorische Stimmung versetzten Probanden Minderleistungen in belohnungsabhängigen Funktionen gegenüber einer neutralen Stimmung angenommen. Als belohnungsabhängige Funktionen lassen sich implizite und explizite Lernprozesse unterscheiden (T. Robinson & Berridge, 1998). Die theoretisch und empirisch untermauerten Hypothesen gingen davon aus, dass sich bei den dysphorischen Probanden Defizite des impliziten Belohnungslernens sowie ein dysfunktionales explizites Entscheidungsverhalten im Sinne einer erhöhten Verhaltenshemmung finden lässt. Explorativ interessierte zudem der Vergleich zwischen dysphorischen und euphorischen Probanden.

Methode. Zur Überprüfung der Hypothesen wurde eine Verhaltensstudie mit 126 psychisch und neurologischen gesunden Probanden durchgeführt, die weitgehend zufällig zu je einem Drittel einer von drei experimentellen Bedingungen - dysphorische, euphorische oder neutrale Stimmungsinduktion - zugeordnet wurden. Das implizite, belohnungsabhängige Lernen wurde über eine probabilistische Wahrscheinlichkeitslernaufgabe nach dem Vorgehen von Knowlton et al. (1996) als Eisverkäufer-Aufgabe (EVA) mit einer impliziten Feedbacklernbedingung und einer expliziten Beobachtungslernbedingung im *Between-Subjects*-Design operationalisiert. Das explizite, belohnungsbasierte Entscheidungsverhalten ist mittels einer Kartenspielaufgabe (KST) nach dem *Go/No go*-Prinzip entsprechend dem Vorgehen von Newman et al. (1986) erfasst worden, welche zwei Durchführungsbedingungen enthielt. In der ersten Bedingung (*Passive avoidance with loss of reward*, PALR) wurde jede richtig ausgeführte Reaktion belohnt und jede fälschlicherweise gezeigte Bedingung bestraft. Die zweite Bedingung (*Reward for response inhibition*, RRI) beinhaltete keine Bestrafungskomponente und es wurden korrekt ausgeführte und korrekt unterdrückte Reaktionen belohnt.

Ergebnisse. Die drei Gruppen wiesen in der impliziten Feedback- und der expliziten Beobachtungsbedingung der EVA keinerlei Unterschiede auf. Alle drei Gruppen

konnten nicht durch das Feedback profitieren. In der PALR-Bedingung der KST wiesen dysphorisch und euphorisch gestimmte Probanden mehr Unterlassungs- als Handlungsfehler auf. Die Zahl der Unterlassungsfehler in der PALR-Bedingung unterschied sich zudem bei diesen beiden Gruppen von der neutralen Gruppe. Die dysphorischen Probanden wiesen außerdem auch in der RRI-Bedingung tendenziell mehr Unterlassungsfehler auf als Handlungsfehler.

Schlussfolgerung. Eine aktuell differierende Stimmung geht offenbar nicht mit Einschränkungen in den Leistungen des impliziten, belohnungsabhängigen Lernens einher. Im expliziten, belohnungsabhängigen Entscheidungsverhalten zeigte die dysphorische Gruppe eine erhöhte Verhaltenshemmung in Form einer Hypersensitivität für Bestrafung und einer geringen Sensitivität für Belohnung. Die euphorische Gruppe wies ebenfalls eine erhöhte Verhaltenshemmung auf, allerdings nur wenn eine Bestrafung drohte. Eine Hypersensitivität für Bestrafung fand sich also auch bei einer aktuell euphorischen Stimmung. In der reinen Belohnungsbedingung wies diese Gruppe insgesamt besonders wenige Fehler auf, reagierte also besonders sensitiv auf Belohnungen.

Durch eine aktuelle negative, dysphorische Stimmung werden also hauptsächlich explizite, belohnungsabhängige Prozesse affektiert, die vor allem über Verbindungen des OFC zu anderen belohnungsrelevanten Strukturen vermittelt werden. Prozesse der negativen Verstärkung (Vermeidung von Bestrafung) werden dabei offenbar auch von einer besonders positiven Stimmung beeinflusst. Etablierte Befunde an depressiven Patienten bezüglich Veränderungen des dopaminergen Systems (Nestler & Carlezon, 2006) und Dysfunktionen im Bereich des OFC, DLPFC und ACC (Drevets, 2007) stützen diese Befunde zum Teil. Die implizite, automatische, nicht-bewusste Belohnungsverarbeitung wird vermutlich durch eine dysphorische Stimmung nicht in so starkem Ausmaß beeinflusst. Dies wird durch neurobiologische Befunde gestützt, die Dysfunktionen am konsistentesten im präfrontalen, orbitofrontalen und zingulären Kortex demonstrieren konnten (Drevets, 2000, 2001, 2003, 2007).

Da es sich bei dem Modell für Depressionen um eine gesunde Stichprobe handelte, die experimentell in eine dysphorische Stimmung versetzt wurden, waren nur kleine bis mittlere Effekte zu erwarten, die mit einer größeren Stichprobe abgesichert werden müssten.

Tabelle 8.5: Erfolgskontrolle der Stimmungsinduktion (prä – post) über die Skalen der POMS für die drei Gruppen

(N=126)	dysphorisch		euphorisch		neutral		Vergleich	
	(n=42)		(n=42)		(n=42)		dys-neu	eu-neu
	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)		
<i>Messzeitpunkt 1 - prä Induktion.</i>								
Traurigkeit	6.98	(7.26)	3.67	(3.49)	5.88	(7.11)	$p = .72$	$p = .27$
Müdigkeit	10.67	(6.88)	7.64	(7.35)	8.69	(6.89)	$p = .44$	$p = .79$
Tatendrang	22.31	(5.95)	25.05	(6.35)	26.07	(6.50)	$p = .14$	$p = .76$
Missmut	2.52	(4.46)	1.48	(2.13)	1.00	(1.59)	$p = .07$	$p = .77$
<i>Messzeitpunkt 2 - post Induktion (Vergleich zu t1).</i>								
Traurigkeit ^m	14.43 ^{***}	(11.85)	1.62 ^{***}	(2.13)	2.29 ^{***}	(5.08)	$p < .000***$	$p = .92$
Müdigkeit	11.79	(8.52)	3.91 ^{***}	(5.33)	6.33 ^{***}	(5.32)	$p = .001***$	$p = .24$
Tatendrang ⁿ	15.12 ^{***}	(9.00)	27.19 ^{**}	(6.83)	24.21 ^{***}	(6.70)	$p < .000*$	$p = .21$
Missmut	5.09 [*]	(6.93)	0.70 [*]	(1.41)	0.86 ^{***}	(1.84)	$p < .000$	$p = .98$
<i>Messzeitpunkt 3 - prä Induktion.</i>								
Traurigkeit	5.64	(7.65)	1.91	(2.28)	2.88	(5.88)	$p = .09$	$p = .74$
Müdigkeit	12.29	(9.34)	6.55	(5.15)	8.17	(6.22)	$p = .03*$	$p = .58$
Tatendrang	17.50	(8.50)	23.62	(7.76)	23.71	(6.96)	$p = .002**$	$p = .99$
Missmut ^m	2.98	(4.94)	1.41	(2.01)	2.00	(3.68)	$p = .49$	$p = .77$
<i>Messzeitpunkt 4 - post Induktion (Vergleich zu t3).</i>								
Traurigkeit	11.83 ^{***}	(13.74)	0.86 ^{**}	(1.84)	2.43	(6.46)	$p < .000***$	$p = .72$
Müdigkeit	12.41	(8.50)	4.12 ^{***}	(4.35)	7.88	(6.22)	$p = .01**$	$p = .04*$
Tatendrang	13.26 ^{***}	(9.79)	24.17	(7.29)	22.41 ⁿ	(6.90)	$p < .000***$	$p = .00***$
Missmut	4.55	(7.16)	1.24	(3.33)	1.14 [*]	(2.49)	$p = .006**$	$p = .99$
<i>Messzeitpunkt 5 - Neutralisierungskontrolle.</i>								
Traurigkeit	5.83	(8.69)	1.74	(2.67)	2.36	(5.67)	$p = .04*$	$p = .89$
Müdigkeit	11.55	(7.79)	7.43	(6.67)	8.36	(7.91)	$p = .15$	$p = .85$
Tatendrang	16.31	(8.51)	21.21	(7.73)	22.38	(8.36)	$p = .004**$	$p = .81$
Missmut ^m	2.93	(5.06)	1.52	(3.05)	1.83	(4.18)	$p = .49$	$p = .94$

Anmerkung. * Signifikanz auf dem 5%-Niveau, ** dem 1%-Niveau und *** dem 0.1%-Niveau; *dys* dysphorisch; *eu* euphorisch; ^m Art der Stimmungsinduktion nicht vergleichbar; ⁿ tendenzieller Unterschied der Art der Stimmungsinduktion; *neu* neutral; POMS Profile of Mood States.

Teil III

Abschlussdiskussion

Kapitel 9

Integration und Einordnung der Befunde

Mit der vorliegenden Arbeit sind mehrere Ziele verfolgt worden. Zum einen sollten Erkenntnisse im Bereich der Belohnungsprozesse bei Nikotinabhängigkeit erbracht werden. Des Weiteren interessierte neues Wissen bezüglich der Belohnungsprozesse bei einer experimentell induzierten, aktuellen dysphorischen Stimmung, einem etablierten Modell der Depression, um den derzeitigen Wissensstand im Hinblick auf Depressionen zu bereichern. Weiterhin war es von Interesse, Befunde über die Beteiligung bestimmter Hirnareale und Neurotransmittersysteme bei Abhängigkeit und depressiver Stimmung mit Hilfe einer experimentellen, neuropsychologischen Untersuchung assoziierter kognitiver Funktionen zu untermauern.

Auf der Basis des Literaturstudiums und einer detaillierten Auseinandersetzung mit den vorhandenen empirischen Befunden wurden konkrete Hypothesen bezüglich impliziter und expliziter Belohnungsfunktionen bei Tabakabhängigen sowie bei Bestehen einer dysphorischen Stimmung hergeleitet und in drei experimentellen Verhaltensstudien empirisch überprüft. Die Umsetzung der Untersuchungen und die relevanten Ergebnisse sowie eine jeweils studienspezifische Diskussion sind im empirischen Teil der vorliegenden Arbeit berichtet worden. Im folgenden Kapitel werden, im Einklang mit der bisherigen Konzeption der Arbeit, die Ergebnisse auf einer allgemeineren Ebene noch einmal zusammengefasst und den postulierten

Hypothesen gegenüber gestellt. Im Anschluss an eine kritische Betrachtung hinsichtlich methodischer Grenzen der vorliegenden Arbeit erfolgt ein Ausblick für die zukünftige Forschung. Außerdem werden Implikationen für die therapeutische Versorgung skizziert.

9.1 Integration

9.1.1 Tabakabhängigkeit

Abhängige Raucher weisen im Entzug einen tabakbezogenen Aufmerksamkeitsbias auf. Tabakabhängigkeit wird also offenbar im unfreiwilligen Entzug von einer konsumbezogenen Aufmerksamkeitslenkung begleitet. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit den bisherigen Befunden. Widersprüchliche Befunde sind zumeist auf das Fehlen von Kontrollgruppen und/oder der systematischen Variation von Abstinenz und Sättigungsgrad zurückzuführen (Munafò et al., 2003; Powell et al., 2004; Dawkins et al., 2006). Das Symptom einer automatischen, substanzorientierten Lenkung der Aufmerksamkeit ist einer der drei wirkungsvollsten Auslöser für Rückfälle im Rahmen einer Entwöhnung und geht offenbar zu Lasten der Aufmerksamkeit für andere Verstärker. Für letztere Annahme spricht auch, dass abhängige entzückte und gesättigte Raucher eine deutlich geringere implizite Belohnungslernleistung aufwiesen als Nicht- bzw. Nie-Raucher. Offenbar gelangen bei bestehender Abhängigkeit substanzbezogene Informationen sehr schnell in den Aufmerksamkeitsfokus, während andere belohnende Informationen nicht unmittelbar und vorteilhaft gelernt oder verarbeitet werden können. Nichtraucher konnten dagegen von einem verbalen und monetären Feedback gegenüber bloßer Beobachtung deutlich profitieren und lernten besser als gelegentliche und chronische Tabakkonsumenten.

Die dopaminergen Signale in Erwartung einer Belohnung oder beim Erhalt einer unerwarteten Belohnung scheinen also durch die wiederholte Zufuhr von Nikotin affektiert zu werden und beeinträchtigen womöglich das implizite, belohnungsabhängige Lernen. Offenbar manifestieren sich derartige Prozesse bereits beim wiederholten Konsum und spielen eine Rolle bei der Entwicklung einer Abhängigkeit, was durch die umfangreichen, vielfältigen neurobiologischen Arbeiten von Volkow und Kollegen (2000, 2002) gestützt wird. Entsprechend berichten chronische Raucher oft von automatisierten, nicht-bewussten Verhaltensweisen im

Zusammenhang mit dem Konsum, denen nicht oder nur mit größter Anstrengung entgegen gesteuert werden kann. Nach dem Wissensstand der Autorin findet sich zum Zeitpunkt dieser Abfassung der Arbeit keine Studie in der Literatur, die konkret das implizite Belohnungslernen im Humanexperiment im Zusammenhang mit regelmäßigem Nikotinkonsum untersucht hat. Im Tierexperiment (Olausson et al., 2003) konnte ein positiver Einfluss repetitiver Nikotinzufuhr auf das belohnungsabhängige Lernen unabhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung (vor und/oder nach der Lernphase) zwar bereits nachgewiesen werden. Der Effekt eines Entzugs wurde jedoch nicht untersucht. In einer weiteren tierexperimentellen Studie (Besheer & Bevins, 2003) zeigte sich jedoch, dass bei einem chronischen Nikotinkonsum eine Abstinenz innerhalb der ersten drei Tage zu Defiziten im konditionierten Platz-Präferenz-Lernen führte. Diese Befunde stehen entsprechend im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen.

Aber auch auf der expliziten Ebene weisen Raucher Schwierigkeiten im Zusammenhang mit Informationen über Belohnungen und Bestrafungen auf. Abhängiger chronischer, aber auch bereits gelegentlich wiederkehrender Zigarettenkonsum geht im Entzug vermutlich mit einer erhöhten Verhaltenshemmung bei drohender Bestrafung und einer reduzierten Verhaltenshemmung im Zusammenhang mit Belohnung einher. Insbesondere letzteres gilt in der Literatur bereits als gesichert und steht im Zusammenhang mit einer reduzierten Kontrollausübung des orbitofrontalen Kortex (Jentsch & Taylor, 1999). Eine Sättigung mit Nikotin durch den akuten Tabakkonsum scheint diese expliziten Belohnungsdefizite zu kompensieren, kann die Beeinträchtigung im impliziten Belohnungslernen jedoch nicht ausgleichen. Dies wird auch durch das Modell der Belohnung von Berridge und Robinson (2003; Kap. 2.5.1) gestützt. Das Modell geht davon aus, dass insbesondere Suchtverhalten implizit gelernt wird und anfänglich einer expliziten, exekutiven Kontrolle unterliegt, die erst bei einem anhaltenden Konsum langsam verloren geht. Scheinbar kann im nikotin- oder auch DA-gesättigten Zustand die Kontrolle durch den OFC wieder gewährleistet werden und bricht erst im Entzug zusammen. Für eine übergreifende Generalisierung und Interpretation der vorliegenden Befunde bedürfen die Ergebnisse jedoch einer Replikation anhand verbesserter Methoden.

Die Defizite abhängiger Raucher lassen sich im Sinne eines manifesten, verhaltensbezogenen Belohnungsdefizit-Syndroms interpretieren: Das Belohnungssystem weist eine erhöhte Sensitivität im Hinblick auf substanzassoziierte Hinweisreize und

eine verringerte (v. a. implizite) Reaktivität auf andere Verstärker auf, die im Entzug auf expliziter Ebene auch nicht angemessen in die aktuelle Handlungsentscheidung eingebunden werden können. Gelegentlicher Nikotinkonsum führt bereits zu Symptomen, die Teil eines Belohnungsdefizit-Syndroms sein können und zur Entwicklung einer Abhängigkeit beitragen. Implizite und explizite, belohnungsabhängige Funktionen scheinen sich im Rahmen eines langfristig erfolgreichen Entzugs von mehr als drei Monaten zu restituieren und nicht mehr wesentlich geringer auszufallen als bei Nie-Rauchern. Möglicherweise passen sich die durch die chronische Nikotinzufuhr affektierten Veränderungen im Belohnungssystem entwöhnter Raucher den neuen Gegebenheiten wieder an und natürliche Verstärker gewinnen ihren vollständigen belohnenden Anreizwert zurück. Diese Aspekte im Zusammenhang mit dem langfristigen Entzug sind jedoch bisher noch nicht systematisch untersucht worden und können somit nicht als gesichert gelten. Hier bedarf es längsschnittlicher Untersuchungen im Verlauf einer Entwöhnung.

9.1.2 Dysphorische Stimmung

Eine experimentell induzierte depressive oder dysphorische Stimmung ging nicht mit Minderleistungen im impliziten Belohnungslernen einher. Dagegen wiesen explizite, belohnungsabhängige Prozesse beim Entscheidungsverhalten Veränderungen durch die aktuelle Stimmung auf und zwar im Hinblick auf eine erhöhte Verhaltenshemmung in Form einer Hypersensitivität für Bestrafung im Vergleich zur neutralen Stimmung. Dysphorische Pbn zeigten generell ein eher konservatives, übervorsichtiges, wenig belohnungssensitives Entscheidungsverhalten auf, während die euphorischen Pbn hypersensitiv auf Bestrafungen reagierten, jedoch in der reinen Belohnungsbedingung eher vorteilhaft entschieden. Im Sinne der *Mood as information*-Theorie ließe sich dies wie folgt interpretieren: Personen mit einer fröhlichen Stimmung verlassen sich während ihrer Entscheidung auf ihre Gefühle und verbessern so ihre Leistungen in unsicheren, ambivalenten Situationen. Umgekehrt vertrauen traurig gestimmte Personen ihren Gefühlen weniger, reagieren mit eher analytischen Strategien und treffen vorsichtigere Entscheidungen (Vries et al., 2008). Die Ergebnisse lassen sich jedoch nur eingeschränkt generalisieren, weshalb die nachfolgenden Überlegungen eher spekulativen Charakter haben.

Vorbehaltlich einer Replikation könnte man annehmen, dass durch eine ak-

tuelle negative, dysphorische Stimmung möglicherweise hauptsächlich explizite, belohnungsabhängige Prozesse affektiert werden. Dabei handelt es sich um Funktionen, die vor allem über Verbindungen des OFC zu anderen belohnungsrelevanten Strukturen vermittelt werden. Prozesse der negativen Verstärkung (Vermeidung von Bestrafung) werden offenbar von einer sehr positiven Stimmung beeinflusst. Befunde an depressiven Patienten zu Veränderungen des dopaminergen Systems und Dysfunktionen (Nestler & Carlezon, 2006) im Bereich des OFC, DLPFC und ACC (Drevets, 2007) könnten diese erhöhte Verhaltenshemmung oder Hypersensitivität für Bestrafung und Hyposensitivität für Belohnung als Symptom der Depression bedingen, welches sich vermutlich in einem Defizit der Entscheidungsfindung, einem Antriebs- und Verstärkerverlust bemerkbar macht. Die implizite, automatische, nicht-bewusste Belohnungsverarbeitung wird durch eine dysphorische oder euphorische Stimmung nicht in so starkem Ausmaß beeinflusst. Dies wird durch neurobiologische Befunde gestützt, die Dysfunktionen am konsistentesten im präfrontalen, orbitofrontalen und zingulären Kortex demonstrieren konnten (Drevets, 2000; Drevets, 2001; Drevets, 2003; Drevets, 2007).

9.2 Methodische Kritik

Ein Problem der Erforschung psychischer Funktionen ist, nicht direkt erfassbare, individuelle Vorgänge, beobachtbar zu machen und generalisieren zu wollen. Ein stabiles theoretisches Fundament ist eine Voraussetzung dafür. Die empirische Umsetzung gelingt jedoch in der Regel nicht perfekt und ist mit Mängeln behaftet. Spezifische, die jeweilige Studie betreffende, Einschränkungen sind bereits im empirischen Teil besprochen worden; weitere Aspekte hinsichtlich methodischer Grenzen werden nachfolgend diskutiert.

9.2.1 Operationalisierung

Zur Operationalisierung der theoretischen Konstrukte sind Verfahren ausgewählt worden, welche in der Forschung oder im Rahmen der klinischen Diagnostik seit längerem erprobt sind und eine zufriedenstellende bis hohe Messgenauigkeit aufweisen. Hinsichtlich der Prüfung der Leistungen in den abhängigen Variablen hätte

eine ausschließliche Umsetzung durch computergestützte Testverfahren (Reaktionszeiterfassung und Pbn-interne Randomisierung der einzelnen Durchgänge) eine noch höhere Objektivität und Messgenauigkeit erbringen können. Weiter muss man einschränkend feststellen, dass psychometrische Verfahren nur eingeschränkt einen Rückschluss auf zugrundeliegende pathophysiologische, zentralnervöse Prozesse erlauben (Ziehl & Münzel, 2004). Strauss (2001) hinterfragt die Identifikation spezifischer Defizite mit psychodiagnostischen Testverfahren. Er argumentiert, dass gefundene Defizite in Tests ohne vergleichbare Kontrollaufgaben desselben theoretischen Konstruktes nicht interpretierbar seien. Dem ist innerhalb der drei Zielverfahren Folge geleistet worden, indem immer mindestens zwei Bedingungen einander gegenüber gestellt wurden.

Operationalisierung der unabhängigen Variablen

Hinsichtlich der Einteilung der einzelnen Rauchergruppen ist das Fehlen physiologischer Maße zu kritisieren. In den beiden Studien zum Tabakkonsum wurden rein psychologische Faktoren erfasst. Abstinenz und Entzugssymptome lassen sich jedoch auch mit Hilfe peripher-physiologischer Messungen, wie Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz, Stoffwechsel und Hautleitwert, operationalisieren. Zudem ließe sich Abstinenz mittels eines Kohlenmonoxid-Tests direkt messen. Da die Angaben von Rauchern zum Vorliegen von Entzugssymptomen in der Regel kognitiv verzerrt sind, hätte dies den Vorteil einer genaueren Zuordnung der Raucher in die jeweilige Gruppe gehabt. Außerdem ist nicht klar, ob eine zweistündige Abstinenz ein moderates Entzugssyndrom in ausreichendem Maß provoziert hat. Es kann zwar davon ausgegangen werden, dass der DA-Spiegel nach etwa 40 Minuten sein Ausgangsniveau wieder erreicht hat (Di Chiara, 1999; Köhler, 2000), trotzdem ist jedoch das individuelle Raucherverhalten sehr unterschiedlich und bekanntermaßen an Rituale und/oder Situationen geknüpft. Künftige Untersuchungen sollten dies berücksichtigen und eine 12–24-stündige Abstinenz (mindestens aber über Nacht) voraussetzen, wie es auch in einigen früheren Studien gehandhabt wurde (Powell et al., 2002; Mitchell, 2004a; Dawkins et al., 2006).

Den Problemen der reinen Verhaltensmessung wurde mit einer sehr sorgfältigen, umfassenden und differenzierten psychometrischen Diagnostik begegnet. Entzugssymptome sind über Selbsteinschätzung in Fragebogenform sowie im klinischen

Interview erhoben worden. Beide Verfahren wurden für die diagnostische Urteilsbildung herangezogen; die Fragen des strukturierten klinischen Interviews (SKID) sind durch die auf die Nikotinabhängigkeit fokussierten Fragen aus dem diagnostischen Inventar CIDI ergänzt worden. Überdies wurden zusätzliche Fragebogenverfahren zur Erfassung des Rauchverhaltens, der Verstärkungsmechanismen und zum Verlangen durchgeführt. Insgesamt kann also trotz fehlender physiologischer Maße von einer validen Gruppenzuordnung ausgegangen werden. Allerdings unterschieden sich die akuten Rauchergruppen in keiner der abhängigen Variablen voneinander. Es wurden zwar keine Unterschiede angenommen, jedoch wäre eine weitgehende Vergleichbarkeit der Gruppen auch nicht unbedingt zu erwarten. Hier hätten physiologische Maße weiteren Aufschluss geben können. Gleiches gilt für funktionelle bildgebende oder elektroenzephalographische Verfahren, welche möglicherweise unterschiedliche Aktivierungen während der Bearbeitung der belohnungsabhängigen Aufgaben gezeigt hätten. So sind in einigen früheren Untersuchungen mittels Bildgebung (Martin-Sölch et al., 2001, 2003) Unterschiede zwischen abstinenten und gesättigten Rauchern beim Belohnungslernen und Treffen von Entscheidungen gefunden worden, während sich die Befunde in den Verhaltensstudien teilweise widersprechen. Bildgebende und auch Verhaltensstudien mit einer differenzierten Unterscheidung zwischen abhängigen und Gelegenheitsrauchern existieren nach Wissen der Autorin zum derzeitigen Stand nicht. Künftige Verhaltensstudien zu den belohnungsabhängigen Funktionen könnten also im Zusammenhang mit Bildgebung zusätzliche, wertvolle Erkenntnisse erbringen.

Der Emotionale Stroop Test

Dem EST liegt entgegen der klassischen Variante in dem Sinne kein Stroop-Effekt zugrunde, da die Wörter und die Druckfarbe nicht wie im Original ein Merkmal komplett teilen, sondern der Wortinhalt unabhängig von der Wortfarbe ist. Es ist möglich, dass Unterschiede in den Valenzbedingungen eher auf lexikalisches Wissen, Worthäufigkeit und Lesegeschwindigkeit zurückgehen, da emotionale bedrohliche oder negative Wörter seltener benutzt werden als positive oder neutrale (Algom, Chajut & Lev, 2004). Algom et al. (2004) argumentieren daher, dass es sich beim EST eher um eine allgemeine Verlangsamung, denn um einen Stroop-Effekt handelt. Bezüglich des substanzassoziierten EST handelt es sich allerdings nicht

um bedrohliche oder negative Wörter und ein Effekt des lexikalischen Wissens und der Worthäufigkeit konnte explizit ausgeschlossen werden (vgl. Kap. 5.1.1). Zudem ist einzuwenden, dass Abhängige ein geradezu zwanghaftes Drogen-Suchverhalten entwickeln (Jentsch et al., 1999) und die Substanz mit ihren Eigenschaften *per definitionem* einen Großteil der Aktivitäten und Gedanken in Anspruch nimmt (Saß et al., 1998), also auch assoziierte Wörter ständig präsent sind. Somit ist die Interpretation der Ergebnisse bei abhängigen Rauchern als eine Aufmerksamkeitsverzerrung auf nikotinassoziierte Stimuli gerechtfertigt.

Ein methodisches Problem könnte in der Verwendung der *Paper-Pencil*-Version liegen, da hier die umliegenden Wörter und Farben die Verarbeitung des jeweiligen Zielreizes mit beeinflussen könnten. Die Konstruktion des Tests entspricht jedoch im Detail der Originalversion von Bäumler (1986). Bäumler konnte solche auf das Testmaterial zurückgehenden Effekte ausschließen. Da aber keine Farbwörter verwendet werden, konnte die Zahl der Buchstaben, die bei den Farbwörtern jeweils genau vier beträgt, nur im Mittel übereinstimmen. Um diesem Aspekt zu begegnen, wurden als abhängige Variablen die Differenzwerte der Bearbeitungszeiten mit der jeweils neutralen Bedingung betrachtet. Die Darbietung der einzelnen Stimuli via Computer-Bildschirm ist wiederum mit anderen methodischen Schwierigkeiten behaftet. So wurden anhand dieser Methode mit einer gemittelten RT der Einzel-Trials gegenüber der *Paper-Pencil*-Version insgesamt kleinere Interferenzeffekte erzielt (Kindt, Bierman & Brosschot, 1997).

Die Eisverkäufer-Aufgabe

Implizites Belohnungslernen ist im Humanexperiment deutlich schwieriger zu erfassen als im Tierexperiment, da explizites Lernen und Gedächtnisstrategien nur schwer ausgeschlossen werden können. In Lernexperimenten mit Hunden lässt sich zum Beispiel ein Ton mit Futter und bei Tauben ein Lichtreiz mit Futter paaren und nach entsprechend langer Lernphase tritt das mit dem Anblick des Futters einhergehende Fressverhalten auch bei alleiniger Darbietung des Ton- oder Lichtreizes auf (klassisches Konditionieren). Die Kopplungsfähigkeit eines neutralen Stimulus mit einer unkonditionierten Reaktion, wie Futter-Fressverhalten, ist artspezifisch und setzt eine Deprivation (Anreizwert) voraus, weshalb dies schwer auf den Menschen zu übertragen ist. Es handelt sich um primäre Verstärker, die aus

ethischen Gründen menschlichen Pbn nicht einfach über längere Zeit entzogen werden können. Auch die Umsetzung von *Maze-Tasks*, in denen die Versuchstiere über Belohnung ein bestimmtes Verhalten lernen, ist für die enormen Fähigkeiten des menschlichen Gedächtnis nicht so einfach übertragbar (Knowlton, 1999). Die Umsetzung in ein Humanexperiment müsste beispielsweise über unwillkürliche, das heißt nicht bewusst steuerbare, Reaktionen (z. B. Reflexe, Aktivierungen im ventralen Striatum/NAc oder der Amygdala) operationalisiert werden (Delgado, Gillis & Phelps, 2008). Solche Versuchsdesigns erfordern in der Regel aufwändige physiologische Messungen oder bildgebende Verfahren, die in der vorliegenden Arbeit nicht realisiert werden konnten. Deshalb fiel die Entscheidung zu Gunsten eines komplexen probabilistischen Lernparadigmas, welches aufgrund seiner für den Pbn nicht durchschaubaren Struktur als impliziter Lernprozess betrachtet werden kann (Squire & Zola, 1996).

Ein grundsätzliches Problem dieser Vorgehensweise ist, dass Lernen auch von der Aufmerksamkeit abhängt, die auf die zu assoziierenden Stimulus-*Outcome*-Einheiten gerichtet wird. Dem wurde in den vorliegenden Studien begegnet, indem jeweils die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit (FWIT, Lesen und Benennen), die selektive und exekutive Aufmerksamkeitsleistung (SDMT und FWIT, Interferenz) und das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis erfasst wurden. Es zeigte sich, dass diese Funktionen in den jeweiligen Experimental- und Kontrollgruppen zumeist vergleichbar ausgeprägt waren und nicht im Zusammenhang mit den abhängigen Variablen des impliziten Belohnungslernens (oder den anderen Zielverfahren) standen.

Im theoretischen Teil der Arbeit ist ausführlich erläutert worden, dass implizite Lernleistungen im Zusammenhang mit Belohnung entscheidend durch phasische dopaminerge Signale und die Unversehrtheit des DA-Systems bestimmt wird. Die Rekrutierung des mesenzephalen dopaminergen Systems (Estes, 1994), genauer des Striatums und des Mittelhirns im Zusammenhang mit dem probabilistischen Feedbacklernen konnte in der Vergangenheit bereits demonstriert werden (Poldrack et al., 2001). Sie muss allerdings für die vorliegende Untersuchung vorausgesetzt werden, da keine fMRT oder PET-Messungen in den relevanten Hirngebieten (z. B. ventrales Striatum) durchgeführt werden konnten. Um den belohnenden Effekt zu vergrößern, wurde das experimentelle Originaldesign von Knowlton und Kollegen (1996) in eine reale, alltagsnähere Situation (Eisverkäufer und Kunden) umgewan-

delt. Zusätzlich ist eine monetäre Belohnung (Trinkgeld in Form von 1 Cent-Stücken in eine Trinkgeldschale) eingeführt worden, die die Pbn behalten durften. In fMRT-Studien ließ sich wiederholt zeigen, dass das mesolimbische DA-System beim Erhalt einer monetären Belohnung aktiviert wird (z. B. Knutson et al., 2000; Knutson et al., 2001). Dies ist ein Indiz dafür, dass auch mit dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Experiment Funktionen des mesolimbischen DA-Systems angesprochen wurden. Der Anreizwert einer Belohnung spielt allerdings auch eine Rolle, weshalb in einem Folgeexperiment die Höhe der Belohnung systematisch variiert werden sollte.

Die phasischen dopaminergen Signale fallen umso stärker aus, je unsicherer die Vorhersagegenauigkeit des Stimulus oder der Stimuluskombination ist. Daraus würde, bei Annahme einer dopaminergen Dysfunktion folgen, dass Unterschiede bei den unsichersten Reizkonfigurationen am größten ausfallen sollten. Durch die Struktur des Paradigmas - bei diesen unsicheren Stimuli kann quasi kaum Lernen erfolgen - sind diese Unterschiede allerdings hauptsächlich in neuronalen Aktivierungen zu finden (Aron et al., 2004). Aus diesem Grund sind die Hypothesen bezüglich der Gesamtleistung formuliert und geprüft worden.

Das von Knowlton et al. (1996) verwendete Paradigma ist eine Kategorielerntaufgabe, bei der verschiedene Informationen (Stimuli) sowie deren Kombination mit dem Eintreten eines von zwei möglichen Ereignissen integriert werden müssen (Belohnung für korrekte Antwort). Die Struktur ist dabei so komplex, dass sich kaum oder keine Lernstrategien verbalisieren lassen und somit das Lernen dem impliziten System zugeschrieben wird (P. Ashby, Strafella, Dostrovsky, Lozano & Lang, 1998). Es ist jedoch nicht eindeutig, ob die Pbn wirklich implizit lernen oder ob sie nicht doch eine Regel formulieren und auf einzelne Stimuli reagieren, wobei man deren Kombination ignorieren müsste. Solche relativ simplen Strategien sind weniger günstig als eine Herangehensweise der Informationsintegration (F. Ashby & Spiering, 2004). Gluck et al. (2002) schlugen daher eine Strategieanalyse vor, die drei Strategien identifizierbar macht, von denen eine die Singleton-Strategie darstellt. Eine solche Analyse wurde auch in der vorliegenden Arbeit durchgeführt. Es zeigte sich, dass in den Studien 1 und 2 jeweils weniger als ein Drittel der Pbn diese ungünstige Strategie verwendeten und die Anzahl derer, die es taten in den Gruppen jeweils gleich verteilt war. In der Studie 3 in der Gruppe mit der Stimmungsinduktion via Musik und biografischen Informationen zeigte sich, dass der überwiegende Teil der

Pbn nach der ungünstigen Strategie und damit besonders wenig lernte; der Anteil der Vpn war jedoch wiederum in allen drei Gruppen gleich verteilt. Es lässt sich kein plausibler Grund dafür im experimentellen Versuchsaufbau finden, und ein solches Muster ist auch in keiner anderen früheren oder späteren Verwendung des Paradigmas aufgetreten. Deshalb ist dieser Effekt als nicht reliabel anzusehen.

F. Ashby und Spiering (2004) argumentieren weiter, dass man anhand der Strategieanalysen nicht kontrollieren könne, ob die Pbn automatisch nach verbalisierbaren Strategien vorgehen. Dem wurde insofern begegnet, als eine explizite Beobachtungslernbedingung mit identischem Stimulus-Material als Kontrollbedingung durchgeführt wurde, in der sich die Gruppen in der Regel nicht unterschieden. Die einzige Ausnahme in Studie 2 bezog sich auf die gesättigten Raucher, die in dieser expliziten Lernbedingung besser lernten, als die anderen Pbn. Möglicherweise führte die akute Nikotinsättigung zu einer Verbesserung expliziter Lernleistungen, während diese Pbn in der belohnten, impliziten Bedingung schlechter lernten als Nie-Raucher und auch deutlich schlechter als in der expliziten Bedingung (Innersubjekt-Vergleich).

Die Go/No go-Kartenspiel-Aufgabe

Zur Untersuchung des belohnungsabhängigen Entscheidungsverhaltens ist bislang sehr häufig die IGT verwendet worden. Aufgrund der eingeschränkten Validität des Paradigmas (Dunn et al., 2006) ist in der vorliegenden Arbeit auf dessen Verwendung verzichtet und ein alternatives, bezüglich der Messintention jedoch vergleichbares (Yechiam et al., 2006), Instrument auf der Basis eines Go/No go-Designs, präferiert worden. Aufgrund der größeren Alltagsnähe ist die Kartenspiel-Aufgabe entsprechend dem Vorgehen von Newman et al. (1985) als *Paper pencil*-Version mit Karten und Spieljetons verwendet worden. Um einer häufigen Kritik an der IGT (Dunn et al., 2006) zu begegnen, erfolgte die Darbietung der beiden Bedingungen sowie der einzelnen Durchgänge in randomisierter Reihenfolge. Zudem wurden bei jedem der Pbn jeweils zufällig vier der acht möglichen Zielreize als *Targets* ausgewählt und die Kartenstapel sind vor jeder Durchführung neu gemischt worden. Beide Bedingungen lassen sich direkt miteinander vergleichen, da sie unter genau gleichen Bedingungen mit genau denselben Stimuli dargeboten wurden und dieselben abhängigen Variablen resultieren. Die Verwendung als Papier-Bleistift-Test lässt allerdings keine Auswertung der einzelnen Reaktionszeiten für die jeweils

80 Durchgänge zu. Dies war jedoch für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit nicht relevant. Die Unterlassungs- und Handlungsfehler sind die beiden validen Faktoren zur Erfassung der Verhaltenshemmung (Newman et al., 1985; Yechiam et al., 2006), die in dieser Aufgabe als abhängige Variablen resultierten.

9.2.2 Weitere Qualitätskriterien

Durchführungsobjektivität. Die Testungen wurden von verschiedenen Testleiterinnen durchgeführt, um das Ausmaß der Abhängigkeit der Ergebnisse vom Testleiter möglichst gering zu halten. Die Bedingungen der Testung sind insofern gleich gehalten worden, dass alle Versuchspersonen zur Tageszeit ihrer höchsten Leistungsfähigkeit an der Untersuchung teilnehmen sollten. Insbesondere in den beiden Studien zur Tabakabhängigkeit sind die Untersuchungen alle am Vormittag durchgeführt worden. Eine wesentliche Voraussetzung zur Untersuchung möglicher Beeinträchtigungen kognitiver Leistungen ist es, für die Versuchspersonen optimale Bedingungen zu schaffen. So kann Testangst für die Realisierung bestmöglicher Leistungen ein deutliches Hindernis sein. Um dem zu begegnen, sind alle Testdurchführungen so transparent wie möglich gehalten worden. Es wurde für eine freundliche Atmosphäre gesorgt und Erfrischungen zur Verfügung gestellt. Anhand der Selbstberichte zur aktuellen Befindlichkeit war ersichtlich, dass die Probanden in den Experimentalgruppen durch die Testsituation nicht stärker belastet wurden als die Kontrollpersonen. Allen Teilnehmern wurde die Möglichkeit gegeben, auf Nachfrage ausführliche Erläuterungen zu den Verfahren und Testergebnissen zu bekommen.

Auswertung. Die Eingabe der Daten wurde zu einem späteren Zeitpunkt einer zweiten Korrektur unterzogen. Die verwendeten Berechnungsverfahren sind im Methodenteil der Arbeit ausführlich erläutert worden und stützen sich auf gängige Konventionen und Empfehlungen. Das gesamte Testmaterial und die Ergebnisse werden aus Datenschutzgründen in der Abteilung für Klinische Psychologie der Martin-Luther-Universität zu Halle-Wittenberg verwahrt und sind so einer Überprüfung zugänglich.

Einfluss weiterer Moderatorvariablen. In der neuropsychologischen Testung spielt die Motivation der Patienten und die Verarbeitung von Misserfolg eine Rolle. Indizien für eine ausreichend hohe Motivation der Pbn waren, dass sie sich freiwillig

lig und überwiegend ohne externen Anreiz zur Teilnahme bereit erklärten. Nach Durchführung des Experiments zum impliziten Belohnungslernen erhielten die Pbn zudem jeweils einen Euro »Eisgeld«. Zudem erhielten die Pbn auf Wunsch eine persönliche Auswertung der Untersuchung, die getrennt von den Rohdaten verwahrt wird und sich nicht individuell zuordnen lässt. Allen Vpn wurde zugesichert, dass es in der Untersuchung keine schlechten Leistungen gibt, und sie wurden von den Versuchsleiterinnen immer wieder motiviert, gelobt und bekräftigt, so dass einem Gefühl von Misserfolg vorgebeugt wurde. Außerdem wurde Anonymität zugesichert. Abschließend kann man feststellen, dass dem aktuellen Forschungsstand entsprechend Störvariablen überwiegend ausgeschaltet oder kontrolliert werden konnten. Somit ist die Interpretation der Befunde, dass Unterschiede in den abhängigen Maßen zu einem Großteil auf den Einfluss der unabhängigen Variable der Gruppenzuteilung zurückgehen, gerechtfertigt.

9.3 Theoretische Implikationen

Die Hypothesen in der vorliegenden Arbeit sind auf der Grundlage neuropsychologischer und neurobiologischer Befunde und theoretischer Erkenntnisse formuliert worden und konnten zu einem Großteil bestätigt werden. Vorbehaltlich einer Replikation ist es somit gerechtfertigt, Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden neurobiologischen und neuropsychologischen Prozesse zu ziehen.

9.3.1 Rückschlüsse auf die Pathomechanismen der Sucht

Die Untersuchungen zum Tabakkonsum kamen zu folgenden Ergebnissen: a) bei chronischen, akut entzügigen Rauchern findet sich eine fokussierte Aufmerksamkeitsverzerrung auf Nikotin und assoziierte Cues; b) chronischer und auch bereits gelegentlicher Tabakkonsum gehen unabhängig von der Sättigung mit Defiziten im impliziten, belohnungsabhängigen Lernen einher; c) defizitäre explizite Belohnungsprozesse, wie das belohnungsbezogene Entscheidungsverhalten, die ebenfalls bei chronischen und gelegentlichen Konsumenten zu finden waren, können offenbar durch die akute Zufuhr bzw. Sättigung mit Nikotin kompensiert werden. Die berichteten Ergebnisse lassen sich vor dem Hintergrund der im Theorieteil erläuterten neurobiologischen Grundlagen wie folgt erklären:

Die beiden DA-Rezeptorfamilien finden sich in den für Belohnungsprozesse relevanten Arealen, wie den BG (Striatum, Nucleus caudatus, SN), im frontalen Kortex (PFC, ACC, PCC), in Amygdala, VTA und NAc. Mit Ausnahme des VTA ist die Dichte an D1-Rezeptoren jedoch höher. In den BG sind beide Rezeptorfamilien funktionell verschieden organisiert; während die D1-Rezeptoren vor allem den indirekten Weg dominieren, befinden sich D2-Rezeptoren hauptsächlich auf dem direkten Weg. Die genannten Areale sind Teil des mesolimbisch-mesokortikalen Dopaminsystems, welches über die Ausschüttung von DA vor allem kognitive, emotionale und motivationale Funktionen beeinflusst. Über die mesokortikalen Projektionen werden stärker kognitive und über mesolimbische stärker emotionale und motivationale Funktionen gesteuert. Beide Systeme entspringen dem VTA und werden somit bei einer Zufuhr von Nikotin, welches innerhalb von Sekunden ins Gehirn gelangt, über die unmittelbare Wirkung auf die DA-Freisetzung im VTA aktiviert. Von dort wird über eine direkte Verbindung der NAc aktiviert, beim erstmaligen Konsum hauptsächlich die Hülle, später verstärkt der Kern und kaum noch die Hülle. Auf diese Weise werden emotionales und motivationales Verhalten initiiert. Zudem wird über die mesolimbische Projektion die Amygdala involviert, die vermutlich an Konditionierungsprozessen des Suchtgedächtnis beteiligt ist und über ihre direkte Verbindung zum NAc beim Anblick tabakassoziierter Stimuli antizipatorische, nikotinbezogene Empfindungen anstößt. Da das mesolimbische System außerdem den PFC involviert, der ebenfalls mit dem NAc interagiert, werden über suchtbezogene Aktivierungen der Amygdala und des NAc kognitive Prozesse, wie die exekutive Aufmerksamkeit (z. B. erfassbar über Interferenzneigung) und Exekutivfunktionen (z. B. erfassbar über Entscheidungsverhalten), affiziert. Hier spielt außerdem die Interaktion zwischen Dopamin und Glutamat eine wichtige Rolle. Die phasische dopaminerge Aktivierung aufgrund Nikotinzufuhr versprechender Stimuli in der VTA löst auch konkurrierende, glutamaterge Prozesse im ventralen und dorsalen Striatum aus, die über Verbindungen zum PFC und ACC kognitive Funktionen je nachdem befördern oder beeinträchtigen können. Entsprechend müsste die exekutive Aufmerksamkeitsleistung in einem Stroop-Paradigma beeinflusst werden, wenn tabakassozierte Cues als Distraktoren verwendet wurden. Dies hat sich in der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Ist das mesolimbische System mit Nikotin bzw. Dopamin gesättigt, wird beim Anblick konsumbezogener Cues vermutlich keine so starke dopaminerge Reaktion im NAc und damit wohl

auch keine Antizipation der nikotinassoziierten Empfindungen ausgelöst.

Parallel zur mesolimbischen Aktivierung wird über das VTA auch die mesokortikale Verbindung aktiviert. Je nach Phase im Konsumzyklus können durch die Nikotinzufuhr oder ihr Ausbleiben kognitive Funktionen, wie Lernen, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit, geschwächt oder gestärkt werden. So zeigte sich, dass die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit bei akutem Konsum steigen kann; in der Abhängigkeitsphase im Entzug jedoch Konzentrationsstörungen auftreten. Auch komplexere kognitive Prozesse wie das Entscheidungsverhalten sind, insbesondere im Zusammenhang mit Belohnungen und Bestrafungen, davon betroffen. Das mesokortikale System ist unabhängig vom Nikotinkonsum in solche Entscheidungsprozesse involviert; ist eine Entscheidung zu treffen, werden über das VTA und den NAc phasische DA-Signale an den OFC gesendet, welche die Erwartung einer Belohnung anzeigen und somit im Regelfall die günstigere Wahl initiieren. OFC und NAc sind direkt miteinander verbunden, wodurch also auch das mesolimbische System den mesokortikalen Entscheidungsprozess beeinflussen könnte. Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf eine Beeinträchtigung des expliziten, belohnungsabhängigen Entscheidungsverhaltens beim chronischen und gelegentlichen Konsum von Tabak, welche durch die akute Zufuhr von Nikotin kompensiert werden kann. Daraus könnte man folgenden Schluss ziehen: Ein durch Sensitisierung (insbesondere im NAc-Kern) an die chronische Nikotinzufuhr angepasstes DA-System befindet sich im kurzfristigen Entzug in einer »Wartstellung«. Das System reagiert hochsensitiv auf nikotinassoziierte Hinweisreize, weist also eine starke Reagibilität für Cues auf. Aus diesem Grund treten andere Verstärker in den Hintergrund. Konsumunabhängige Belohnungen werden seltener antizipiert und damit auch schlechter in Lern- und Entscheidungsprozesse integriert. Ist das Nikotin- beziehungsweise DA-Niveau dem angepassten, sensitisierten System entsprechend ausgeglichen, können scheinbar funktionale, günstige wieder Entscheidungen getroffen werden.

Die Rezeptoren der D2-Familie sind Autorezeptoren; sie können ihre Aktivität selbst regulieren und sind von der kompensatorischen, dosisabhängigen *Up*-Regulation beim repetitiven und chronischen Konsum besonders betroffen. Die D2-Rezeptoren dominieren den direkten Weg in den BG und sind im mesolimbischen DA-System (v. a. ventrales Striatum einschließlich NAc) sehr zahlreich vorhanden. Entsprechend könnte man schlussfolgern, dass konsumübergreifende Veränderungen hauptsächlich mesolimbisch-assoziierte Funktionen betreffen. In

den vorliegenden Befunden zeigten sich entsprechend Defizite im impliziten, belohnungsabhängigen Lernen, das nach dem Modell von Frank und Claus (2006) hauptsächlich über die BG realisiert wird, sowohl beim chronischen als auch beim gelegentlichen Konsum und beim chronischen Gebrauch unabhängig vom Sättigungsgrad mit Nikotin. Damit könnten also vor allem implizite, konsumunabhängige, belohnungsbezogene Prozesse, die keiner orbitofrontalen oder mesokortikalen Kontrolle unterliegen, anhaltend beeinträchtigt sein. Gerade diese impliziten Belohnungslernprozesse sind womöglich an der Aufrechterhaltung des Konsumverhaltens und der Abhängigkeit entscheidend beteiligt.

9.3.2 Rückschlüsse auf die Pathomechanismen der Depression

Im Theorieteil wurde verdeutlicht, dass belohnungsbezogene Funktionen mit der Pathophysiologie der Depression verbunden sind. Ihr neuronales Korrelat findet sich in Veränderungen im mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystem und seinen Strukturen. Auch defizitäre exekutive Funktionen bei depressiven Patienten, wie das Entscheidungsverhalten, sind mit spezifischen kortikalen und subkortikalen Arealen assoziiert. Hier sind der OFC, die BG, der DLPFC und der ACC von Bedeutung; Regionen in denen emotionale, motivationale und kognitive Informationen zusammenlaufen und zum Teil interagieren. Einige dieser Befunde ließen sich in der Vergangenheit auch bereits bei Pbn mit einer experimentell induzierten Stimmung nachweisen, wodurch sich ein ökonomisches Modell zur Erforschung der Depression etabliert hat. Veränderungen infolge einer negativen, depressiven Stimmung fanden sich in der vorliegenden Untersuchung im Bereich der expliziten Belohnungsprozesse, während implizite Belohnungsprozesse offenbar nicht sehr stark durch die aktuelle Stimmung beeinflusst werden. Vorbehaltlich einer Replikation lassen sich diese Befunde wie folgt in die bestehenden Annahmen zur Pathophysiologie der Depression einzuordnen.

Entsprechend dem Modell von Frank und Claus (2006) bedarf ein funktionales, belohnungsabhängiges Entscheidungsverhalten einer übergeordneten Kontrolle durch den OFC, welcher Repräsentationen vergangener positiver, belohnender und negativer, bestrafender Erfahrungen im Arbeitsgedächtnis präsent hält und in den Entscheidungsprozess einbringt. Es handelt sich hierbei also vermutlich um einen expliziten, bewussten Prozess, welcher sich durch eine laborexperimentell erzeugte

Stimmung beeinflussen lässt. Implizites Belohnungslernen, welches in der Regel keiner bewussten Kontrolle unterliegt und vorrangig über die BG realisiert wird, lässt sich dagegen nicht so stark durch akute Stimmungen beeinflussen.

In tierexperimentellen Studien zur Depression ließ sich eine Dissoziation für Veränderungen im mesolimbischen und mesokortikalen DA-System insofern zeigen, dass das mesolimbische System überaktiviert und das mesokortikale System unteraktiviert ist. Insbesondere die Befunde zum mesokortikalen System stehen in Übereinstimmung mit der häufig replizierten allgemeinen Hypoaktivierung im PFC bei der MD. Möglicherweise werden über die phasischen DA-Signale in OFC und PFC sowie über die direkte Verbindung zwischen Amygdala und OFC insbesondere bestrafende Reize betont, was die erhöhte Verhaltenshemmung in Erwartung von Bestrafungsreizen erklären könnte. Da man auch für den Neurotransmitter Serotonin einen ähnlichen Mechanismus wie beim DA, aber in Richtung der Vorhersage bestrafender an Stelle belohnender Stimuli, annimmt und dieser Transmitter in sehr engem Zusammenhang mit einer depressiven Stimmung steht, lässt sich auch hier ein Zusammenhang mit den Ergebnissen vermuten. Das heißt, bestrafende Stimuli könnten durch serotonerge Signale besonders betont werden und depressiv gestimmte Pbn zu einer Verhaltensreduktion bewegen. Dopamin und Serotonin stehen überdies in einer opponierten Wechselwirkung, die die Vorhersage aversiver und appetitiver Reize zusätzlich beeinflusst. Zudem enthalten dopaminerge Neurone im Striatum und im NAc nicht nur präsynaptische aktivierende DA-Rezeptoren, sondern auch inhibierende 5-HT_{2c}- und aktivierende 5-HT_{1b,3}-Rezeptoren, die den Vorhersageprozess auch im Hinblick auf Belohnung beeinflussen können. Dagegen scheinen belohnende Reize bei depressiver Stimmung nicht besonders stark betont zu werden, denn diese führten nicht zu vermehrtem Verhalten, sondern gingen ebenfalls mit einer stärkeren Verhaltenshemmung einher. Das mesolimbische System sollte aber entsprechend der tierexperimentellen Befunde überaktiv sein. Möglicherweise lösen belohnende Reize die DA-Signale aus, sie werden jedoch vom OFC nicht als belohnend bewertet oder nicht ausreichend mit den Repräsentationen zurückliegender Erfahrungen in Übereinstimmung gebracht. Diese Annahmen würden durch die vorgelegten Befunde gestützt, die als ein Indiz für die angenommene Dissoziation gewertet werden könnten.

Die Vergleichbarkeit der Leistungen im impliziten Belohnungslernen bei allen drei Stimmungsgruppen steht im Widerspruch zu den bei depressiven Patienten

beobachteten regulatorischen Prozessen der D2-Rezeptoren in den BG aufgrund einer generell reduzierten DA-Transmission und DAT-Bindungsfähigkeit, die ein Defizit vermuten lassen würden. Hier scheint auch die DA-Serotonin-Interaktion eine Rolle zu spielen. Berücksichtigt man die mit dem mesolimbischen System in Zusammenhang stehenden Funktionen (Emotion, Motivation) sowie bestimmte pathophysiologische Symptome der Depression, wie Motivations- und Antriebsverlust, Anhedonie und Interessenverlust, liegen Beeinträchtigungen des impliziten Belohnungslernens nahe. Allerdings ist die klinische depressive Episode ein Zustand, der einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen bis zu sechs Monaten und länger andauern kann (Hautzinger, 1997). In diesem zeitlichen Rahmen können sich neuronale Umbauprozesse, wie die im DA-System vermuteten, tatsächlich vollziehen und das implizite Belohnungslernen beeinflussen. Möglicherweise lassen sich jedoch derartige Umbauprozesse nicht mit einer laborexperimentellen Stimmungsinduktion simulieren, so dass die impliziten Lernmechanismen nicht von einer kurzfristigen, vorübergehenden dysphorischen Stimmung beeinflusst werden. Dies spricht dafür, zukünftig die impliziten und expliziten Belohnungsprozesse bei klinisch depressiven Probanden zu untersuchen. Zum anderen deutet es darauf hin, dass implizite Liking-Reaktionen des mesolimbischen DA-Systems ein Schutzmechanismus gegen eine depressive Stimmung darstellen könnten, der bei einer klinischen Depression womöglich versagt. Für diese Annahme sprechen auch Befunde, die im Zusammenhang mit der Hypothese der Selbstmedikation und einer erhöhten Komorbidität der Depression mit Suchtverhalten berichtet wurden.

Kapitel 10

Ausblick

Die Ergebnisse und Interpretation der Befunde in der vorliegenden Arbeit implizieren einen weitergehenden Forschungsbedarf. Zunächst bedarf es einer Replikation der Befunde unter Verwendung alternativer Messverfahren, wie stärker computer-gestützte Tests mit Reaktionszeitmessung. Nachfolgende Untersuchungen sollten auf spezifischere Teilaspekte belohnungsabhängiger Funktionen, wie Vorhersage, unterschiedliche Anreizwerte oder verschiedene sekundäre Verstärker, eingehen. Im Folgenden werden weiterführende Forschungsideen für künftige Untersuchungen sowie Implikationen für die Therapie von Sucht und Depressionen skizziert.

10.1 Anregungen für die zukünftige Forschung

10.1.1 Sucht

In der vorliegenden Arbeit sind zwei Studien an unterschiedlichen Rauchergruppen durchgeführt worden. In der ersten Studie ging es darum, den Effekt der Abhängigkeit auf die belohnungsabhängigen Prozesse zu untersuchen. Es wurden entsprechend abhängige sowie gelegentliche, nicht-abhängige Raucher mit Nichtrauchern verglichen. Beide Rauchergruppen zeigten abgesehen vom nikotinbezogenen Aufmerksamkeitsbias vergleichbare Defizite gegenüber Nichtrauchern. In einem nächsten Schritt wäre es wünschenswert, sowohl abhängige als auch gelegentliche Raucher im entzügigen und gesättigten Zustand zu untersuchen. Entsprechend

vergleichbare Parallelversionen der Verfahren vorausgesetzt, sollte dieser Vergleich in einem *Within Subjects*-Design erfolgen.

In der zweiten Studie sind neben gesättigten und abstinenten, abhängigen Rauchern auch Ex-Raucher untersucht worden. Hier ist aufgrund der kleinen Stichproben eine Replikation erforderlich. Das Kriterium für die Ex-Raucher lautete, vor mindestens sechs Monaten das Rauchen vollständig aufgegeben zu haben. Die Ex-Raucher wiesen in etwa mit Nie-Rauchern vergleichbare Leistungen auf. In einer Folgestudie sollte das Kriterium der Abstinenzdauer systematisch variiert werden, um eine zeitliche Aussage über die vermuteten Regenerationsprozesse im DA-System treffen zu können. Denkbar wäre eine Abstufung von einem Tage bis Wochen dauernden Entzug, über eine einige Monate bis zu einer mehrere Jahre anhaltenden Abstinenz. Dies könnte in eine therapeutisch gestützte Entwöhnung integriert werden. Dabei sollte eine Gruppe mit kognitiver Verhaltenstherapie, eine Gruppe mit medikamentöser Therapie und eine Gruppe mit Kombinationstherapie mit einer Placebo-Kontrollgruppe zu mehreren Messzeitpunkten im Therapieverlauf verglichen werden. Denkbar wäre auch die Integration eines entsprechenden Therapiebausteins zum Training belohnungsbezogener, kognitiver Funktionen.

Studien zu belohnungsabhängigen Funktionen sind im Zusammenhang mit Alkoholabhängigkeit in Form von Bildgebungsstudien bereits durchgeführt worden (Braus et al., 2001; Heinz et al., 2004; Heinz et al., 2005; Wrase et al., 2007). Die Ergebnisse zeigten eine reduzierte Belohnungsverarbeitung bei nicht-substanzbezogenen Reizen insbesondere im ventralen Striatum und eine stärkere Aktivierung bei alkoholbezogenen Stimuli im ventralen Striatum und der Amygdala. Auch im Zusammenhang mit dem Entscheidungsverhalten in der IGT existieren zahlreiche Untersuchungen mit alkoholabhängigen Patienten (Fein et al., 2004; George, Rogers & Duka, 2005; Goudriaan, Oosterlaan, Beurs & Brink, 2005; Fein et al., 2006), mit Stimulanz-Missbräuchlern (Bechara et al., 2001) sowie mit kokainabhängigen Patienten (Goldstein et al., 2004), die in der Regel ein ungünstigeres impulsives Entscheidungsverhalten aufwiesen. Das spricht dafür, dass es sich nicht um nikotinspezifische, sondern eher substanzunabhängige, suchtrelevante Defizite handelt.

Da die Studien jedoch hinsichtlich der verwendeten experimentellen Paradigmen beziehungsweise Testverfahren und der klinischen Stichproben (unbehandelte vs. behandelte, akute vs. langfristige Entwöhnung, soziales Trinken oder *Bingeing*

etc.) sehr heterogen sind, können bisher keine eindeutigen Aussagen getroffen werden. Zudem sind auch bei diesen Patientenkollektiven keine Studien bekannt, die jeweils implizite und explizite Belohnungsprozesse getrennt berücksichtigen. Eine weitere Spezifizierung der verschiedenen Teilkomponenten von Belohnung könnte hier mehr Aufschluss darüber geben, ob es möglicherweise doch substanzspezifische Auffälligkeiten gibt oder ob das gemeinsame Eingreifen im DA-System zu substanzübergreifenden, suchtbezogenen Belohnungsdefiziten führt. Es ist nicht unplausibel, diesbezüglich Unterschiede anzunehmen, denn die Substanzen besitzen, unabhängig davon, dass sie in das DA-System eingreifen, spezifische Wirkmechanismen, die in unterschiedlichem Ausmaß mit DA im Zusammenhang stehen und zum Teil interagieren. Während beispielsweise Nikotin unmittelbar an den D2- und nACh-Rezeptoren im VTA wirkt, gelangt Cannabis direkt an die D1- und D2-Rezeptoren im NAc. Opiate besitzen die Eigenschaft, auch unabhängig von der DA-Transmission Belohnung zu induzieren, indem sie μ -Opioid-Rezeptoren im NAc und in Interneuronen des VTA besetzen (Nestler, 2004; Hyman et al., 2006; vgl. auch Abb. 3.1). Zudem sind bei den unterschiedlichen Substanzen jeweils verschiedene weitere Neurotransmitter involviert (so z. B. körpereigene Endorphine bei den Opiaten, GABA und Glutamat bei Alkohol, Acetylcholin und Serotonin bei Nikotin). Vergleichende Untersuchungen zu den unterschiedlichen substanzbezogenen Süchten unter gleichen Bedingungen und unter Verwendung derselben Paradigmen sind also lohnenswert, um die Frage nach einem substanzübergreifenden Belohnungsdefizit-Syndrom zu beantworten.

Untersuchungen zum Entscheidungsverhalten in der IGT sind ebenfalls im Zusammenhang mit nicht-stoffgebundenen Süchten, wie dem pathologischen Spielen, durchgeführt worden. Es zeigten sich eine schlechtere Performanz sowie deutlich reduzierte psychophysiologische antizipatorische Signale bei der Wahl ungünstiger Stapel (Goudriaan, Oosterlaan, Beurs & Brink, 2006). Dagegen konnte Sobottka (2007) zeigen, dass die Spieler unter realeren Bedingungen (Spielhallenatmosphäre) im Vergleich zu normalen Laborbedingungen sehr wohl in der Lage waren, ein rationales Entscheidungsverhalten zu zeigen. Der Autor interpretierte dies als erste Hinweise auf ein suchtspezifisches Entscheidungsverhalten pathologischer Glücksspieler unter Beteiligung des mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystems. Wenn dies der Fall wäre, sollten sich die Beeinträchtigungen auch bei anderen nicht-stoffgebundenen, suchtartigen Impulskontroll- oder Verhaltensstörungen,

wie dem pathologischen Kaufen, Sammeln, Fernsehen oder Internetsurfen, zeigen. Auch ein pathologisches Trink- oder Essverhalten, wie das so genannte *Binge eating* oder *Binge drinking*, das *Night eating*-Syndrom oder aber auch das Hungern der AnorektikerInnen und das Essverhalten von Adipösen, weisen suchtmäßige Verhaltensweisen auf. Diese Verhaltensauffälligkeiten könnten demzufolge ebenfalls mit Defiziten in belohnungsrelevanten Funktionen assoziiert sein und Hinweise im Hinblick auf ein Belohnungsdefizit-Syndrom von Suchtverhalten im Allgemeinen erbringen.

Interessant wären zudem weitergehende Untersuchungen mit der Unterscheidung impliziter und expliziter Belohnungsprozesse im Hinblick auf Störungen beziehungsweise Erkrankungen, die im Zusammenhang mit Dopamin stehen, wie der Schizophrenie oder dem Morbus Parkinson. Untersuchungen, die dem bisher bereits nachgingen, bezogen sich ebenfalls entweder auf implizite oder auf explizite, belohnungsabhängige Funktionen (Schizophrenie Juckel et al., 2006; Parkinson Frank et al., 2004; Shohamy et al., 2004; Mimura, Oeda & Kawamura, 2006), deuten aber auf ein Belohnungsdefizit.

10.1.2 Depression

Zur Untersuchung der impliziten und expliziten, belohnungsabhängigen Funktionen im Zusammenhang mit Depression ist in der vorliegenden Studie ein laborexperimentelles Modell, die Stimmungsinduktion, gewählt worden. Es zeigten sich Auffälligkeiten lediglich in den expliziten Prozessen in Form einer Hypersensitivität für Bestrafung und einer geringeren Sensitivität für Belohnung, die das Entscheidungsverhalten in der Konsequenz jedoch nicht sehr stark beeinträchtigten. Die Induktion einer depressiven Stimmung kann die mit einer Depression einhergehenden Umbauprozesse des BG-DA-Systems nicht induzieren, so dass mögliche Defizite der impliziten Belohnungslernprozesse nicht abbildbar waren. Eine Folgestudie sollte daher klinisch depressive Patienten untersuchen, bei denen eine experimentelle Unterscheidung impliziter und expliziter belohnungsabhängiger Prozesse noch aussteht. Sinnvoll wäre es, die klinische Stichprobe in Subgruppen einzuteilen, je nachdem, ob die stärker mit DA assoziierten Symptome der Anhedonie, Motivations-, Interessen- und Antriebsverlust vorliegen oder nicht. Eine weitere untersuchenswerte Subgruppe könnten Depressive mit vs. ohne psychotische

Symptome darstellen, da auch die mit der DA-Transmission im Zusammenhang stehen. Überdies wären Vergleiche zwischen primären und sekundären Depressionen bei BG-Erkrankungen aufschlussreich und würden den Erkenntnisstand der Profilbildung primärer und sekundärer Depressionen entscheidend voranbringen (Paelecke-Habermann et al., 2007).

10.2 Implikationen für die klinische Praxis

10.2.1 Therapie der Tabakabhängigkeit

Nachfolgend soll ein kurzer Überblick über die therapeutischen Methoden gegeben und die Relevanz der vorliegenden Befunde für die Therapie der Tabakabhängigkeit diskutiert werden. Die Behandlung birgt vor allem aufgrund des hohen Suchtpotentials der Droge enorme Herausforderungen an den Therapeuten und den Suchtkranken. Bei den Betroffenen ist das Rauchen häufig ein substantieller Bestandteil des täglichen Lebens mit immer wiederkehrenden Verhaltensmustern, die es zu durchbrechen gilt (Kroeger & Lohmann, 2007). Ein Großteil der Raucher (80 Prozent) äußert im Verlauf der Abhängigkeit den Wunsch aufzuhören. Dass trotzdem die meisten von ihnen weiter rauchen oder rückfällig werden, hat unterschiedliche Gründe. Zum einen haben ungesunde Verhaltensmuster oft einen anderen Nutzen für den Ausführenden, so dass es oft unmöglich scheint, das gewohnte Verhalten zu modifizieren. Raucher interpretieren ihre kognitive Dissonanz mit suchtspezifischen Kognitionen soweit um, dass letztlich kaum mehr ein Problembewusstsein existiert (»Ich rauche gern, und weil ich es will.« Lindinger, 2005).

Pharmakologische Maßnahmen

In sehr schweren Fällen können zur Linderung der Entzugssymptomatik Medikamente gegeben werden. Der Nutzen solcher pharmakologischen Interventionen, beispielsweise mit Tranquilizern, Neuroleptika oder Antidepressiva wird jedoch kritisch diskutiert. Gern werden auch Nikotinersatzpräparate (Pflaster, Kaugummi) verwendet, wobei die Effektivität oder gar Nachhaltigkeit dieser Pharmaka bisher nicht nachgewiesen worden ist (Köhler, 2000). Der Wirkung von Nikotinersatz steht schon allein die Tatsache entgegen, dass Tabak sehr viele suchterregende In-

haltsstoffe enthält und der Aufrechterhaltungsmechanismus zu einem Großteil über Konditionierungsprozesse und Gewohnheit gesteuert ist. Zudem deuten die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung darauf hin, dass unabhängig vom Entzug implizite Belohnungslernprozesse im Hinblick auf andere Verstärker beeinträchtigt sind. Wird nun weiterhin Nikotin und in gewisser Weise Dopamin zugeführt, zögern sich womöglich die Restitutionsprozesse des dopaminergen Belohnungssystems weiter hinaus und der Betroffene ist im Erlernen neuer positiver, tabakunabhängiger Verhaltensweisen beeinträchtigt.

Auch die Kombination aus psychotherapeutischen Methoden und Nikotinersatzpräparaten ist scheinbar nicht effektiver und geht mit Rückfallquoten von 75–80 Prozent einher (Batra & Buchkremer, 1995). Auch hier ist denkbar, dass die anhaltende Zufuhr der Substanz die verhaltenstherapeutischen Bemühungen eher nivelliert als befördert. Jedoch scheint die Kombinationstherapie insbesondere für bestimmte Risikogruppen, wie *High Sensation Seeker*, schizophrene Patienten oder bei vorhandener Depressivität/Depression, hilfreicher zu sein als Psychotherapie allein (Batra, Collins, Torchalla, Schroter & Buchkremer, 2007).

Wirksame Anti-Craving-Substanzen, wie beispielsweise 18-Methoxycoronaridin (Ibogain), das die Entzugssymptome bei Opiatabhängigkeit lindert oder Acamprosat, das als Anti-Craving-Substanz beim Alkoholentzug wirkt, sind bisher für die Nikotinabhängigkeit noch in der Entwicklungsphase (Lancaster, Stead & Cahill, 2008). Ein Kandidat ist das Rimonabant, ein Cannabinoid-1-Rezeptor-Antagonist, der eigentlich als Appetitzügler gegen Fettleibigkeit (Padwal & Majumdar, 2007) auf den Markt kam (Cahill & Ussher, 2007). Allerdings werden neuerdings atypische Antidepressiva (selektive Noradrenalin- und DA-Wiederaufnahmehemmer) zur Raucherentwöhnung zugelassen. Im 6-Monats-*Follow up* mit dieser Behandlung zeigte sich, dass gegenüber der Placebo-Gruppe (10 Prozent) etwa doppelt so viele Raucher (19 Prozent) abstinent geblieben waren (Hughes, Stead & Lancaster, 2002). SSRIs scheinen dagegen nicht wirksam zu sein (Hughes, Stead & Lancaster, 2007). Zwischen den Neurotransmittern Serotonin und DA bestehen jedoch vielfältige Wechselwirkungen im Sinne einer opponierten DA-Serotonin-Interaktion (Daw et al., 2002). Zudem können über eine Serotoninzufuhr oder erhöhte Verfügbarkeit über dopaminerg-serotonerge Interaktionen (5-HT_{1B}- und 5-HT₃-Agonisten wirken faszilitierend und 5-HT_{2C}-Agonisten inhibierend auf den Dopaminstoffwechsel) im Striatum und NAc belohnungsrelevante Prozesse beeinflusst werden

(vgl. Kap. 2.2). Dysfunktionen dieser Wechselwirkung können den probabilistischen Vorhersageprozess sowohl aversiver als auch appetitiver Ereignisse beeinträchtigen (Nader & Balleine, 2007) und damit dem Lernen neuer Verhaltensweisen oder Verlernen konsumbezogener Verhaltensweisen entgegenwirken.

Psychotherapie

In der Forschung zur kognitiv behavioralen Therapie sind inzwischen effektive Therapiemanuale für verschiedene Suchterkrankungen entwickelt worden. Eine Übersicht findet sich in Tretter und Müller (2001)). Grundsätzlich sollte die Therapie eine diagnostische Phase, eine Phase der Motivation, eine der Modifikation und eine Stabilisierungsphase zur Rückfallprävention umfassen (Kroeger & Lohmann, 2007). In der *diagnostischen Phase* muss im Rahmen einer motivierenden Gesprächsführung das individuelle Rauchverhalten sowie die Rauchmotive analysiert und die prädisponierenden, auslösenden und aufrechterhaltenden Faktoren identifiziert werden. In der *Motivationsphase* wird über Informationsvermittlung, Pro- und Contra-Listen, Gedankenexperimente und Psychoedukation gemeinsam ein individuelles Störungsmodell entwickelt und der Klient zur Entscheidung aufgefordert. In der *Modifikationsphase* sollen alternatives Verhalten und Strategien zum Umgang mit Entzugserscheinungen erlernt und der Tag des Rauchstopps vorbereitet sowie eine Identität als rauchfreier Mensch gefördert werden. Dazu werden alternative Verhaltensweisen identifiziert, Nichtraucher beobachtet, Ablenkungsstrategien, Achtsamkeitsübungen, Entspannungsmethoden und Kontingenzmanagement eingeübt. Außerdem werden soziale Ressourcen gesucht und eine positive Vorstellung des rauchfreien Lebens anhand individueller Gegebenheiten vermittelt. Auch die pharmakologische Behandlung wird besprochen. In der *Stabilisierungsphase* werden schließlich Strategien zur Abstinenzsicherung entwickelt, indem ein Risikoprofil erstellt wird. Anhand dieses Profils kann dann ein Notfallplan und ein dementsprechend angepasstes Ablenktraining erarbeitet werden (Kroeger & Lohmann, 2007).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten auf eine konsumbezogene Aufmerksamkeitsverzerrung und Defizite im impliziten und expliziten, belohnungsabhängigen Lernen bei abhängigen Rauchern. Es handelt sich dabei um Funktionen beziehungsweise Funktionseinschränkungen, die für den Erfolg einer Therapie

mitverantwortlich sind. Eine tabakassoziierte Aufmerksamkeitsausrichtung ist ein Indiz für vorhandene Inhalte des Suchtgedächtnis, über die Verlangen ausgelöst und ein Rückfall provoziert werden kann. Gleichzeitig ist das Lernen in Reaktion auf positive, belohnende Informationen beeinträchtigt, so dass neue konsumunabhängige Verhaltensweisen schlechter erlernt werden können. Es ist daher wichtig, implizite und explizite Belohnungslernprozesse zu trainieren, damit alternative, belohnende Gedächtnisinhalte aufgebaut werden, die dem Nikotinsucht-spezifischen Gedächtnis entgegenwirken können. Gleichzeitig sollte die Wahrnehmung und Bewertung positiver Emotionen im Zusammenhang mit Belohnung geschult werden. Anschließende Aufmerksamkeitsübungen können der automatisierten Aufmerksamkeitslenkung auf Tabak-Cues entgegen wirken. Diese Aspekte lassen sich in die Modifikations- und Stabilisierungsphase der Psychotherapie (s. o.) ohne weiteres integrieren, beziehungsweise sind sie ansatzweise in manchen Entwöhnungsprogrammen vorhanden und könnten noch stärker betont werden.

Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich auch für die Evaluation der therapeutischen Maßnahmen nutzen. So könnten über Leistungssteigerungen in Testverfahren, wie dem EST, der EVA oder *Decision Making*-Aufgaben, Therapieerfolge validiert und Prognosen verbessert werden. Solche Überlegungen existieren auch bereits hinsichtlich des EST, der von Franken (2003) als besserer Therapieerfolgsprädiktor gegenüber herkömmlichen Craving-Fragebögen bezeichnet wurde. Entsprechend impliziert eine Verbesserung des impliziten und expliziten Belohnungslernens eine Stärkung der Ressourcen des Betroffenen, die das Problemverhalten nicht auslösen und vielleicht sogar verhindern helfen.

10.2.2 Therapie der Depression

Pharmakologische Maßnahmen

Es gilt inzwischen als belegt, dass trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer, neuere SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) und so genannte *Mood stabilizer*, wie Lithium, Carbamazepin oder Valproat, wirksame Pharmaka bei der Behandlung von Depressionen darstellen. Die neueren SSRIs (z. B. Fluctin) sind den klassischen Antidepressiva aufgrund geringerer Nebenwirkungen und besserer Verträglichkeit überlegen und sind damit zumeist die

erste Wahl (Hautzinger, 2008). Es können jedoch übergreifend nur kleine Effekte hinsichtlich der Besserung der depressiven Symptome erwartet werden (Moeller, Mueller & Rüther, 2002). Die Behandlung richtet sich nach der individuellen Lage des Patienten und berücksichtigt bei der Entscheidung für ein Präparat eventuelle Komorbiditäten, Schweregrad, Symptome, körperliche Erkrankungen und die Akzeptanz des jeweiligen Patienten (Kapfhammer, 2007). Stellt sich nach sechs bis acht Wochen kein Behandlungserfolg ein, wird in der Regel das Pharmakon gewechselt (Hautzinger, 2008).

Das Ziel einer Behandlung mit antidepressiven Medikamenten ist die Beeinflussung der Stoffwechselveränderungen im Gehirn über zentrale Neurotransmittersysteme. Die Pharmaka setzen dabei sowohl am serotonergen als auch am noradrenergen und dopaminergen System an (Beesdo & Wittchen, 2006). Zwar wird, über die Interaktion zwischen Serotonin und Dopamin, bei Gabe von SSRIs der Dopaminstoffwechsel ebenfalls affektiert; bei neueren atypischen Antidepressiva wie Bupropion, Sertralin und Venlafaxin findet sich jedoch auch eine direkte, partielle Beeinflussung der DA-Aufnahme und damit der Belohnungsfunktionen (Lemke, 2007). Die neurobiologischen Befunde und Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die Wichtigkeit dieses Aspektes bei der pharmakologischen, antidepressiven Behandlung, wobei jedoch gerade motivationale und Belohnungsfunktionen hauptsächlich auf Lernprozessen beruhen. Lernen lässt sich jedoch eher über eine psychotherapeutische, das heißt behaviorale, Intervention induzieren. Zudem hat sich deren Wirksamkeit vor allem langfristig als überlegen herausgestellt (Hautzinger, 2008).

Psychotherapie

Als wirksame Psychotherapiemaßnahmen bei der Behandlung von Depressionen sollen hier vor allem kognitive und behaviorale Ansätze genannt werden, die auf den Arbeiten von Beck, Rush, Shaw und Emery (1979) und Lewinsohn (1974) beruhen und inzwischen in verschiedene aktuelle Behandlungsprogramme integriert wurden (Hautzinger, 2006). Am Anfang einer Psychotherapie stehen die Psychoedukation, Selbstbeobachtung und Problemanalyse, die von Beginn an mit einem Aktivierungs- und Genusstraining gekoppelt werden. Letzteres wird auch während der weiteren Therapieschritte, Identifikation und Bearbeitung von dysfunktionalen Kognitionen und Verhaltensproblemen, Training von sozialen Fertigkeiten, Problemlösefähig-

keiten sowie Krisenmanagement und Notfallplanung, beibehalten. Gerade dieses Training vitaler Funktionen soll die Betroffenen in die Situation bringen, sei es über Bewegung, Sonnenexposition, Sozialkontakte oder andere individuelle Verstärker, Belohnungen wahrzunehmen, die daraus folgende positive Emotion zu spüren und so dem Verstärkerverlust entgegenzuwirken. Die im Theorieteil skizzierten neurobiologischen Befunde bekräftigen die Relevanz dieses elementaren Therapiebestandteils. Beim Aufbau neuer Fertigkeiten sollte auf deren individuell belohnenden Charakter geachtet werden, da positive Belohnungsrepräsentationen von depressiven Patienten quasi erst gebildet werden müssen. Dies wird insbesondere durch die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich des expliziten, belohnungsabhängigen Entscheidungsverhaltens gestützt.

Vorbehaltlich einer Replikation der Befunde deuten die Ergebnisse darauf hin, dass das implizite Belohnungslernen bei depressiven Patienten unbeeinträchtigt, jedoch auf der expliziten Ebene nicht abrufbar oder anwendbar ist. Dies unterstreicht die Bedeutung des Aktivierungs-, Genuss- und Fertigkeitstrainings und könnte womöglich den Therapieprozess beschleunigen. Wären depressive Patienten dagegen sowohl im impliziten als auch im expliziten belohnungsabhängigen Lernen beeinträchtigt, könnte es sinnvoll sein, ein Training des impliziten Belohnungslernens und der Schulung der Wahrnehmung einer Belohnung und der daraus folgenden Emotionen in die Therapie zu integrieren. Die Unterstützung eines funktionalen und günstigen Entscheidungsverhaltens depressiver Patienten ließe sich beispielsweise über ein zusätzliches Training des Arbeitsgedächtnis erreichen. Defizite im Arbeitsgedächtnis sind bei Depressiven wiederholt nachgewiesen worden. So ließe sich vielleicht insbesondere bei der Aufrechterhaltung positiver Belohnungsrepräsentationen im Arbeitsgedächtnis ein optimales Entscheidungsverhalten begünstigen und eine Annäherungsmotivation aufbauen, die den meisten Depressiven ebenfalls fehlt.

Literaturverzeichnis

- Aalto, S., Naatanen, P., Wallius, E., Metsahonkala, L., Stenman, H., Niem, P. et al. (2002). Neuroanatomical substrata of amusement and sadness: a PET activation study using film stimuli. *Neuroreport*, 13, 67-73.
- Abele, A. (1990). Recall of positive and negative life events. Studies of mood-inducing effect and production of texts. *Zeitschrift für Experimentelle und Angewandte Psychologie*, 37, 181-207.
- Adcock, R., Thangavel, A., Whitfield-Gabrieli, S., Knutson, B. & Gabrieli, J. (2006). Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation. *Neuron*, 50, 507-517.
- Adinoff, B., Devous, M. S., Cooper, D., Best, S., Chandler, P., Harris, T. et al. (2003). Resting regional cerebral blood flow and gambling task performance in cocaine-dependent subjects and healthy comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1892-1894.
- Albani, C., Blaser, G., Geyer, M., Schmutzer, G., Brahler, E., Bailer, H. et al. (2005). [The German short version of PProfile of Mood States“(POMS): psychometric evaluation in a representative sample]. *Psychotherapy, Psychosomatic Medicine and Psychology*, 55, 324-330.
- Algom, D., Chajut, E. & Lev, S. (2004). A rational look at the emotional stroop phenomenon: a generic slowdown, not a stroop effect. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133, 323-338.
- Alheid, G. (2003). Extended amygdala and basal forebrain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 185-205.
- Alvarez, P. & Eichenbaum, H. (2002). Representations of odors in the rat orbitofrontal cortex change during and after learning. *Behavioral Neuroscience*, 116,

- 421-433.
- Aron, A., Shohamy, D., Clark, J., Myers, C., Gluck, M. & Poldrack, R. (2004). Human midbrain sensitivity to cognitive feedback and uncertainty during classification learning. *Journal of Neurophysiology*, 92, 1144-1152.
- Ashby, F., Alfonso-Reese, L., Turken, A. & Waldron, E. (1998). A neuropsychological theory of multiple systems in category learning. *Psychological Review*, 105, 442-481.
- Ashby, F., Isen, A. & Turken, A. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological Review*, 106, 529-550.
- Ashby, F. & Spiering, B. (2004). The neurobiology of category learning. *Behavioral Cognition and Neuroscience Reviews*, 3, 101-113.
- Ashby, P., Strafella, A., Dostrovsky, J., Lozano, A. & Lang, A. (1998). Immediate motor effects of stimulation through electrodes implanted in the human globus pallidus. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 70, 1-18.
- Austin, M.-P., Mitchell, P. & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, 178, 200-206.
- Baker, F., Johnson, M. & Bickel, W. (2003). Delay discounting in current and never-before cigarette smokers: similarities and differences across commodity, sign, and magnitude. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 382-392.
- Balfour, D. (2004). The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens [corrected]. *Nicotine and Tobacco Research*, 6, 899-912.
- Balfour, D. (2006). Complementary role for the accumbal shell and core in nicotine dependence. In N. Foundation (Hg.), *Understanding nicotine and tobacco addiction* (S. 96-115). Chichester: John Wiley Sons, Ltd.
- Balfour, D., Benwell, M., Birrell, C., Kelly, R. & Al-Aloul, M. (1998). Sensitization of the mesoaccumbens dopamine response to nicotine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 59, 1021-1030.
- Balfour, D., Wright, A., Benwell, M. & Birrell, C. (2000). The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behavioural Brain Research*, 113, 73-83.
- Balleine, B. & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, 37,

- 407-419.
- Banich, M., Milham, M., Atchley, R., Cohen, N., Webb, A., Wszalek, T. et al. (2000). Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional 'set': evidence from fMRI. *Brain Research and Cognitive Brain Research*, 10, 1-9.
- Banich, M., Milham, M., Atchley, R., Cohen, N., Webb, A., Wszalek, T. et al. (2000). fMRI studies of Stroop tasks reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 988-1000.
- Batra, A. (2005). Vorwort: Rauchen - eine Abhängigkeit wie jede andere? In A. Batra (Hg.), *Tabakabhängigkeit*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Batra, A. & Buchkremer, G. (1995). [Smoking cessation with the nicotine patch]. *Z Arztl Fortbild (Jena)*, 89, 505-509.
- Batra, A., Collins, S., Torchalla, I., Schroter, M. & Buchkremer, G. (2007). Multidimensional smoker profiles and their prediction of smoking following a pharmacobehavioral intervention. *Journal of Substance Abuse and Treatment*.
- Batra, A., Pfeiffer, H., Goliasch, T., Muller, C., Sloty, C. & Ladiges, O. (2003). [Arm wrestling, hypnosis or patches? Colleagues-tips for smoking cessation (interview by Dr. Judith Neumaier)]. *Fortschritte in der Medizin*, 145, 12-13.
- Baumann, U. & Perez, M. (1998). *Klinische Psychologie*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.
- Baxter, L. J., Phelps, M., Mazziotta, J., Schwartz, J., Gerner, R., Selin, C. et al. (1985). Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Archives General Psychiatry*, 42, 441-447.
- Baxter, M. & Murray, E. (2002). The amygdala and reward. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 563-573.
- Baxter, M., Parker, A., Lindner, C., Izquierdo, A. & Murray, E. (2000). Control of response selection by reinforcer value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 20, 4311-4319.
- Beats, B. C., Sahakian, B. J. & Levy, R. (1996). Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*, 26, 591-603.
- Beauregard, M., Leroux, J., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgouin, P. et al. (1998). The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI

- study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*, 9, 3253-3258.
- Beblo, T. & Herrmann, M. (2000). Neuropsychologische Defizite bei depressiven Störungen. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 68, 1-11.
- Bechara, A. (2003). Risky business: emotion, decision-making, and addiction. *Journal of Gambling Studies*, 19, 23-51.
- Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and Cognition*, 55, 30-40.
- Bechara, A., Damasio, A., Damasio, H. & Anderson, S. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H. & Damasio, A. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.
- Bechara, A., Damasio, H. & Damasio, A. (2003). Role of the amygdala in decision-making. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 356-369.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R. & Lee, G. P. (1999). Different contribution of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *The Journal of Neuroscience*, 19, 5473-5481.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Damasio, A. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275, 1293-1295.
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hindes, A., Anderson, S. & Nathan, P. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*, 39, 376-389.
- Bechara, A. & Kooy, D. van der. (1992). A single brain stem substrate mediates the motivational effects of both opiates and food in nondeprived rats but not in deprived rats. *Behavioral Neuroscience*, 106, 351-363.
- Bechara, A. & Van Der Linden, M. (2005). Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. *Current Opinion in Neurology*, 18, 734-739.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F. & Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press.
- Beesdo, K. & Wittchen, H.-U. (2006). Depressive Störungen - Major Depression und Dysthymie. In H.-U. Wittchen & J. Hoyer (Hg.), *Klinische Psychologie*. Heidelberg: Springer.

- Behrman, M. & Haimson, C. (1999). The cognitive neuroscience of attention. *Current Opinion in Neurobiology*, 9, 158–163.
- Belanger, H. G., Simmons, V. & Schinka, J. (2007). Nicotine. In A. Kalechstein (Hg.), *Neuropsychology and substance use*. New York [u.a.]: Taylor Francis.
- Bentivoglio, M. & Morelli, M. (2005). Dopamine circuits and receptors. In S. B. Dunnett, M. Bentivoglio, A. Björklund & T. Hökfelt (Hg.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Dopamine. Volume 21*. Amsterdam: Elsevier.
- Berns, G., McClure, S., Pagnoni, G. & Montague, P. (2001). Predictability modulates human brain response to reward. *Journal of Neuroscience*, 21, 2793–2798.
- Berridge, K. (1996). Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20, 1–25.
- Berridge, K. (2003a). Comparing the emotional brains of humans and other animals. In R. J. Davidson, K. R. Scherer & H. H. Goldsmith (Hg.), *Handbook of affective science* (S. 25–51). New York: Oxford University Press.
- Berridge, K. (2003b). Pleasures of the brain. *Brain and Cognition*, 52, 106–128.
- Berridge, K. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology and behavior*, 81, 179–209.
- Berridge, K. & Robinson, T. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research and Brain Research Reviews*, 28, 309–369.
- Berridge, K. & Robinson, T. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26, 507–513.
- Besheer, J. & Bevins, R. (2003). Impact of nicotine withdrawal on novelty reward and related behaviors. *Behavioral Neuroscience*, 117, 327–340.
- Beyer, J. L., Ranga, K. & Krishnan, R. (2002). Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disorders*, 4, 89–104.
- Bickel, W. & Madden, G. (1999). A comparison of measures of relative reinforcing efficacy and behavioral economics: cigarettes and money in smokers. *Behavioural Pharmacology*, 10, 627–637.
- Biehl, B. & Landauer, A. (1975). *Das Profile of Mood States (POMS)*. Unveröffentlichte Dissertation, Mannheim.
- Bindra, D. & Palfai, T. (1967). Nature of positive and negative incentive-motivational effects on general activity. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, 63, 288–297.

- Birbaumer, N. & Schmidt, B. (2006). *Biologische Psychologie*. Berlin, Heidelberg [u.a.]: Springer.
- Blair, I., Urland, G. & Ma, J. (2002). Using Internet search engines to estimate word frequency. *Behavior Research Methods, Instruments, Computers*, 34, 286-290.
- Blood, A. R. & Zatorre, R. J. (2001). Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 98, 11818-11823.
- Blum, K., Braverman, E., Holder, J., Lubar, J., Monastra, V., Miller, D. et al. (2000). Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32 Suppl, i-iv, 1-112.
- Blum, K., Braverman, E., Wood, R., Gill, J., Li, C., Chen, T. et al. (1996). Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenetics*, 6, 297-305.
- Blum, K., Chen, T., Meshkin, B., Downs, B., Gordon, C., Blum, S. et al. (2006). Reward deficiency syndrome in obesity: a preliminary cross-sectional trial with a genotrim variant. *Advances in Therapy*, 23, 1040-1051.
- Boening, J. (2001). Neurobiology of an addiction memory. *Journal of Neural Transmission*, 108, 755-765.
- Bolla, K., Eldreth, D., London, E., Kiehl, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C. et al. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*, 19, 1085-1094.
- Bortz, J. (2005). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer.
- Bowirrat, A. & Oscar-Berman, M. (2005). Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. *American Journal of Medical Genetics: Neuropsychiatry Genetics*, 132, 29-37.
- Bozarth, M. (1987). Conditioned Place Preference: A parametric analysis using systemic heroin injections. In M. Bozarth (Hg.), *Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs* (S. 241-273). New York: Springer-Verlag.
- Bozarth, M. & Wise, R. (1983). Neural substrates of opiate reinforcement. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 7, 569-575.
- Bradley, B. & Mogg, K. (1994). Mood and personality in recall of positive and negative information. *Behavior Research and Therapy*, 32, 137-141.

- Bradley, B., Mogg, K., Wright, T. & Field, M. (2003). Attentional bias in drug dependence: vigilance for cigarette-related cues in smokers. *Psychology of Addictive Behavior*, 17, 66-72.
- Brauer, L. & De Wit, H. (1997). High dose pimozide does not block amphetamine-induced euphoria in normal volunteers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 56, 265-272.
- Braus, D., Wrase, J., Grusser, S., Hermann, D., Ruf, M., Flor, H. et al. (2001). Alcohol-associated stimuli activate the ventral striatum in abstinent alcoholics. *Journal of Neural Transmission*, 108, 887-894.
- Bredenkamp, J. (1970). Über Maße der praktischen Signifikanz. *Zeitschrift für Psychologie*, 177, 310-318.
- Breitenstein, C., Korsukewitz, C., Floel, A., Kretzschmar, T., Diederich, K. & Knecht, S. (2006). Tonic dopaminergic stimulation impairs associative learning in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2552-2564.
- Bremner, J., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S. et al. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry*, 51, 273-279.
- Broderick, P. & Phelix, C. (1997). I. Serotonin (5-HT) within dopamine reward circuits signals open-field behavior. II. Basis for 5-HT-DA interaction in cocaine dysfunctional behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21, 227-260.
- Brody, A. L. (2006). Localizing tobacco dependence pathways with functional brain imaging. In N. Foundation (Hg.), *Understanding nicotine and tobacco addiction* (S. 153-170). Chichester: John Wiley Sons, Ltd.
- Buchkremer, G. & Minneker-Hügel, E. (2001). Rauchen. In N. Birbaumer, D. Frey, K. J. & H. Flor (Hg.), *Enzyklopädie der Psychologie / Serie 2: Enzyklopädie der Psychologie, Bd.3, Anwendung der Verhaltensmedizin: Bd 4*. Göttingen: Hogrefe.
- Buchner, A., Faul, F. & Erdfelder, E. (1997). *GPower: A priori, post-hoc, and compromise power analysis for the Macintosh*. Trier: Universität Trier.
- Butt, C., Hutton, S., Stitzel, J., Balogh, S., Owens, J. & Collins, A. (2003). A polymorphism in the alpha4 nicotinic receptor gene (Chrna4) modulates enhancement of nicotinic receptor function by ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 733-742.

- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest nach R. J. Stroop (FWIT)*. [Colour word interferencetest adapted from R. J. Stroop]. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 1–47.
- Cahill, K. & Ussher, M. (2007). Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005353.
- Campos, J., Frankel, C. & Camras, L. (2004). On the nature of emotion regulation. *Child Development*, 75, 377-394.
- Canales, J. (2007). Adult neurogenesis and the memories of drug addiction. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 257, 261-270.
- Cardenas, L., Tremblay, L., Naranjo, C., Herrmann, N., Zack, M. & Busto, U. (2002). Brain reward system activity in major depression and comorbid nicotine dependence. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapy*, 302, 1265-1271.
- Cardinal, R. & Everitt, B. (2004). Neural and psychological mechanisms underlying appetitive learning: links to drug addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 156-162.
- Cardinal, R., Parkinson, J., Hall, J. & Everitt, B. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 321-352.
- Carelli, R. (2002). The nucleus accumbens and reward: neurophysiological investigations in behaving animals. *Behavioral Cognition and Neuroscience Reviews*, 1, 281-296.
- Carlson, N. (2004). *Physiologische Psychologie*. München: Pearson.
- Carter, B. & Tiffany, S. (1999a). Cue-reactivity and the future of addiction research. *Addiction*, 94, 349-351.
- Carter, B. & Tiffany, S. (1999b). Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*, 94, 327-340.
- Chau, D., Roth, R. & Green, A. (2004). The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Current Psychiatry Reports*, 6, 391-399.
- Chen, Q., Wei, P. & Zhou, X. (2006). Distinct neural correlates for resolving stroop conflict at inhibited and noninhibited locations in inhibition of return. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 1937-1946.

- Chiu, P., Lohrenz, T. & Montague, P. (2008). Smokers' brains compute, but ignore, a fictive error signal in a sequential investment task. *Nature Neuroscience*, *11*, 514-520.
- Clark, D. (1983). ON THE INDUCTION OF DEPRESSED MOOD IN THE LABORATORY: EVALUATION AND COMPARISON OF THE VELTEN AND MUSICAL PROCEDURES. *Advances in Behavior Research and Therapy*, *5*, 27-49.
- Clark, L., Iversen, S. & Goodwin, G. (2001b). The influence of positive and negative mood states on risk taking, verbal fluency, and salivary cortisol. *Journal of Affective Disorders*, *63*, 179-187.
- Clark, L., Iversen, S. D. & Goodwin, G. M. (2001a). A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1605-1611.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Cohen, J., Dunbar, K. & McClelland, J. (1990). On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychological Review*, *97*, 332-361.
- Cole, P., Martin, S. & Dennis, T. (2004). Emotion regulation as a scientific construct: methodological challenges and directions for child development research. *Child Development*, *75*, 317-333.
- Compton, R., Banich, M., Mohanty, A., Milham, M., Herrington, J., Miller, G. et al. (2003). Paying attention to emotion: an fMRI investigation of cognitive and emotional stroop tasks. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *3*, 81-96.
- Cools, R., Sheridan, M., Jacobs, E. & D'Esposito, M. (2007). Impulsive personality predicts dopamine-dependent changes in frontostriatal activity during component processes of working memory. *Journal of Neuroscience*, *27*, 5506-5514.
- Corrigall, W., Franklin, K., Coen, K. & Clarke, P. (1992). The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*, *107*, 285-289.
- Cortina, J. M. & Nouri, H. (2000). *Effect size for ANOVA designs*. Thousand Oaks: Sage Publications.
- Covey, L., Glassman, A. & Stetner, F. (1997). Major depression following smoking

- cessation. *American Journal of Psychiatry*, 154, 263-265.
- Cox, S., Andrade, A. & Johnsrude, I. (2005). Learning to like: a role for human orbitofrontal cortex in conditioned reward. *Journal of Neuroscience*, 25, 2733-2740.
- Dailly, E., Chenu, F., Renard, C. & Bourin, M. (2004). Dopamine, depression and antidepressants. *Fundamentals in Clinical Pharmacology*, 18, 601-607.
- Damasio, A. (1997). Neuropsychology. Towards a neuropathology of emotion and mood. *Nature*, 386, 769-770.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. & Damasio, A. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264, 1102-1105.
- Dani, J. & Harris, R. (2005). Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nature Neuroscience*, 8, 1465-1470.
- Davey, C., Yucel, M. & Allen, N. (2008). The emergence of depression in adolescence: development of the prefrontal cortex and the representation of reward. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 1-19.
- Davidson, R. (2000). The neuroscience of affective style. In M. S. Gazzaniga (Hg.), *The New Cognitive Neuroscience* (S. 1149-1159). Cambridge: A Bradford Book.
- Davidson, R. (2002). Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry*, 51, 68-80.
- Davidson, R. (2004). Well-being and affective style: neural substrates and biobehavioural correlates. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 359, 1395-1411.
- Davidson, R., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B. & Putnam, K. (2002). Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53, 545-574.
- Daw, N., Kakade, S. & Dayan, P. (2002). Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Networks*, 15, 603-616.
- Dawkins, L., Acaster, S. & Powell, J. (2006). The effects of smoking and abstinence on experience of happiness and sadness in response to positively valenced, negatively valenced, and neutral film clips. *Addictive Behaviors*.
- Dawkins, L., Powell, J., West, R., Powell, J. & Pickering, A. (2006). A double-blind placebo controlled experimental study of nicotine: I-effects on incentive motivation. *Psychopharmacology (Berl)*, 189, 355-367.

- Delgado, M., Gillis, M. & Phelps, E. (2008). Regulating the expectation of reward via cognitive strategies. *Nature Neuroscience*, *11*, 880-881.
- Di Chiara, G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependence*, *38*, 95-137.
- Di Chiara, G. (1999). Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *European Journal of Pharmacology*, *375*, 13-30.
- Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioural Brain Research*, *137*, 75-114.
- Di Chiara, G. (2005). Dopamine, motivation, and reward. In S. B. Dunnett, M. Bentivoglio, A. Björklund & T. Hökfelt (Hg.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Dopamine. Volume 21* (S. 303–394). Amsterdam: Elsevier.
- Di Chiara, G. & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *85*, 5274-5278.
- Di Chiara, G., Loddo, P. & Tanda, G. (1999). Reciprocal changes in prefrontal and limbic dopamine responsiveness to aversive and rewarding stimuli after chronic mild stress: implications for the psychobiology of depression. *Biological Psychiatry*, *46*, 1624-1633.
- Diergaarde, L., Pattij, T., Poortvliet, I., Hogenboom, F., Vries, W. de, Schoffelmeer, A. et al. (2008). Impulsive choice and impulsive action predict vulnerability to distinct stages of nicotine seeking in rats. *Biological Psychiatry*, *63*, 301-308.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H. & Schulte-Markwort, E. (1998). *Weltgesundheitsorganisation Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis*. Bern: Hans Huber.
- Dinn, W., Aycicegi, A. & Harris, C. (2004). Cigarette smoking in a student sample: neurocognitive and clinical correlates. *Addictive Behaviors*, *29*, 107-126.
- Direnfeld, D. & Roberts, J. (2006). Mood congruent memory in dysphoria: the roles of state affect and cognitive style. *Behavior Research and Therapy*, *44*, 1275-1285.
- Dolan, R. & Vuilleumier, P. (2003). Amygdala automaticity in emotional processing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *985*, 348-355.
- Dols, M., Hout, M. van den, Kindt, M. & Willems, B. (2002). The urge to smoke

- depends on the expectation of smoking. *Addiction*, 97, 87-93.
- Dowling, T. (2007). 'New parenting,' psychotherapy, prenatal and perinatal care. *Nutrition and Health*, 19, 81-84.
- Dreisbach, G. & Goschke, T. (2004). How positive affect modulates cognitive control: reduced perseveration at the cost of increased distractibility. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 30, 343-353.
- Drevets, W. (2000a). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, 126, 413-431.
- Drevets, W. (2000b). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 813-829.
- Drevets, W. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 240-249.
- Drevets, W. (2003). Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 420-444.
- Drevets, W. (2007). Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 499-527.
- Drevets, W., Gautier, C., Price, J., Kupfer, D., Kinahan, P., Grace, A. et al. (2001). Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biological Psychiatry*, 49, 81-96.
- Drevets, W., Ongur, D. & Price, J. (1998). Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 3, 220-6, 190-1.
- Drevets, W., Price, J., Bardgett, M., Reich, T., Todd, R. & Raichle, M. (2002). Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 71, 431-447.
- Drevets, W., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T. & Raichle, M. E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *The Journal of Neuroscience*, 12, 3628-3641.
- Drobes, D., Elibero, A. & Evans, D. (2006). Attentional bias for smoking and affective stimuli: a Stroop task study. *Psychology of Addictive Behavior*, 20, 490-495.

- Drummond, D. (2000). What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction*, 95 Suppl 2, S129-44.
- Due, D., Huettel, S., Hall, W. & Rubin, D. (2002). Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry*, 159, 954-960.
- Dunlop, J., Roncarati, R., Jow, B., Bothmann, H., Lock, T., Kowal, D. et al. (2007). In vitro screening strategies for nicotinic receptor ligands. *Biochemical Pharmacology*, 74, 1172-1181.
- Dunn, B., Dalgleish, T. & Lawrence, A. (2006). The somatic marker hypothesis: A critical evaluation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 239-271.
- Dwoskin, L., Teng, L., Buxton, S. & Crooks, P. (1999). (S)-(-)-Cotinine, the major brain metabolite of nicotine, stimulates nicotinic receptors to evoke [3H]dopamine release from rat striatal slices in a calcium-dependent manner. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapy*, 288, 905-911.
- Elbert, T. & Rockstroh, S. (1990). *Psychopharmakologie*. Göttingen: Hogrefe.
- Elliott, R. & Dolan, R. (1999). Differential neural responses during performance of matching and nonmatching to sample tasks at two delay intervals. *Journal of Neuroscience*, 19, 5066-5073.
- Elliott, R., Frith, C. & Dolan, R. (1997). Differential neural response to positive and negative feedback in planning and guessing tasks. *Neuropsychologia*, 35, 1395-1404.
- Elliott, R., Rubinsztein, J., Sahakian, B. & Dolan, R. (2000). Selective attention to emotional stimuli in a verbal go/no-go task: an fMRI study. *Neuroreport*, 11, 1739-1744.
- Elliott, R., Rubinsztein, J., Sahakian, B. & Dolan, R. (2002). The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Archives General Psychiatry*, 59, 597-604.
- Elliott, R., Sahakian, B., Herrod, J., Robbins, T. & Paykel, E. (1997). Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: evidence for a diagnosis specific impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*, 63, 74-82.
- Elliott, R., Sahakian, B., Michael, A., Paykel, E. & Dolan, R. (1998). Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychological Medicine*, 28, 559-571.
- Elliott, R., Sahakian, B. J., McKay, A. P., Herrod, J. J., Robbins, T. W. & Paykel,

- E. S. (1996). Neuropsychological impairments in unipolar depression: The influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*, 26, 975-989.
- Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J. H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J. et al. (2006). Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1784-90.
- Ernst, M., Heishman, S., Spurgeon, L. & London, E. (2001). Smoking history and nicotine effects on cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, 25, 313-319.
- Ernst, M., Matochik, J., Heishman, S., Van Horn, J., Jons, P., Henningfield, J. et al. (2001). Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 4728-4733.
- Estes, W. K. (1994). *Classification and cognition*. New York: Oxford University Press.
- Everitt, B., Cardinal, R., Parkinson, J. & Robbins, T. (2003). Appetitive behavior: impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 233-250.
- Everitt, B., Dickinson, A. & Robbins, T. (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Research and Brain Research Reviews*, 36, 129-138.
- Everitt, B., Parkinson, J., Olmstead, M., Arroyo, M., Robledo, P. & Robbins, T. (1999). Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 412-438.
- Everitt, B. & Wolf, M. (2002). Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *Journal of Neuroscience*, 22, 3312-3320.
- Ezzati, M., Lopez, A., Rodgers, A., Vander Hoorn, S. & Murray, C. (2002). Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 360, 1347-1360.
- Fein, G., Klein, L. & Finn, P. (2004). Impairment on a simulated gambling task in long-term abstinent alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 1487-1491.
- Fein, G., Landman, B., Tran, H., McGillivray, S., Finn, P., Barakos, J. et al. (2006). Brain atrophy in long-term abstinent alcoholics who demonstrate impairment on a simulated gambling task. *Neuroimage*, 32, 1465-1471.
- Fellous, J.-M. & Suri, R. E. (2002). The Roles of Dopamine. In M. A. Arbib (Hg.),

- The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*. Cambridge: MIT Press.
- Fiorillo, C., Tobler, P. & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299, 1898-1902.
- Fiorillo, C., Tobler, P. & Schultz, W. (2005). Evidence that the delay-period activity of dopamine neurons corresponds to reward uncertainty rather than backpropagating TD errors. *Behavior and Brain Function*, 1, 7.
- Flannery, B., Volpicelli, J. & Pettinati, H. (1999). Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 1289-1295.
- Fossati, P., Hevenor, S., Graham, S., Grady, C., Keightley, M., Craik, F. et al. (2003). In search of the emotional self: an FMRI study using positive and negative emotional words. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1938-1945.
- Frank, M. (2005). Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 51-72.
- Frank, M. & Claus, E. (2006). Anatomy of a decision: striato-orbitofrontal interactions in reinforcement learning, decision making, and reversal. *Psychological Review*, 113, 300-326.
- Frank, M., Samanta, J., Moustafa, A. & Sherman, S. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, 318, 1309-1312.
- Frank, M., Seeberger, L. & O'reilly, R. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*, 306, 1940-1943.
- Franken, I. (2003). Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27, 563-579.
- Friederich, H. M. & Batra, A. (2002). Biologische und psychosoziale Bedingungen der Tabakabhängigkeit. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*, 11, 157-163.
- Gallagher, M. (2000). The amygdala and associativ learning. In J. P. Aggleton (Hg.), *The amygdala. Second edition a functional analysis*. London: Oxford University Press.
- Gallistel, C. (1974). Note on temporal summation in the reward system. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, 87, 870-875.
- Garlow, S. J. & Nemeroff, C. B. (2003). Neurobiology of depressive disorders. In

- R. J. Davidson, K. R. Scherer & H. H. Goldsmith (Hg.), *Handbook of affective science* (S. 1021–1046). New York: Oxford University Press.
- Gauggel, S. & Rathgeber, K. (2002). Neuropsychologie affektiver Störungen: Eine selektive Übersicht. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 13, 301–312.
- Gehring, W. & Willoughby, A. (2002). The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science*, 295, 2279–2282.
- Gemar, M., Kapur, S., Segal, Z., Brown, G. & Houle, S. (1996). Effects of self-generated sad mood on regional cerebral activity: a PET study in normal subjects. *Depression*, 4, 81–88.
- George, M., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ring, H. A., Casey, B. J. et al. (1994). Regional Brain Activity When Selecting a Response Despite Interference: An H2I5O PET Study of the Stroop and an Emotional Stroop. *Human Brain Mapping*, 1, 194–209.
- George, M., Ketter, T. M., Parekh, P. I., Horwitz, B., Herscovitch, P. & Post, R. M. (1995). Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *American Journal of Psychiatry*, 152, 341–351.
- George, M., Rogers, R. & Duka, T. (2005). The acute effect of alcohol on decision making in social drinkers. *Psychopharmacology (Berl)*, 182, 160–169.
- George, M., Wassermann, E. & Post, R. (1996). Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *Journal of the Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8, 373–382.
- Gerrards-Hesse, A., Spies, K. & Hesse, F. W. (1994). Experimental inductions of emotional states and their effectiveness: a review. *British Journal of Psychology*, 85, 55–78.
- Geyer, M., Krebs-Thomson, K., Braff, D. & Swerdlow, N. (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)*, 156, 117–154.
- Gluck, M. & Bower, G. (1988). From conditioning to category learning: an adaptive network model. *Journal of Experimental Psychology: General*, 117, 227–247.
- Gluck, M., Shohamy, D. & Myers, C. (2002). How do people solve the “weather prediction task?": individual variability in strategies for probabilistic category learning. *Learning and Memory*, 9, 408–418.
- Goff, D., Henderson, D. & Amico, E. (1992). Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *American Journal*

- of Psychiatry*, 149, 1189-1194.
- Goldman-Rakic, P. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron*, 113, 477-485.
- Goldstein, R., Alia-Klein, N., Cottone, L. A. & Volkow, N. D. (2006). The orbitofrontal cortex in drug addiction. In D. H. Zald & S. L. Rauch (Hg.), *The orbitofrontal cortex* (S. 481-544). London [u.a.]: Oxford University Press.
- Goldstein, R., Leskovic, A., Hoff, A., Hitzemann, R., Bashan, F., Khalsa, S. et al. (2004). Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 42, 1447-1458.
- Goldstein, R. & Volkow, N. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1642-1652.
- Goltz, C. von der & Kiefer, F. (2008). [Learning and memory in the pathogenesis of addiction.]. *Der Nervenarzt*, 79, 1006-1016.
- Gotlib, I., Sivers, H., Gabrieli, J., Whitfield-Gabrieli, S., Goldin, P., Minor, K. et al. (2005). Subgenual anterior cingulate activation to valenced emotional stimuli in major depression. *Neuroreport*, 16, 1731-1734.
- Goudriaan, A., Oosterlaan, J., Beurs, E. de & Brink, W. van den. (2005). Decision making in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *Brain Research and Cognitive Brain Research*, 23, 137-151.
- Goudriaan, A., Oosterlaan, J., Beurs, E. de & Brink, W. van den. (2006). Psychophysiological determinants and concomitants of deficient decision making in pathological gamblers. *Drug and Alcohol Dependence*, 84, 231-239.
- Groenewegen, H. & Uylings, H. (2000). The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Progress in Brain Research*, 126, 3-28.
- Gruber, O., Arendt, T. & Cramon, D. Y. von. (2002). Neurobiologische Grundlagen der Stirnhirnfunktionen. In H. Förstl (Hg.), *Frontalhirn – Funktionen und Erkrankungen* (S. 19-48). Berlin: Springer.
- Guyer, A., Kaufman, J., Hodgdon, H., Masten, C., Jazbec, S., Pine, D. et al. (2006). Behavioral alterations in reward system function: the role of childhood maltreatment and psychopathology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 1059-1067.

- Habel, U., Klein, M., Kellermann, T., Shah, N. & Schneider, F. (2005). Same or different? Neural correlates of happy and sad mood in healthy males. *Neuroimage*, 26, 206-214.
- Haber, S. (2003). The place of dopamine neurons within the organization of the forebrain. In G. Di Chiara (Hg.), *Handbook of Experimental Pharmacology, Dopamine in the CNS I. Volume 154*. (S. 43–62). Berlin: Springer.
- Haber, S., Fudge, J. & McFarland, N. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *Journal of Neuroscience*, 20, 2369-2382.
- Hagemann, D., Naumann, E., Becker, G., Maier, S. & Bartussek, D. (1998). Frontal brain asymmetry and affective style: a conceptual replication. *Psychophysiology*, 35, 372-388.
- Hare, T., Tottenham, N., Davidson, M., Glover, G. & Casey, B. (2005). Contributions of amygdala and striatal activity in emotion regulation. *Biological Psychiatry*, 57, 624-632.
- Harmsen, H., Bischof, G., Brooks, A., Hohagen, F. & Rumpf, H. (2006). The relationship between impaired decision-making, sensation seeking and readiness to change in cigarette smokers. *Addictive Behaviors*, 31, 581-592.
- Harris, J. (2006). Elemental representations of stimuli in associative learning. *Psychological Review*, 113, 584-605.
- Harrison, P. J. (2002). The neuropathology of primary mood disorder. *Brain*, 125, 1428-1449.
- Harro, J. & Oreland, L. (2001). Depression as a spreading adjustment disorder of monoaminergic neurons: A case for primary implications of the locus coeruleus. *Brain Research Review*, 38, 79-128.
- Hautzinger, M. (1997). Affektive Störungen. In K. Hahlweg & E. Anke (Hg.), *Bd. 2 Psychische Störungen und ihre Behandlungen* (S. 155–239). Göttingen: Hogrefe.
- Hautzinger, M. (2006). Affektive Störungen - Neuropsychologie. In H. Förstl, M. Hautzinger & G. Roth (Hg.), *Neurobiologie psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer.
- Hautzinger, M. (2008). Depressionen. In F. Petermann & H. Reinecker (Hg.), *Handbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie*. Göttingen: Hogrefe.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (2000). *Beck-Depressions-Inventar*

- (BDI). [*Beck depression inventory*]. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Hautzinger, M. & Jong-Meyer, R. de. (1997). Depressionen. In H. Reinecker (Hg.), *Klinische Psychologie* (S. 207–248). Göttingen: Hogrefe.
- Hautzinger, M. & Meyer, T. D. (2002). *Diagnostik affektiver Störungen*. Göttingen: Hogrefe.
- Healy, D. & McMonagle, T. (1997). The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. *Journal of Psychopharmacology*, *11*, S25-31.
- Heatherton, T., Kozlowski, L., Frecker, R. & Fagerstrom, K. (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, *86*, 1119-1127.
- Heidbreder, C. & Groenewegen, H. (2003). The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *27*, 555-579.
- Heinz, A. & Batra, A. (2003). *Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Buchholz, H., Grunder, G., Kumakura, Y. et al. (2005). Correlation of Alcohol Craving With Striatal Dopamine Synthesis Capacity and D2/3 Receptor Availability: A Combined [18F]DOPA and [18F]DMFP PET Study in Detoxified Alcoholic Patients. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 1515-1520.
- Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Hermann, D., Klein, S., Grusser, S. et al. (2004). Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1783-1789.
- Heishman, S. (1999). Behavioral and cognitive effects of smoking: relationship to nicotine addiction. *Nicotine and Tobacco Research*, *1 Suppl 2*, S143-7; discussion S165-6.
- Helmuth, L. (2001). Addiction. Beyond the pleasure principle. *Science*, *294*, 983-984.
- Henriques, J. & Davidson, R. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*, 535-545.
- Henriques, J. & Davidson, R. (2000). Decreased responsiveness to reward in depression. *Cognition Emotion*, *14*, 711–724.
- Henriques, J., Glowacki, J. & Davidson, R. (1994). Reward fails to alter response

- bias in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 460-466.
- Heyne, A., May, T., Goll, P. & Wolffgramm, J. (2000). Persisting consequences of drug intake: towards a memory of addiction. *Journal of Neural Transmission*, 107, 613-638.
- Hollerman, J. & Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature Neuroscience*, 1, 304-309.
- Horn, W. (1983). *Leistungsprüfsystem (LPS)*. [Performance examination test]. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Horvitz, J. (2002). Dopamine gating of glutamatergic sensorimotor and incentive motivational input signals to the striatum. *Behavioural Brain Research*, 137, 65-74.
- Huettel, S. (2006). Behavioral, but not reward, risk modulates activation of prefrontal, parietal, and insular cortices. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 6, 141-151.
- Hughes, J. (1993). Treatment of smoking cessation in smokers with past alcohol/drug problems. *Journal of Substance Abuse and Treatment*, 10, 181-187.
- Hughes, J., Pleasants, C. & Pickens, R. (1985). Measurement of reinforcement in depression: a pilot study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 16, 231-236.
- Hughes, J., Rose, G. & Callas, P. (2000). Nicotine is more reinforcing in smokers with a past history of alcoholism than in smokers without this history. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 1633-1638.
- Hughes, J., Stead, L. & Lancaster, T. (2002). Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD000031.
- Hughes, J., Stead, L. & Lancaster, T. (2007). Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD000031.
- Hurd, Y. L. & Hall, H. (2005). Human forebrain dopamine systems: Characterization of the normal brain and in relation to psychiatric disorders. In S. B. Dunnett, M. Bentivoglio, A. Björklund & T. Hökfelt (Hg.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Dopamine. Volume 21* (S. 525-571). Amsterdam: Elsevier.
- Husain, M., McDonald, W., Doraiswamy, P., Figiel, G., Na, C., Escalona, P. et al. (1991). A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Research*, 40, 95-99.

- Hyman, S., Malenka, R. & Nestler, E. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565-598.
- Ikemoto, S. & Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research and Brain Research Reviews*, 31, 6-41.
- Isen, A., Daubman, K. & Nowicki, G. (1987). Positive affect facilitates creative problem solving. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52, 1122-1131.
- Isen, A., Nygren, T. & Ashby, F. (1988). Influence of positive affect on the subjective utility of gains and losses: it is just not worth the risk. *Journal of Personality and Social Psychology*, 55, 710-717.
- Isen, A., Rosenzweig, A. & Young, M. (1991). The influence of positive affect on clinical problem solving. *Medical Decision Making*, 11, 221-227.
- Isen, A., Shalke, T., Clark, M. & Karp, L. (1978). Affect, accessibility of material in memory, and behavior: a cognitive loop? *Journal of Personality and Social Psychology*, 36, 1-12.
- Iyaniwura, T., Wright, A. & Balfour, D. (2001). Evidence that mesoaccumbens dopamine and locomotor responses to nicotine in the rat are influenced by pretreatment dose and strain. *Psychopharmacology (Berl)*, 158, 73-79.
- Jackson, M. & Moghaddam, B. (2001). Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 21, 676-681.
- Jacobsen, L., Krystal, J., Mencl, W., Westerveld, M., Frost, S. & Pugh, K. (2005). Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biological Psychiatry*, 57, 56-66.
- Jentsch, J. & Taylor, J. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*, 146, 373-390.
- Jentsch, J., Taylor, J., Elsworth, J., Redmond, D. J. & Roth, R. (1999). Altered frontal cortical dopaminergic transmission in monkeys after subchronic phencyclidine exposure: involvement in frontostriatal cognitive deficits. *Neuroscience*, 90, 823-832.
- Joel, D., Zohar, O., Afek, M., Hermesh, H., Lerner, L., Kuperman, R. et al. (2005). Impaired procedural learning in obsessive-compulsive disorder and Parkinson's

- disease, but not in major depressive disorder. *Behavioural Brain Research*, 157, 253-263.
- Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Filonov, D., Wustenberg, T., Villringer, A. et al. (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)*, 187, 222-228.
- Kalivas, P. & Nakamura, M. (1999). Neural systems for behavioral activation and reward. *Current Opinion in Neurobiology*, 9, 223-227.
- Kalivas, P. & Volkow, N. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1403-1413.
- Kapfhammer, H. (2007). Ausweg aus dem Grau in Grau - Diagnostik und Therapie depressiver Störungen. *CME-Fortbildung*, 4, 58-66.
- Karson, C., Berman, K., Kleinman, J. & Karoum, F. (1984). Seasonal variation in human central dopamine activity. *Psychiatry Research*, 11, 111-117.
- Keedwell, P., Andrew, C., Williams, S., Brammer, M. & Phillips, M. (2005). The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 58, 843-853.
- Keil, U. (2005). Grundlagen der Tabakabhängigkeit. In A. Batra (Hg.), *Tabakabhängigkeit*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Kelley, A. & Berridge, K. (2002). The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *Journal of Neuroscience*, 22, 3306-3311.
- Kelton, M., Kahn, H., Conrath, C. & Newhouse, P. (2000). The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 43, 274-282.
- Kenny, P. & Markou, A. (2006). Nicotine self-administration acutely activates brain reward systems and induces a long-lasting increase in reward sensitivity. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1203-1211.
- Kindt, M., Bierman, D. & Brosschot, J. (1997). Cognitive bias in spider fear and control children: assessment of emotional interference by a card format and a single-trial format of the stroop task. *Journal of Experimental Child Psychology*, 66, 163-179.
- Kirk, R. E. (1995). *Experimental Design: Procedures for the behavioral sciences*. Pacific Grove: Brooks Cole Publishing Company.
- Klimke, A., Larisch, R., Janz, A., Vosberg, H., Muller-Gartner, H. W. & Gaebel, W. (1999). Dopamine D2 receptor binding before and after treatment of major

- depression measured by [123I]IBZM SPECT. *Psychiatry Research*, 90, 91–101.
- Knowlton, B. (1999). What can neuropsychology tell us about category learning? *Trends in Cognitive Science*, 3, 123–124.
- Knowlton, B., Mangels, J. & Squire, L. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, 273, 1399–1402.
- Knowlton, B., Squire, L. & Gluck, M. (1994). Probabilistic classification learning in amnesia. *Learning and Memory*, 1, 106–120.
- Knowlton, B., Squire, L. R., Paulsen, J., Swerdlow, N., Swenson, M. & Butters, N. (1996). Dissociation within nondeclarative memory in Huntington's Disease. *Neuropsychology*, 10, 538–548.
- Knutson, B., Fong, G., Adams, C., Varner, J. & Hommer, D. (2001). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*, 12, 3683–3687.
- Knutson, B., Fong, G., Bennett, S., Adams, C. & Hommer, D. (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage*, 18, 263–272.
- Knutson, B. & Gibbs, S. (2007). Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E. & Hommer, D. (2000). FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage*, 12, 20–27.
- Koob, G. (2006). The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction*, 101 Suppl 1, 23–30.
- Kozlowski, L., Mann, R., Wilkinson, D. & Poulos, C. (1989). Cravings are ambiguous: ask about urges or desires. *Addictive Behaviors*, 14, 443–445.
- Krawczyk, D. (2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 631–664.
- Krishnan, K., Reed, D., Wilson, W., Saunders, W., Ritchie, J., Nemeroff, C. et al. (1992). RU486 in depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 16, 913–920.
- Kroeger, C. B. & Lohmann, B. (2001). *Tabakkonsum und Tabakabhängigkeit*. Göttingen: Hogrefe.
- Kroeger, C. B. & Lohmann, B. (2007). *Tabakkonsum und Tabakabhängigkeit*. Göttingen: Hogrefe.

- Kumari, V., Gray, J., ffytche, D., Mitterschiffthaler, M., Das, M., Zachariah, E. et al. (2003). Cognitive effects of nicotine in humans: an fMRI study. *Neuroimage*, *19*, 1002-1013.
- Köhler, T. (2000). *Rauschdrogen und andere psychotrope Substanzen: Formen, Wirkungen, Mechanismen*. Stuttgart [u.a.]: Kohlhammer.
- Laasonen-Balk, T., Kuikka, J., Viinamaki, H., Husso-Saastamoinen, M., Lehtonen, J. & Tiihonen, J. (1999). Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology (Berl)*, *144*, 282-285.
- Lafer, B., Renshaw, P. & Sachs, G. (1997). Major depression and the basal ganglia. *Psychiatric Clinics of North America*, *20*, 885-896.
- Lancaster, T., Stead, L. & Cahill, K. (2008). An update on therapeutics for tobacco dependence. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *9*, 15-22.
- Lane, R., Reiman, E., Ahern, G., Schwartz, G. & Davidson, R. (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *American Journal of Psychiatry*, *154*, 926-933.
- Larsson, A. & Engel, J. (2004). Neurochemical and behavioral studies on ethanol and nicotine interactions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *27*, 713-720.
- Laviolette, S. & Kooy, D. van der. (2003). The motivational valence of nicotine in the rat ventral tegmental area is switched from rewarding to aversive following blockade of the alpha7-subunit-containing nicotinic acetylcholine receptor. *Psychopharmacology (Berl)*, *166*, 306-313.
- LeDoux, J. (2000). The amygdala and emotion. In J. P. Aggleton (Hg.), *The amygdala. Second edition a functional analysis*. London: Oxford University Press.
- Lehrl, S. (1995). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)*. [Multiple choice vocabulary intelligence test]. Balingen: Perimed-Spitta.
- Lemke, M. (2007). [Antidepressant effects of dopamine agonists : Experimental and clinical findings.]. *Der Nervenarzt*, *78*, 31-38.
- Lemke, M., Puhl, P., Koethe, N. & Winkler, T. (1999). Psychomotor retardation and anhedonia in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *99*, 252-256.
- Lepow, B. & Friege, L. (1998). Eine Sozialformel zur Schätzung der prämorbidem Intelligenz. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, *27*, 1-8.
- Levin, E. (1992). Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology (Berl)*, *108*, 417-431.
- Levin, E. (2002). Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *Journal of*

- Neurobiology*, 53, 633-640.
- Levin, E., Connors, C., Silva, D., Hinton, S., Meck, W., March, J. et al. (1998). Transdermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacology (Berl)*, 140, 135-141.
- Levin, E. & Rezvani, A. (2002). Nicotinic treatment for cognitive dysfunction. *Current Drug Targets - CNS and Neurological Disorders*, 1, 423-431.
- Levin, E. & Rezvani, A. (2006). Nicotinic-antipsychotic drug interactions and cognitive function. *Current Drug Targets - CNS and Neurological Disorders*, 98, 185-205.
- Lewinsohn, P. M. (1974). The behavioral study and treatment of depression. In K. S. Calhoun, H. E. Adams & K. M. Mitchell (Hg.), *Innovative treatment methods in psychopathology* (S. 63–120). New York: Wiley.
- Lindinger, M., P. (2005). Die Motivation des Rauchers zur Abstinenz. In A. Batra (Hg.), *Tabakabhängigkeit*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Liotti, M., Mayberg, H. S., McGinnis, S., Brannan, S. L. & Jerabek, P. (2002). Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: Mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1830–1840.
- Lipton, P., Alvarez, P. & Eichenbaum, H. (1999). Crossmodal associative memory representations in rodent orbitofrontal cortex. *Neuron*, 22, 349-359.
- Ljungberg, T., Apicella, P. & Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, 67, 145-163.
- Lookingland, K. J. & Moore, K. E. (2005). Functional neuroanatomy of hypothalamic dopaminergic neuroendocrine systems. In S. B. Dunnett, M. Bentivoglio, A. Björklund & T. Hökfelt (Hg.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Dopamine. Volume 21*. Amsterdam: Elsevier.
- Lopez, O., Zivkovic, S., Smith, G., Becker, J., Meltzer, C. & DeKosky, S. (2001). Psychiatric symptoms associated with cortical-subcortical dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of the Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13, 56-60.
- MacNair, D. M., Lon, M. & F., D. L. (1971). *Manual for the profile of mood states*. San Diego: Educational and Industrial Testing Service.
- Macht, M. & Mueller, J. (2007). Immediate effects of chocolate on experimentally

- induced mood states. *Appetite*, 49, 667-674.
- Mackintosh, N. (1975). Blocking of conditioned suppression: role of the first compound trial. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 1, 335-345.
- Markou, A., Kosten, T. & Koob, G. (1998). Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 18, 135-174.
- Markowitsch, H. J., Neufeld, R., Calabrese, P., Deisinger, W. & Kessler, J. (2000). *Wechsler-Gedächtnistest - revidierte Fassung: WMS-R. Manual deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale. [Wechsler memory scale-Revised]*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Marsella, A. J., Hirschfeld, R. M. A. & Katz, M. M. (1987). *The measurement of depression*. New York, London: Guilford Press.
- Martin-Soelch, C., Leenders, K., Chevalley, A., Missimer, J., Kunig, G., Magyar, S. et al. (2001). Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. *Brain Research and Brain Research Reviews*, 36, 139-149.
- Martin-Soelch, C., Magyar, S., Kunig, G., Missimer, J., Schultz, W. & Leenders, K. (2001). Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study. *Experimental Brain Research*, 139, 278-286.
- Martin-Soelch, C., Missimer, J., Leenders, K. & Schultz, W. (2003). Neural activity related to the processing of increasing monetary reward in smokers and nonsmokers. *European Journal of Neuroscience*, 18, 680-688.
- Mathews, A. & Klug, F. (1993). Emotionality and interference with color-naming in anxiety. *Behavior Research and Therapy*, 31, 57-62.
- Mathews, A. & MacLeod, C. (1985). Selective processing of threat cues in anxiety states. *Behavior Research and Therapy*, 23, 563-569.
- Mathews, A. & Mackintosh, B. (2000). Induced emotional interpretation bias and anxiety. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 602-615.
- Mayberg, H. (1997). Limbic-cortical dysregulation: A proposed model of depression. *Journal of the Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 471-481.
- Mayberg, H., Liotti, M., Brannan, S., McGinnis, S., Mahurin, R., Jerabek, P. et al. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging

- PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156, 675–682.
- Mayberg, H. & McGinnis, S. (2000). Brain mapping: The applications - Mood and emotions. In A. W. Toga & J. C. Mazziotta (Hg.), *Brain mapping: The system* (S. 491–518). San Diego: Academic Press.
- Mayberg, H., Parikh, R., Morris, P. & Robinson, R. (1991). Spontaneous remission of post-stroke depression and temporal changes in cortical 5-HT₂-serotonin receptors. *Journal of the Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3, 80-83.
- Mazur, J. E. (2006). *Lernen und Verhalten*. München [u.a.]: Pearson.
- McBride, D., Barrett, S., Kelly, J., Aw, A. & Dagher, A. (2006). Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2728-2738.
- McClure, S., Berns, G. & Montague, P. (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*, 38, 339-346.
- Meehl, P. (1978). Theoretical risks and tabular asterisks: Sir Karl, Sir Ronald, and the slow progress of soft Psychology. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46, 806-834.
- Merikle, P., Smilek, D. & Eastwood, J. (2001). Perception without awareness: perspectives from cognitive psychology. *Cognition*, 79, 115-134.
- Mihailescu, S. & Drucker-Colin, R. (2000). Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Archives of Medical Research*, 31, 131-144.
- Miller, G. A. & Chapman, J. P. (2001). Missunderstanding analysis of covariance. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 40–48.
- Mimura, M., Oeda, R. & Kawamura, M. (2006). Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 12, 169-175.
- Mirenowicz, J. & Schultz, W. (1994). Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 72, 1024-1027.
- Mirenowicz, J. & Schultz, W. (1996). Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature*, 379, 449-451.
- Missale, C., Nash, S., Robinson, S., Jaber, M. & Caron, M. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews*, 78, 189-225.
- Mitchell, R. & Phillips, L. (2007). The psychological, neurochemical and functional

- neuroanatomical mediators of the effects of positive and negative mood on executive functions. *Neuropsychologia*, 45, 617-629.
- Mitchell, S. (1999). Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 146, 455-464.
- Mitterschiffthaler, M., Kumari, V., Malhi, G., Brown, R., Giampietro, V., Brammer, M. et al. (2003). Neural response to pleasant stimuli in anhedonia: an fMRI study. *Neuroreport*, 14, 177-182.
- Miyata, H. & Yanagita, T. (2001). Neurobiological mechanisms of nicotine craving. *Alcohol*, 24, 87-93.
- Mobbs, D., Greicius, M., Abdel-Azim, E., Menon, V. & Reiss, A. (2003). Humor modulates the mesolimbic reward centers. *Neuron*, 40, 1041-1048.
- Moeller, H.-J., Mueller, W. E. & Rüther, E. (2002). *Moderne Antidepressiva*. Stuttgart: Thieme.
- Mogg, K. & Bradley, B. (2002). Selective processing of smoking-related cues in smokers: manipulation of deprivation level and comparison of three measures of processing bias. *Journal of Psychopharmacology*, 16, 385-392.
- Mogg, K., Field, M. & Bradley, B. (2005). Attentional and approach biases for smoking cues in smokers: an investigation of competing theoretical views of addiction. *Psychopharmacology (Berl)*, 180, 333-341.
- Montague, P., Dayan, P., Person, C. & Sejnowski, T. (1995). Bee foraging in uncertain environments using predictive hebbian learning. *Nature*, 377, 725-728.
- Montague, P., Hyman, S. & Cohen, J. (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*, 431, 760-767.
- Monterosso, J., Ehrman, R., Napier, K., O'Brien, C. & Childress, A. (2001). Three decision-making tasks in cocaine-dependent patients: do they measure the same construct? *Addiction*, 96, 1825-1837.
- Monti, P., Rohsenow, D. & Hutchison, K. (2000). Toward bridging the gap between biological, psychobiological and psychosocial models of alcohol craving. *Addiction*, 95, S229-36.
- Morari, M., Marti, M., Sbrenna, S., Fuxe, K., Bianchi, C. & Beani, L. (1998). Reciprocal dopamine-glutamate modulation of release in the basal ganglia. *Neurochemistry International*, 33, 383-397.
- Morris, J., Ohman, A. & Dolan, R. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 393, 467-470.

- Mueller, V., Mucha, R. F., Ackermann, K. & Pauli, P. (2001). Die Erfassung des Cravings bei Rauchern mit einer deutschen Version des "Questionnaire on Smoking Urges" (QSU-G). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 30, 164–171.
- Munafò, M., Mogg, K., Roberts, S., Bradley, B. & Murphy, M. (2003). Selective processing of smoking-related cues in current smokers, ex-smokers and never-smokers on the modified Stroop task. *Journal of Psychopharmacology*, 17, 310-316.
- Murphy, F., Nimmo-Smith, I. & Lawrence, A. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 3, 207-233.
- Must, A., Juhasz, A., Rimanoczy, A., Szabo, Z., Keri, S. & Janka, Z. (2007). Major depressive disorder, serotonin transporter, and personality traits: why patients use suboptimal decision-making strategies? *Journal of Affective Disorders*, 103, 273-276.
- Must, A., Szabo, Z., Bodi, N., Szasz, A., Janka, Z. & Keri, S. (2006). Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 90, 209-215.
- Nader, K. & Balleine, B. (2007). Ambiguity and anxiety: when a glass half full is empty. *Nature Neuroscience*, 10, 807-808.
- Naranjo, C., Tremblay, L. & Busto, U. (2001). The role of the brain reward system in depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25, 781-823.
- Nestler, E. & Carlezon, W. J. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological Psychiatry*, 59, 1151-1159.
- Nestler, E. & Malenka, R. (2004). The addicted brain. *Scientific American*, 290, 78-85.
- Neuhaus, A., Bajbouj, M., Kienast, T., Kalus, P., Haebler, D. von, Winterer, G. et al. (2006). Persistent dysfunctional frontal lobe activation in former smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 186, 191-200.
- Neumeister, A., Willeit, M., Praschak-Rieder, N., Asenbaum, S., Stastny, J., Hilger, E. et al. (2001). Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls. *Psychological Medicine*, 31, 1467-1473.

- Neve, K., Seamans, J. & Trantham-Davidson, H. (2004). Dopamine receptor signaling. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, 24, 165-205.
- Newman, J., Widom, C. & Nathan, S. (1985). Passive avoidance in syndromes of disinhibition: psychopathy and extraversion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48, 1316-1327.
- Nisell, M., Nomikos, G. & Svensson, T. (1994). Infusion of nicotine in the ventral tegmental area or the nucleus accumbens of the rat differentially affects accumbal dopamine release. *Pharmacology and Toxicology*, 75, 348-352.
- Nisell, M., Nomikos, G. & Svensson, T. (1995). Nicotine dependence, midbrain dopamine systems and psychiatric disorders. *Pharmacology and Toxicology*, 76, 157-162.
- Noble, E. (2000). Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *European Psychiatry*, 15, 79-89.
- Noble, E., Blum, K., Ritchie, T., Montgomery, A. & Sheridan, P. (1991). Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Archives General Psychiatry*, 48, 648-654.
- Noble, E., St Jeor, S., Ritchie, T., Sydulko, K., St Jeor, S., Fitch, R. et al. (1994). D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Medical Hypotheses*, 42, 257-260.
- O'Doherty, J. (2003). Can't learn without you: predictive value coding in orbitofrontal cortex requires the basolateral amygdala. *Neuron*, 39, 731-733.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M., Rolls, E., Hornak, J. & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4, 95-102.
- Oaksford, M., Morris, F., Grainger, B. & Williams, J. M. G. (1996). Mood, reasoning and central executive processes. *Journal of Experimental Psychology*, 22, 476-492.
- Ohmura, Y., Takahashi, T. & Kitamura, N. (2005). Discounting delayed and probabilistic monetary gains and losses by smokers of cigarettes. *Psychopharmacology (Berl)*, 182, 508-515.
- Olausson, P., Jentsch, J. & Taylor, J. (2003). Repeated nicotine exposure enhances reward-related learning in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1264-1271.
- Olds, J. & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative Physiology*

- and Psychology*, 47, 419-427.
- Oswald, L., Wong, D., McCaul, M., Zhou, Y., Kuwabara, H., Choi, L. et al. (2005). Relationships among ventral striatal dopamine release, cortisol secretion, and subjective responses to amphetamine. *Neuropsychopharmacology*, 30, 821-832.
- Ottowitz, W. E., Dougherty, D. D. & Savage, C. R. (2002). The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder: Implication for application of the medical disease model to psychiatric disorders. *Harvard Review Psychiatry*, 10, 86–99.
- Padwal, R. & Majumdar, S. (2007). Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*, 369, 71-77.
- Paelecke-Habermann, Y., Ebersbach, G. & Leplow, B. (2007). Depressivität und Depression bei der Parkinson-Erkrankung. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 18, 207–232.
- Paelecke-Habermann, Y., Rummel, K. & Leplow, B. (2006). Hausinterne deutsche bersetzung des Michigan Nicotine Reinforcement Questionnaire (M-NRQ, von Pomerleau, O. F., Fagerstrom, K. O., Marks, J. L., Tate, J. C. und Pomerleau C. S.).
- Palmiter, R. (2007). Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends in Neurosciences*, 30, 375-381.
- Paradiso, S., Johnson, D. L., Andreasen, N. C., O'Leary, D. A., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L. et al. (1999). Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1618–1629.
- Pardo, J., Pardo, P. & Raichle, M. (1993). Neural correlates of self-induced dysphoria. *American Journal of Psychiatry*, 150, 713-719.
- Park, J. & Banaji, M. (2000). Mood and heuristics: the influence of happy and sad states on sensitivity and bias in stereotyping. *Journal of Personality and Social Psychology*, 78, 1005-1023.
- Parkinson, J., Dalley, J., Cardinal, R., Bamford, A., Fehnert, B., Lachenal, G. et al. (2002). Nucleus accumbens dopamine depletion impairs both acquisition and performance of appetitive Pavlovian approach behaviour: implications for mesoaccumbens dopamine function. *Behavioural Brain Research*, 137,

149-163.

- Pearce, J. & Bouton, M. (2001). Theories of associative learning in animals. *Annual Review of Psychology*, 52, 111-139.
- Petrides, M. (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Experiments in Brain Research*, 133, 44-54.
- Petrides, M. & Pandya, D. (1999). Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *European Journal of Neuroscience*, 11, 1011-1036.
- Petrides, M. & Pandya, D. (2004). The frontal cortex. In G. Paxinos & J. Maj (Hg.), *The human nervous system*. Amsterdam: Elsevier.
- Phan, K., Wager, T., Taylor, S. & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16, 331-348.
- Phillips, L., Bull, R., Adams, E. & Fraser, L. (2002). Positive mood and executive function: evidence from stroop and fluency tasks. *Emotion*, 2, 12-22.
- Phillips, M. & Olds, J. (1969). Unit activity: motivation-dependent responses from midbrain neurons. *Science*, 165, 1269-1271.
- Pizzagalli, D., Sherwood, R., Henriques, J. & Davidson, R. (2005). Frontal brain asymmetry and reward responsiveness: a source-localization study. *Psychological Science*, 16, 805-813.
- Poldrack, R., Clark, J., Pare-Blagoev, E., Shohamy, D., Creso Moyano, J., Myers, C. et al. (2001). Interactive memory systems in the human brain. *Nature*, 414, 546-550.
- Pomerleau, O., Fagerstrom, K., Marks, J., Tate, J. & Pomerleau, C. (2003). Development and validation of a self-rating scale for positive- and negative-reinforcement smoking: The Michigan Nicotine Reinforcement Questionnaire. *Nicotine and Tobacco Research*, 5, 711-718.
- Posner, M. I. & DiGirolamo, G. J. (2000). Attention in cognitive neuroscience: An overview. In M. S. Gazzaniga (Hg.), *The New Cognitive Neuroscience* (S. 623-631). Cambridge: A Bradford Book.
- Posner, M. I. & Raichle, M. E. (1996). *Bilder des Geistes. [Images of mind]*. Heidelberg: Spektrum.
- Powell, J., Pickering, A., Dawkins, L., West, R. & Powell, J. (2004). Cognitive and psychological correlates of smoking abstinence, and predictors of successful

- cessation. *Addictive Behaviors*, 29, 1407-1426.
- Powell, J., Tait, S. & Lessiter, J. (2002). Cigarette smoking and attention to signals of reward and threat in the Stroop paradigm. *Addiction*, 97, 1163-1170.
- Quirk, M., O'Neill, M. & Perez, X. (2007). Nicotine neuroprotection against nigrostriatal damage: importance of the animal model. *Trends in Pharmacological Science*, 28, 229-235.
- Raghunathan, R. & Pham, M. (1999). All Negative Moods Are Not Equal: Motivational Influences of Anxiety and Sadness on Decision Making. *Organizational behavior and human decision processes*, 79, 56-77.
- Rajkowska, G. (2003). Depression: what we can learn from postmortem studies. *Neuroscientist*, 9, 273-284.
- Rammsayer, T., Rodewald, S. & Groh, D. (2000). Dopamine-antagonistic, anticholinergic, and GABAergic effects on declarative and procedural memory functions. *Brain Research and Cognitive Brain Research*, 9, 61-71.
- Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, A. N. & Rosenberg, R. (2002). Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43, 239-251.
- Redgrave, P., Prescott, T. & Gurney, K. (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, 89, 1009-1023.
- Reischies, F. M. (2007). Psychopathologie - Merkmale psychischer Krankheitsbilder und klinische Neurowissenschaft. Berlin: Springer.
- Rescorla, R. (1972). Configuralconditioning in discrete-trial bar pressing. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, 79, 307-317.
- Reynolds, S. & Berridge, K. (2002). Positive and negative motivation in nucleus accumbens shell: bivalent rostrocaudal gradients for GABA-elicited eating, taste liking/disliking reactions, place preference/avoidance, and fear. *Journal of Neuroscience*, 22, 7308-7320.
- Rezvani, A. & Levin, E. (2001). Cognitive effects of nicotine. *Biological Psychiatry*, 49, 258-267.
- Richter, P., Werner, J. & Bastine, R. (1994). Psychometrische Eigenschaften des Beck-Depressionsinventars (BDI): Ein Überblick. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 23, 3-19.
- Rilling, J., Gutman, D., Zeh, T., Pagnoni, G., Berns, G. & Kilts, C. (2002). A neural basis for social cooperation. *Neuron*, 35, 395-405.

- Robbins, T. (2005). Role of cortical and striatal dopamine in cognitive function. In S. B. Dunnett, M. Bentivoglio, A. Björklund & T. Hökfelt (Hg.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Dopamine. Volume 21* (S. 395–434). Amsterdam: Elsevier.
- Robbins, T. & Ehrman, R. (1998). Cocaine use is associated with increased craving in outpatient cocaine abusers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 6, 217-224.
- Robbins, T., Muir, J. L., Killcross, A. S. & Pretsell, D. (1993). *Methods of assessing attention and stimulus control in the rat* (Bd. Behavioural Neuroscience: A Practical Approach,; A. Sahgal, Hg.). Oxford: RI-Press.
- Roberts, D., Corcoran, M. & Fibiger, H. (1977). On the role of ascending catecholaminergic systems in intravenous self-administration of cocaine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 6, 615-620.
- Roberts, D., Koob, G., Klonoff, P. & Fibiger, H. (1980). Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 12, 781-787.
- Robinson, R. (1998). *The Clinical neuropsychiatry of stroke*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.
- Robinson, T. & Berridge, K. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research and Brain Research Reviews*, 18, 247-291.
- Robinson, T. & Berridge, K. (2000). The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, 95 Suppl 2, S91-117.
- Robinson, T. & Berridge, K. (2001). Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, 96, 103-114.
- Robinson, T. & Berridge, K. (2003). Addiction. *Annual Review of Psychology*, 54, 25-53.
- Rodriguez, P., Aron, A. & Poldrack, R. (2006). Ventral-striatal/nucleus-accumbens sensitivity to prediction errors during classification learning. *Human Brain Mapping*, 27, 306-313.
- Rogers, M. A., Bradshaw, J. L., Pantelis, C. & Phillips, J. G. (1998). Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Research Bulletin*, 47, 297–310.
- Rokke, P., Arnell, K., Koch, M. & Andrews, J. (2002). Dual-task attention deficits in dysphoric mood. *Journal of Abnormal Psychology*, 111, 370-379.

- Rolls, E. (2000a). Precis of The brain and emotion. *The Behavioral and brain sciences*, 23, 177-91; discussion 192-233.
- Rolls, E. (2000b). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*, 10, 284–294.
- Rolls, E. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55, 11-29.
- Rolls, E. (2005). *Emotion explained*. Oxford: Oxford University Press.
- Rolls, E. (2008). *Memory, attention, and decision making*. London [u.a.]: Oxford University Press.
- Roth, G. & Dicke, U. (2006). Funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems. In H. Förstl, M. Hautzinger & G. Roth (Hg.), *Neurobiologie psychischer Störungen* (S. 1–74). Heidelberg: Springer.
- Saint-Cyr, J. (2003). Frontal-striatal circuit functions: context, sequence, and consequence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 103-127.
- Saint-Cyr, J. (2005). Basal ganglia: functional perspectives and behavioral domains. *Advances in Neurology*, 96, 1-16.
- Salamone, J. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behavioural Brain Research*, 61, 117-133.
- Salamone, J. (2007). Functions of mesolimbic dopamine: changing concepts and shifting paradigms. *Psychopharmacology (Berl)*, 191, 389.
- Salamone, J., Correa, M., Farrar, A. & Mingote, S. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Salamone, J., Correa, M., Mingote, S. & Weber, S. (2003). Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapy*, 305, 1-8.
- Salamone, J., Cousins, M. & Snyder, B. (1997). Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21, 341-359.
- Sasaki-Adams, D. & Kelley, A. (2001). Serotonin-dopamine interactions in the control of conditioned reinforcement and motor behavior. *Neuropsychopharmacology*, 25, 440-452.
- Saß, H., Wittchen, H.-U. & Zaudig, M. (1998). *Diagnostisches und Statistisches*

- Manual Psychischer Störungen (DSM-IV)*. [Diagnostic and statistical manual of mental disorders]. Göttingen: Hogrefe.
- Schacter, D. (1997). The cognitive neuroscience of memory: perspectives from neuroimaging research. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 352, 1689-1695.
- Schandry, R. (2006). *Biologische Psychologie*. Weinheim: Beltz PVU.
- Schlaepfer, T., Cohen, M., Frick, C., Kosel, M., Brodessa, D., Axmacher, N. et al. (2008). Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*, 33, 368-377.
- Schmidt, W. & Beninger, R. (2006). Behavioural sensitization in addiction, schizophrenia, Parkinson's disease and dyskinesia. *Neurotoxicity research*, 10, 161-166.
- Schneider, F., Habel, U. & Bestmann, S. (2002). Affektive Störungen. In H. Förstl (Hg.), *Frontalhirn – Funktionen und Erkrankungen* (S. 207–240). Berlin: Springer.
- Schoenbaum, G., Chiba, A. & Gallagher, M. (1998). Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nature Neuroscience*, 1, 155-159.
- Schoenbaum, G., Nugent, S., Saddoris, M. & Gallagher, M. (2002). Teaching old rats new tricks: age-related impairments in olfactory reversal learning. *Neurobiology of aging*, 23, 555-564.
- Schoenbaum, G., Roesch, M. & Stalnaker, T. (2006). Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends in Neurosciences*, 29, 116-124.
- Schroeder, B., Binzack, J. & Kelley, A. (2001). A common profile of prefrontal cortical activation following exposure to nicotine- or chocolate-associated contextual cues. *Neuroscience*, 105, 535-545.
- Schultz, W. (1994). Behavior-related activity of primate dopamine neurons. *Revue neurologique*, 150, 634-639.
- Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 191-197.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1-27.
- Schultz, W. (1999). The Reward Signal of Midbrain Dopamine Neurons. *News in physiological sciences : an international journal of physiology produced*

- jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society, 14, 249-255.
- Schultz, W. (2001). Reward signaling by dopamine neurons. *Neuroscientist*, 7, 293-302.
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36, 241-263.
- Schultz, W., Apicella, P. & Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *Journal of Neuroscience*, 13, 900-913.
- Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275, 1593-1599.
- Schultz, W. & Romo, R. (1990). Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to stimuli eliciting immediate behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, 63, 607-624.
- Schultz, W., Tremblay, L. & Hollerman, J. (1998). Reward prediction in primate basal ganglia and frontal cortex. *Neuropharmacology*, 37, 421-429.
- Schultz, W., Tremblay, L. & Hollerman, J. (2000). Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cerebral Cortex*, 10, 272-284.
- Schumann, A., Estabrooks, P. A., Nigg, C. R. & Hill, J. (2003). Validation of the stages of change with mild, moderate, and strenuous physical activity behavior, intentions, and self-efficacy. *International Journal of Sports Medicine*, 5, 363-365.
- Schwarting, W. (1997). Verhaltenseffekte von Dopamin. *Psychologische Rundschau*, 3-14.
- Self, D. (1998). Neural substrates of drug craving and relapse in drug addiction. *Annals of medicine*, 30, 379-389.
- Seligman, M. (1978). Learned helplessness as a model of depression. Comment and integration. *Journal of Abnormal Psychology*, 87, 165-179.
- Sesack, S. & Carr, D. (2002). Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiology and behavior*, 77, 513-517.
- Sevy, S., Hassoun, Y., Bechara, A., Yechiam, E., Napolitano, B., Burdick, K. et al. (2006). Emotion-based decision-making in healthy subjects: short-term effects of reducing dopamine levels. *Psychopharmacology (Berl)*, 188, 228-235.
- Shadel, W., Niaura, R. & Abrams, D. (2004). Thinking about craving: an experi-

- mental analysis of smokers' spontaneous self-reports of craving. *Addictive Behaviors*, 29, 811-815.
- Shadel, W. & Shiffman, S. (2005). Assessment of Addictive Behaviors. In D. M. Donovan & G. A. Marlett (Hg.), (S. 113–153). New York: The Guilford Press.
- Shah, P., O'Carroll, R., Rogers, A., Moffoot, A. & Ebmeier, K. (1999). Abnormal response to negative feedback in depression. *Psychological Medicine*, 29, 63-72.
- Shankman, S., Klein, D., Tenke, C. & Bruder, G. (2007). Reward sensitivity in depression: a biobehavioral study. *Journal of Abnormal Psychology*, 116, 95-104.
- Shiffman, S. & Jarvik, M. (1976). Smoking withdrawal symptoms in two weeks of abstinence. *Psychopharmacology (Berl)*, 50, 35-39.
- Shiffman, S., Johnston, J., Khayrallah, M., Elash, C., Gwaltney, C., Paty, J. et al. (2000). The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*, 148, 33-40.
- Shizgal, P. & Arvanitogiannis, A. (2003). Neuroscience. Gambling on dopamine. *Science*, 299, 1856-1858.
- Shizgal, P., Schindler, D. & Rompre, P. (1989). Forebrain neurons driven by rewarding stimulation of the medial forebrain bundle in the rat: comparison of psychophysical and electrophysiological estimates of refractory periods. *Brain Research*, 499, 234-248.
- Shohamy, D., Myers, C., Onlaor, S. & Gluck, M. (2004). Role of the basal ganglia in category learning: how do patients with Parkinson's disease learn? *Behavioral Neuroscience*, 118, 676-686.
- Siegel, S. (1988). Drug anticipation and the treatment of dependence. *National Institute on Drug Abuse research monograph series*, 84, 1-24.
- Skolnick, P. (2005). Dopamine and Depression. In J. W. Schmidt & R. A. Reith (Hg.), *Dopamine and glutamate in psychiatric disorders*. Totowa, N.: Humana Press.
- Smoski, M., Lynch, T., Rosenthal, M., Cheavens, J., Chapman, A. & Krishnan, R. (2008). Decision-making and risk aversion among depressive adults. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*.
- Soares, J. C. & Mann, J. J. (1997). The anatomy of mood disorders—Review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, 41, 86–106.

- Sobottka, B. (2007). *Entscheidungsverhalten bei pathologischen Glücksspielern*. Pabst Science Publishers.
- Spinella, M. (2002). Correlations between orbitofrontal dysfunction and tobacco smoking. *Addiction Biology*, 7, 381-384.
- Spinella, M. (2005). Self-rated executive function: development of the executive function index. *International Journal of Neuroscience*, 115, 649-667.
- Spyraki, C., Fibiger, H. & Phillips, A. (1982a). Attenuation by haloperidol of place preference conditioning using food reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)*, 77, 379-382.
- Spyraki, C., Fibiger, H. & Phillips, A. (1982b). Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning. *Brain Research*, 253, 185-193.
- Spyraki, C., Fibiger, H. & Phillips, A. (1983). Attenuation of heroin reward in rats by disruption of the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology (Berl)*, 79, 278-283.
- Squire, L., Knowlton, B. & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology*, 44, 453-495.
- Squire, L., Stark, C. & Clark, R. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279-306.
- Squire, L. & Zola, S. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 13515-13522.
- Steiner, J., Glaser, D., Hawilo, M. & Berridge, K. (2001). Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25, 53-74.
- Stewart, R. & Dommert, E. (2006). Subcortical control of dopamine neurons: the good, the bad and the unexpected. *Brain Research Bulletin*, 71, 1-3.
- Strauss, M. E. (2001). Demonstrating specific cognitive deficits: A psychometric perspective. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 6-14.
- Stroop, R. J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 28, 643-662.
- Suri, R. & Schultz, W. (1998). Learning of sequential movements by neural network model with dopamine-like reinforcement signal. *Experimental Brain Research*, 121, 350-354.

- Suri, R. & Schultz, W. (1999). A neural network model with dopamine-like reinforcement signal that learns a spatial delayed response task. *Neuroscience*, *91*, 871-890.
- Svoboda, E., McKinnon, M. & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, *44*, 2189-2208.
- Swanson, L. (2003). The amygdala and its place in the cerebral hemisphere. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *985*, 174-184.
- Taylor, J., Elsworth, J., Lawrence, M., Sladek, J. J., Roth, R. & Redmond, D. J. (1999). Spontaneous blink rates correlate with dopamine levels in the caudate nucleus of MPTP-treated monkeys. *Experimental Neurology*, *158*, 214-220.
- Teasdale, J. & Dent, J. (1987). Cognitive vulnerability to depression: an investigation of two hypotheses. *British Journal of Clinical Psychology*, *26*, 113-126.
- Teasdale, J., Howard, R., Cox, S., Ha, Y., Brammer, M., Williams, S. et al. (1999). Functional MRI study of the cognitive generation of affect. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 209-215.
- Teasdale, J., Lloyd, C. & Hutton, J. (1998). Depressive thinking and dysfunctional schematic mental models. *British Journal of Clinical Psychology*, *37*, 247-257.
- Thewissen, R., Hout, M. van den, Havermans, R. & Jansen, A. (2005). Context-dependency of cue-elicited urge to smoke. *Addiction*, *100*, 387-396.
- Thiel, A., Hilker, R., Kessler, J., Habedank, B., Herholz, K. & Heiss, W. (2003). Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *Journal of Neural Transmission*, *110*, 1289-1301.
- Tiffany, S. & Drobes, D. (1991). The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *British Journal of Addiction*, *86*, 1467-1476.
- Toates, F. (1986). *Motivational systems*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Tomarken, A., Davidson, R. & Henriques, J. (1990). Resting frontal brain asymmetry predicts affective responses to films. *Journal of Personality and Social Psychology*, *59*, 791-801.
- Tremblay, L., Hollerman, J. & Schultz, W. (1998). Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate striatum. *Journal of Neurophysiology*, *80*, 964-977.
- Tremblay, L., Naranjo, C., Cardenas, L., Herrmann, N. & Busto, U. (2002). Probing brain reward system function in major depressive disorder: altered response to dextroamphetamine. *Archives General Psychiatry*, *59*, 409-416.

- Tremblay, L., Naranjo, C., Graham, S., Herrmann, N., Mayberg, H., Hevenor, S. et al. (2005). Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Archives General Psychiatry*, 62, 1228-1236.
- Tremblay, L. & Schultz, W. (1999). Relative reward preference in primate orbito-frontal cortex. *Nature*, 398, 704-708.
- Trepel, M. (2004). *Neuroanatomie*. München: Urban Schwarzenberg.
- Tretter, F. & Müller, A. (2001). *Die psychologische Therapie der Sucht*. Göttingen [u. a.]: Hogrefe.
- True, W., Xian, H., Scherrer, J., Madden, P., Bucholz, K., Heath, A. et al. (1999). Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Archives General Psychiatry*, 56, 655-661.
- Tucker, K., Potenza, M., Beauvais, J., Browndyke, J., Gottschalk, P. & Kosten, T. (2004). Perfusion abnormalities and decision making in cocaine dependence. *Biological Psychiatry*, 56, 527-530.
- Tzschentke, T. (2007). Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addiction Biology*, 12, 227-462.
- Uekermann, J. & Daum, I. (2000). Neuropsychologische Veränderungen bei Depressionen. In M. Lasar & U. Trenckmann (Hg.), *Depressionen - Neue Befunde aus Klinik und Wissenschaft* (S. 109-126). Lengerich: Pabst.
- Veiel, H. O. F. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 587-603.
- Velicer, W., Diclemente, C., Rossi, J. & Prochaska, J. (1990). Relapse situations and self-efficacy: an integrative model. *Addictive Behaviors*, 15, 271-283.
- Verheul, R., Brink, W. van den & Geerlings, P. (1999). A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 34, 197-222.
- Volkow, N. & Fowler, J. (1992). Neuropsychiatric disorders: investigation of schizophrenia and substance abuse. *Seminars in Nuclear Medicine*, 22, 254-267.
- Volkow, N., Fowler, J. & Wang, G. (1999). Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 13, 337-345.
- Volkow, N., Fowler, J. & Wang, G. (2003a). Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in substance abuse research.

- Seminars in Nuclear Medicine*, 33, 114-128.
- Volkow, N., Fowler, J. & Wang, G. (2003b). The addicted human brain: insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*, 111, 1444-1451.
- Volkow, N., Fowler, J., Wang, G. & Goldstein, R. (2002). Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 610-624.
- Volkow, N., Fowler, J., Wolf, A. & Gillespi, H. (1991). Metabolic studies of drugs of abuse. *National Institute on Drug Abuse research monograph series*, 105, 47-53.
- Volkow, N. & Li, T. (2005). The neuroscience of addiction. *Nature Neuroscience*, 8, 1429-1430.
- Volkow, N., Wang, G., Fowler, J., Franceschi, D., Thanos, P., Wong, C. et al. (2000). Cocaine abusers show a blunted response to alcohol intoxication in limbic brain regions. *Life Sciences*, 66, PL161-7.
- Volkow, N., Wang, G., Fowler, J., Logan, J., Gatley, S., Hitzemann, R. et al. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 386, 830-833.
- Volkow, N., Wang, G., Newcorn, J., Telang, F., Solanto, M., Fowler, J. et al. (2007). Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives General Psychiatry*, 64, 932-940.
- Vries, M. de, Holland, P. W. & Witteman, C. L. (2008). In the winning mood: Affect in the Iowa gambling task. *Judgment and Decision Making*, 42-50.
- Vuilleumier, P., Armony, J. L. & Dolan, R. I. (2004). Reciprocal links between emotion and attention. In R. S. J. Frackowiak et al. (Hg.), *Human brain function* (S. 445). London.: Oxford University Press.
- Wagar, B. & Dixon, M. (2006). Affective guidance in the Iowa gambling task. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 6, 277-290.
- Watanabe, T., Morimoto, K., Nakamura, M. & Suwaki, H. (1998). Modification of behavioral responses induced by electrical stimulation of the ventral tegmental area in rats. *Behavioural Brain Research*, 93, 119-129.
- Waters, A. & Sayette, M. (2006). Implicit cognition and tobacco addiction. In R. A. Wiers & A. W. Stacey (Hg.), *Handbook of implicit cognition and addiction*. Thousand Oaks, London, New Dehli: Sage.

- Waters, A., Shiffman, S., Sayette, M., Paty, J., Gwaltney, C. & Balabanis, M. (2003). Attentional bias predicts outcome in smoking cessation. *Health Psychology*, 22, 378-387.
- Wehmhöhner, M. (2005). Die Behandlung der Tabakabhängigkeit aus Sicht der Leistungsträger. In A. Batra (Hg.), *Tabakabhängigkeit*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Weiner, I., Izraeli-Telerant, A. & Feldon, J. (1987). Latent inhibition is not affected by acute or chronic administration of 6 mg/kg dl-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*, 91, 345-351.
- Weiner, I., Lubow, R. & Feldon, J. (1984). Abolition of the expression but not the acquisition of latent inhibition by chronic amphetamine in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 83, 194-199.
- Weiner, I., Lubow, R. & Feldon, J. (1988). Disruption of latent inhibition by acute administration of low doses of amphetamine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 30, 871-878.
- Welsch, S., Smith, S., Wetter, D., Jorenby, D., Fiore, M. & Baker, T. (1999). Development and validation of the Wisconsin Smoking Withdrawal Scale. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 7, 354-361.
- Werner, J. (1997). *Lineare Statistik: Allgemeines lineares Modell*. Weinheim: Psychologie Verlags Union Beltz.
- Wertz, J. & Sayette, M. (2001). Effects of smoking opportunity on attentional bias in smokers. *Psychology of Addictive Behavior*, 15, 268-271.
- West, R. (2006). Defining and assessing nicotine dependence in humans. In N. Foundation (Hg.), *Understanding nicotine and tobacco addiction* (S. 36-58). Chichester: John Wiley Sons, Ltd.
- Westermann, R., Spies, K., Stahl, G. & Hesse, F. W. (1998). Relative effectiveness and validity of mood induction procedures: a meta-analysis. *European Journal of Social Psychology*.
- Westheide, J. (2006). *Neuropsychologie der Depression: Die Bedeutung von Suizidalität und Impulsivität*. Unveröffentlichte Dissertation, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.
- Westheide, J., Wagner, M., Quednow, B., Hoppe, C., Cooper-Mahkorn, D., Strater, B. et al. (2007). Neuropsychological performance in partly remitted unipolar depressive patients: focus on executive functioning. *European Archives of*

- Psychiatry Clinical Neuroscience*, 257, 389-395.
- Whalen, P. J., Bush, G., McNally, R. J., Wilhelm, S., McInerney, S. C., Jenike, M. A. et al. (1998). The emotional counting Stroop paradigm: A functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biological Psychiatry*, 44, 1219-1228.
- Wheeler, R. E., Davidson, R. J. & Tomarken, A. J. (1993). Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: a biological substrate of affective style. *Psychophysiology*, 30, 82-9.
- White, N. (1996). Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. *Addiction*, 91, 921-49; discussion 951-65.
- Wiers, R. & Stacy, A. (Hg.). (2006). *Handbook of implicit cognition and addiction*. Thousand Oaks, London, New Dehli: Sage Publications.
- Williams, J., Mathews, A. & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin*, 120, 3-24.
- Williams, J., Wellman, N., Geaney, D., Cowen, P., Feldon, J. & Rawlins, J. (1998). Reduced latent inhibition in people with schizophrenia: an effect of psychosis or of its treatment. *British Journal of Psychiatry*, 172, 243-249.
- Winkielman, P., Berridge, K. & Wilbarger, J. (2005). Unconscious affective reactions to masked happy versus angry faces influence consumption behavior and judgments of value. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 31, 121-135.
- Winstanley, C., Theobald, D., Cardinal, R. & Robbins, T. (2004). Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *Journal of Neuroscience*, 24, 4718-4722.
- Winstanley, C., Theobald, D., Dalley, J., Cardinal, R. & Robbins, T. (2006). Double dissociation between serotonergic and dopaminergic modulation of medial prefrontal and orbitofrontal cortex during a test of impulsive choice. *Cerebral Cortex*, 16, 106-114.
- Wise, R. (1982). Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behavior and Brain Sciences*, 9, 813-820.
- Wise, R. (1987). The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacology and Therapeutics*, 35, 227-263.
- Wise, R. (1989). The brain and reward. In J. M. Liebman & S. J. Cooper (Hg.), *The neuropharmacological basis of reward* (S. 377-424). Oxford: Oxford University Press.

- Wise, R. (2002). Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron*, 36, 229-240.
- Wise, R. (2004a). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews. Neuroscience*, 5, 483-494.
- Wise, R. (2004b). Drive, incentive, and reinforcement: the antecedents and consequences of motivation. *Nebraska Symposium on Motivation. Nebraska Symposium on Motivation*, 50, 159-195.
- Wise, R., Spindler, J., deWit, H. & Gerberg, G. (1978). Neuroleptic-induced anhedonia in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science*, 201, 262-264.
- Wittchen, H.-U. & Semmler, G. (1990). *Composite International Diagnostic Interview (CIDI)*. Weinheim: Beltz-Test.
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. (1997). *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen (SKID)*. [Structured clinical interview for DSM-IV. Axis I: Mental disorders]. Göttingen: Hogrefe.
- Wrase, J. (2007). Das Suchtgedächtnis sichtbar machen - Wie bildgebende Verfahren der Suchtforschung dienen können. In G. A. Wiesbeck (Hg.), *Alkoholismus-Forschung - aktuelle Befunde, künftige Perspektiven*. Lengerich: Pabst.
- Wrase, J., Schlagenhaut, F., Kienast, T., Wustenberg, T., Birmpohl, F., Kahnt, T. et al. (2007). Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage*, 35, 787-794.
- Yechiam, E., Goodnight, J., Bates, J., Busemeyer, J., Dodge, K., Pettit, G. et al. (2006). A formal cognitive model of the go/no-go discrimination task: evaluation and implications. *Psychological Assessment*, 18, 239-249.
- Yee, C. & Miller, G. (1994). A dual-task analysis of resource allocation in dysthymia and anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 625-636.
- Yuen, K. & Lee, T. (2003). Could mood state affect risk-taking decisions? *Journal of Affective Disorders*, 75, 11-18.
- Zack, M., Belsito, L., Scher, R., Eissenberg, T. & Corrigan, W. (2001). Effects of abstinence and smoking on information processing in adolescent smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 153, 249-257.
- Zakzanis, K. K., Leach, L. & Kaplan, E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 11, 111-119.

- Zald, D. H. & Rauch, S. L. (Hg.). (2006). *The orbitofrontal cortex*. London [u.a.]: Oxford University Press.
- Zalla, T., Koechlin, E., Pietrini, P., Basso, G., Aquino, P., Sirigu, A. et al. (2000). Differential amygdala responses to winning and losing: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *European Journal of Neuroscience*, 12, 1764-1770.
- Zeelenberg, M., Nelissen, R., Breugelmans, M., S & Pieters, R. (2008). On emotion specificity in decision making- Why feeling is for doing. *Judgment and Decision Making*, 3, 18-27.
- Ziehl, J. & Münzel, K. (2004). Der Beitrag der Neuropsychologie für die Psychiatrie. In S. Lautenbacher & S. Gauggel (Hg.), *Neuropsychologie psychischer Störungen* (S. 43–66). Berlin: Springer.
- Zilles, K. (2006). Architektonik und funktionelle Neuroanatomie der Hirnrinde des Menschen. In H. Förstl, M. Hautzinger & G. Roth (Hg.), *Neurobiologie psychischer Störungen* (S. 75–140). Heidelberg: Springer.

Teil IV

Anhang

Ergänzende Berechnungen

In den Tabellen 1 und 2 sind die Mittelwerte der Ausprägungen auf den vier POMS-Skalen Traurigkeit, Müdigkeit, Missmut und Tatendrang getrennt für die drei Gruppen und die zwei Methoden der Stimmungsinduktion dargestellt.

In der Tabelle 3–5 sind die Angaben zur Normalverteilung der einzelnen abhängigen Variablen insgesamt und getrennt für die jeweiligen Gruppen angegeben.

Tabelle 1: Erfolgskontrolle der Stimmungsinduktion (prä – post) über die Skalen der POMS für die drei Gruppen für die Methode - Memorieren biografischer Ereignisse und Musik

(N=60)	dysphorisch		euphorisch		neutral		Vergleich	
	(n=20)	(SD)	(n=20)	(SD)	(n=20)	(SD)	dys-neu	eu-neu
<i>Messzeitpunkt 1 - prä Induktion.</i>								
Traurigkeit	7.50	(8.57)	2.65	(3.12)	4.95	(6.40)	$p = .46$	$p = .53$
Müdigkeit	10.10	(5.79)	5.25	(6.45)	7.80	(7.14)	$p = .54$	$p = .47$
Tatendrang	21.70	(7.01)	24.65	(6.60)	25.70	(7.12)	$p = .20$	$p = .89$
Missmut	2.80	(5.45)	0.95	(1.85)	0.50	(1.15)	$p = .11$	$p = .92$
<i>Messzeitpunkt 2 - post Induktion (Vergleich zu t1).</i>								
Traurigkeit	18.70***	(13.25)	1.25*	(2.02)	1.55**	(2.98)	$p < .000***$	$p = .99$
Müdigkeit	13.35*	(8.45)	2.90**	(4.29)	5.15**	(5.13)	$p = .001***$	$p = .52$
Tatendrang	13.10***	(10.18)	25.45	(6.95)	24.35	(8.64)	$p < .000***$	$p = .92$
Missmut	7.40*	(8.04)	0.35	(0.75)	0.35	(1.14)	$p < .000***$	$p = .99$
<i>Messzeitpunkt 3 - prä Induktion.</i>								
Traurigkeit	7.70	(9.29)	0.95	(1.61)	1.15	(2.80)	$p = .003**$	$p = .99$
Müdigkeit	13.25	(6.77)	5.35	(5.39)	7.80	(5.72)	$p = .02^*$	$p = .44$
Tatendrang	16.15	(8.46)	22.50	(8.97)	23.55	(7.36)	$p = .02^*$	$p = .92$
Missmut	3.10	(5.23)	0.80	(1.10)	1.05	(1.76)	$p = .15$	$p = .97$
<i>Messzeitpunkt 4 - post Induktion (Vergleich zu t3).</i>								
Traurigkeit	16.50*	(17.50)	0.65	(2.08)	2.43	(3.35)	$p < .000***$	$p = .99$
Müdigkeit	13.65	(7.39)	1.80**	(2.63)	7.88	(6.32)	$p = .002**$	$p = .03^*$
Tatendrang	11.40*	(10.40)	23.85	(8.24)	22.41	(7.41)	$p < .001***$	$p = .81$
Missmut	7.25*	(9.38)	1.10	(4.00)	1.14	(0.49)	$p = .002**$	$p = .88$
<i>Messzeitpunkt 5 - Neutralisierungskontrolle.</i>								
Traurigkeit	7.90	(10.74)	1.00	(2.34)	2.36	(1.25)	$p = .003**$	$p = .99$
Müdigkeit	12.95	(7.70)	5.20	(6.33)	8.36	(6.52)	$p = .02^*$	$p = .78$
Tatendrang	13.95	(9.48)	20.70	(8.38)	22.38	(8.47)	$p = .011^*$	$p = .79$
Missmut	3.65	(6.46)	0.45	(1.19)	1.83	(0.80)	$p = .03^*$	$p = .99$

Anmerkung. * - Signifikanz auf dem 5%-Niveau, ** dem 1%-Niveau und *** dem 0.1%-Niveau; dys - dysphorische; eu - euphorische; ⁿ - tendenziell signifikant; neu - neutrale; POMS - Profile of Mood States.

Tabelle 2: Erfolgskontrolle der Stimmungsinduktion (prä – post) über die Skalen der POMS für die drei Gruppen für die Methode - Filmszenen

(N=66)	dysphorisch (n=22)		euphorisch (n=22)		neutral (n=22)		Vergleich	
	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)	dys-neu	eu-neu
<i>Messzeitpunkt 1 - prä Induktion.</i>								
Traurigkeit	6.50	(5.99)	4.59	(3.62)	6.72	(7.75)	$p = .99$	$p = .51$
Müdigkeit	11.18	(7.84)	9.82	(7.58)	9.50	(6.72)	$p = .75$	$p = .99$
Tatendrang	22.86	(4.89)	25.41	(6.24)	26.41	(6.02)	$p = .13$	$p = .85$
Missmut	2.27	(3.44)	1.96	(2.34)	1.46	(1.82)	$p = .59$	$p = .82$
<i>Messzeitpunkt 2 - post Induktion (Vergleich zu t1).</i>								
Traurigkeit	10.55**	(7.82)	1.96***	(2.21)	2.96***	(6.43)	$p < .000$ ***	$p = .86$
Müdigkeit	10.36	(8.53)	4.82***	(6.08)	7.41**	(5.37)	$p = .36$	$p = .45$
Tatendrang	16.96***	(7.56)	28.77***	(6.47)	24.09**	(5.03)	$p < .002$ **	$p = .06^n$
Missmut	3.00	(5.07)	1.00*	(1.77)	1.32	(2.23)	$p < .26$	$p = .95$
<i>Messzeitpunkt 3 - prä Induktion.</i>								
Traurigkeit	3.77	(5.35)	2.77	(2.49)	4.46	(7.42)	$p = .92$	$p = .60$
Müdigkeit	11.41	(11.28)	7.64	(4.79)	8.50	(6.75)	$p = .49$	$p = .94$
Tatendrang	18.73	(8.54)	24.64	(6.51)	23.86	(6.74)	$p = .07^n$	$p = .94$
Missmut	2.86	(4.77)	1.96	(2.48)	2.86	(4.69)	$p = .99$	$p = .77$
<i>Messzeitpunkt 4 - post Induktion (Vergleich zu t3).</i>								
Traurigkeit	7.59*	(7.20)	1.05***	(1.62)	3.59	(8.26)	$p < .005$ **	$p = .42$
Müdigkeit	11.27	(10.43)	6.23*	(4.58)	8.91	(6.09)	$p = .58$	$p = .50$
Tatendrang	14.96***	(9.09)	24.46	(6.50)	22.73	(6.56)	$p < .004$ **	$p = .75$
Missmut	2.09	(2.72)	1.36	(2.68)	2.05	(3.17)	$p = .99$	$p = .71$
<i>Messzeitpunkt 5 - Neutralisierungskontrolle.</i>								
Traurigkeit	3.96	(5.94)	2.36	(2.84)	3.82	(7.52)	$p = .98$	$p = .99$
Müdigkeit	10.27	(7.83)	9.46	(6.46)	9.82	(8.89)	$p = .15$	$p = .85$
Tatendrang	18.46	(7.07)	21.68	(7.26)	22.18	(8.45)	$p = .28$	$p = .98$
Missmut	2.27	(3.37)	2.50	(3.85)	3.23	(5.41)	$p = .76$	$p = .86$

Anmerkung. * - Signifikanz auf dem 5%-Niveau; ** - Signifikanz auf dem 1%-Niveau; *** - Signifikanz auf dem 0.1%-Niveau; dys - dysphorische Gruppe; eu - euphorische Gruppe; ⁿ - tendenziell signifikant auf dem 10%-Niveau; neu - neutrale Gruppe; POMS - Profile of Mood States.

Tabelle 3: Angaben zur Normalverteilung der einzelnen abhängigen Variablen in Studie 1 insgesamt und getrennt für die drei Gruppen

		Statistik		p-Wert
		W	(df)	p
Nikotin (EST)	total	0.98	(14)	.170 ^m
	abhängige Raucher	0.97	(14)	.708
	Geleg-Raucher	0.96	(14)	.482
	Nicht-Raucher	0.95	(14)	.201
Belohnung (EST)	total	0.99	(14)	.973
	abhängige Raucher	0.96	(14)	.365
	Geleg-Raucher	0.97	(14)	.826
	Nicht-Raucher	0.99	(14)	.983
Feedback 1 (EVA)	total	0.94	(14)	.040*
	abhängige Raucher	0.91	(14)	.155 ^m
	Geleg-Raucher	0.80	(14)	.014*
	Nicht-Raucher	0.93	(14)	.270
Feedback 2 (EVA)	total	0.89	(14)	.002**
	abhängige Raucher	0.73	(14)	.001***
	Geleg-Raucher	0.93	(14)	.419
	Nicht-Raucher	0.90	(14)	.131 ^m
Beobachtung (EVA)	total	0.97	(14)	.476
	abhängige Raucher	0.95	(14)	.492
	Geleg-Raucher	0.97	(14)	.922
	Nicht-Raucher	0.99	(14)	.998
HF PALR (KST)	total	0.94	(14)	.002**
	abhängige Raucher	0.94	(14)	.127
	Geleg-Raucher	0.94	(14)	.261
	Nicht-Raucher	0.91	(14)	.021*
UF PALR (KST)	total	0.89	(14)	.000***
	abhängige Raucher	0.77	(14)	.000***
	Geleg-Raucher	0.87	(14)	.010 ^m
	Nicht-Raucher	0.93	(14)	.052 ⁿ
HF RRI (KST)	total	0.93	(14)	.001***
	abhängige Raucher	0.88	(14)	.005**
	Geleg-Raucher	0.86	(14)	.009**
	Nicht-Raucher	0.95	(14)	.197
UF RRI (KST)	total	0.87	(14)	.000***
	abhängige Raucher	0.81	(14)	.000***
	Geleg-Raucher	0.80	(14)	.001***
	Nicht-Raucher	0.92	(14)	.032*

Anmerkung. * - Signifikanz auf dem 5%-Niveau; ** - Signifikanz auf dem 1%-Niveau; *** - Signifikanz auf dem 0.1%-Niveau; ^m - nicht normalverteilt $p < .20$; ⁿ - tendenziell signifikant auf dem 10%-Niveau.

Tabelle 4: Angaben zur Normalverteilung der einzelnen abhängigen Variablen in Studie 2 insgesamt und getrennt für die vier Gruppen

		Statistik		p-Wert
		W	(df)	p
Nikotin (EST)	total	0.92	(56)	.002**
	gesättigte Raucher	0.77	(14)	.002**
	entzückige Raucher	0.88	(14)	.049*
	Nie-Raucher	0.93	(14)	.307
	Ex-Raucher	0.88	(14)	.063 ⁿ
Belohnung (EST)	total	0.96	(56)	.093 ⁿ
	gesättigte Raucher	0.92	(14)	.231
	entzückige Raucher	0.96	(14)	.633
	Nie-Raucher	0.94	(14)	.403
	Ex-Raucher	0.88	(14)	.057 ⁿ
Feedback 1 (EVA)	total	0.99	(56)	.816
	gesättigte Raucher	0.95	(14)	.503
	entzückige Raucher	0.87	(14)	.048*
	Nie-Raucher	0.97	(14)	.829
	Ex-Raucher	0.93	(14)	.343
Feedback 2 (EVA)	total	0.94	(56)	.007**
	gesättigte Raucher	0.98	(14)	.992
	entzückige Raucher	0.94	(14)	.445
	Nie-Raucher	0.87	(14)	.047*
	Ex-Raucher	0.95	(14)	.614
Beobachtung (EVA)	total	0.83	(56)	.000***
	gesättigte Raucher	0.07	(14)	.014*
	entzückige Raucher	0.16	(14)	.664
	Nie-Raucher	0.78	(14)	.003**
	Ex-Raucher	0.88	(14)	.053 ⁿ
HF PALR (KST)	total	0.98	(56)	.303
	gesättigte Raucher	0.92	(14)	.198 ^m
	entzückige Raucher	0.95	(14)	.512
	Nie-Raucher	0.93	(14)	.301
	Ex-Raucher	0.95	(14)	.625
UF PALR (KST)	total	0.96	(56)	.087 ⁿ
	gesättigte Raucher	0.96	(14)	.764
	entzückige Raucher	0.97	(14)	.917
	Nie-Raucher	0.96	(14)	.753
	Ex-Raucher	0.90	(14)	.129 ^m
HF RRI (KST)	total	0.97	(56)	.209
	gesättigte Raucher	0.96	(14)	.759
	entzückige Raucher	0.95	(14)	.480
	Nie-Raucher	0.98	(14)	.979
	Ex-Raucher	0.95	(14)	.537
UF RRI (KST)	total	0.96	(56)	.054 ⁿ
	gesättigte Raucher	0.92	(14)	.203
	entzückige Raucher	0.89	(14)	.080 ⁿ
	Nie-Raucher	0.89	(14)	.076 ⁿ
	Ex-Raucher	0.94	(14)	.361

Anmerkung. * - Signifikanz auf dem 5%-Niveau, ** dem 1%-Niveau und *** dem 0.1%-Niveau; ^m - nicht normalverteilt $p < .20$; ⁿ - tendenziell signifikant.

Tabelle 5: Angaben zur Normalverteilung der einzelnen abhängigen Variablen in Studie 3 insgesamt und getrennt für die drei Gruppen

		Statistik		p-Wert
		W	(df)	p
Dysphorie (EST)	total	0.98	(60)	.397
	dysphorische Gruppe	0.96	(20)	.591
	euphorische Gruppe	0.94	(20)	.221
	neutrale Gruppe	0.93	(20)	.128 ^m
Euphorie (EST)	total	0.98	(60)	.565
	dysphorische Gruppe	0.97	(20)	.689
	euphorische Gruppe	0.93	(20)	.265
	neutrale Gruppe	0.95	(20)	.485
Feedback 1 (EVA)	total	0.98	(63)	.601
	dysphorische Gruppe	0.97	(21)	.816
	euphorische Gruppe	0.93	(21)	.164 ^m
	neutrale Gruppe	0.96	(21)	.536
Feedback 2 (EVA)	total	0.98	(63)	.502
	dysphorische Gruppe	0.39	(21)	.385
	euphorische Gruppe	0.94	(21)	.938
	neutrale Gruppe	0.98	(21)	.942
Beobachtung (EVA)	total	0.90	(63)	.000 ^{***}
	dysphorische Gruppe	0.83	(21)	.002 ^{**}
	euphorische Gruppe	0.87	(21)	.009 ^{**}
	neutrale Gruppe	0.91	(21)	.063 ⁿ
HF PALR (KST)	total	0.77	(126)	.000 ^{***}
	dysphorische Gruppe	0.73	(42)	.000 ^{***}
	euphorische Gruppe	0.92	(42)	.007 ^{***}
	neutrale Gruppe	0.70	(42)	.000 ^{***}
UF PALR (KST)	total	0.81	(126)	.000 ^{***}
	dysphorische Gruppe	0.00	(42)	.000 ^{***}
	euphorische Gruppe	0.00	(42)	.000 ^{***}
	neutrale Gruppe	0.25	(42)	.000 ^{***}
HF RRI (KST)	total	0.83	(126)	.000 ^{***}
	dysphorische Gruppe	0.82	(42)	.000 ^{***}
	euphorische Gruppe	0.82	(42)	.000 ^{***}
	neutrale Gruppe	0.77	(42)	.000 ^{***}
UF RRI (KST)	total	0.84	(126)	.000 ^{***}
	dysphorische Gruppe	0.89	(42)	.001 ^{***}
	euphorische Gruppe	0.83	(42)	.000 ^{***}
	neutrale Gruppe	0.77	(42)	.000 ^{***}

Anmerkung. * - Signifikanz auf dem 5%-Niveau; ** - Signifikanz auf dem 1%-Niveau; *** - Signifikanz auf dem 0.1%-Niveau; ^m - nicht normalverteilt $p < .20$; ⁿ - tendenziell signifikant auf dem 10%-Niveau.

Muster der hausinternen Fragebögen

Fragebogen zum Rauchverhalten (hausintern: Seyfarth & Paelecke-Habermann, 2006)

Ich werde Ihnen gleich einige Fragen zu Ihrem Rauchverhalten stellen. Bitte antworten Sie dabei wahrheitsgemäß:

1. Sind Sie Raucher? (wenn nein, dann zu Frage 9 übergehen)
2. Wenn ja, rauchen Sie täglich?
3. Wenn ja, wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?
4. Wie stark ist Ihr momentanes Verlangen nach einer Zigarette? 0–10
5. Wie stark war Ihr Verlangen vor und während der Tests? 0–10
6. Wenn Sie nicht täglich rauchen, wie viele Zigaretten rauchen Sie schätzungsweise a) in der Woche, b) im Monat?
7. Seit wie vielen Jahren rauchen Sie schon?
8. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht?
9. Wenn Sie derzeit Nichtraucher sind, haben Sie früher schon einmal geraucht?
10. Wenn ja, wie lange ist es her, als Sie die letzte Zigarette geraucht haben?
11. Über welchen Zeitraum haben Sie damals geraucht?
12. Wie viel haben Sie damals geraucht?

***Michigan Nicotine Reinforcement Questionnaire* (hausinterne Übersetzung von Paelecke-Habermann, Seyfarth & Lepow, 2006, nach Pomerleau et al., 2003)**

»Der folgende Fragebogen enthält eine Reihe von Feststellungen, die Ihr Rauchverhalten näher beschreiben. Diese Feststellungen können nie, manchmal oft oder immer auf Sie zutreffen, bzw. gar nicht, in leichtem, mäßigem oder starkem Ausmaß auftreten. Zur Beantwortung des Fragebogens setzen Sie bitte ein Kreuz in das entsprechende Kästchen. Bitte beantworten Sie jede Feststellung, auch wenn Sie einmal nicht sicher sind, welche Antwort für Sie zutrifft. Kreuzen Sie dann diejenige Antwort an, die noch am ehesten auf Sie zutrifft.«

1. Ich brauche Zigaretten, um mir damit Freude zu verschaffen: (1) nie (2) manchmal (3) oft (4) immer.
2. Ich brauche Zigaretten, um Entzugssymptome zu lindern: (1) nie (2) manchmal (3) oft (4) immer.
3. Ich mag den Geschmack von Zigaretten: (1) nie (2) manchmal (3) oft (4) immer.
4. Ich rauche, wenn ich Langeweile habe: (1) nie (2) manchmal (3) oft (4) immer.
5. Ich rauche, weil es mir Vergnügen bereitet: (1) nie (2) manchmal (3) oft (4) immer.
6. Ich rauche, weil Rauchen ein gutes Gefühl für mich ist: (1) nie (2) manchmal (3) oft (4) immer.
7. Ich greife ganz automatisch ohne Nachzudenken zu einer Zigarette und rauche: (1) nie (2) manchmal (3) oft (4) immer.
8. Ich rauche, um Gefühle von Freude und Euphorie zu empfinden: (1) nie (2) manchmal (3) oft (4) immer.
9. Ich rauche gern mit Anderen, weil es mir ein Gefühl der Zugehörigkeit vermittelt: (1) nie (2) manchmal (3) oft (4) immer.
10. Ich rauche in neuen Situationen, weil es die Herstellung sozialer Kontakte erleichtert: (1) nie (2) manchmal (3) oft (4) immer.

-
11. Immer, wenn ich wegen Rauchverbots nicht rauchen konnte oder versuchte das Rauchen ganz aufzugeben,
- (a) ...hatte ich Probleme mit dem Einschlafen in folgendem Ausmaß: (1) gar nicht (2) leicht (3) mäßig (4) stark.
 - (b) ...verspürte ich in folgendem Ausmaß Verlangen nach Zigaretten: (1) gar nicht (2) leicht (3) mäßig (4) stark.
 - (c) ...fühlte ich mich traurig und niedergeschlagen in folgendem Ausmaß: (1) gar nicht (2) leicht (3) mäßig (4) stark.
 - (d) ...fühlte ich mich irritierbar, frustriert und/oder ärgerlich in folgendem Ausmaß: (1) gar nicht (2) leicht (3) mäßig (4) stark.
 - (e) ...hatte ich Schwierigkeiten mich zu konzentrieren in folgendem Ausmaß: (1) gar nicht (2) leicht (3) mäßig (4) stark.
 - (f) ...hatte ich gesteigerten Appetit oder Gewichtszunahme in folgendem Ausmaß: (1) gar nicht (2) leicht (3) mäßig (4) stark.
 - (g) ...fühlte ich Ruhelosigkeit in folgendem Ausmaß: (1) gar nicht (2) leicht (3) mäßig (4) stark.
 - (h) ...war ich ängstlich in folgendem Ausmaß: (1) gar nicht (2) leicht (3) mäßig (4) stark.
 - (i) ...war ich besonders unruhig/nervös, wenn ich gerade nichts anderes zu tun hatte: (1) gar nicht (2) leicht (3) mäßig (4) stark.
 - (j) ...fühlte ich mich angespannt im folgenden Ausmaß: (1) gar nicht (2) leicht (3) mäßig (4) stark.
 - (k) ...fühlte ich mich gestresst im folgenden Ausmaß: (1) gar nicht (2) leicht (3) mäßig (4) stark.
12. Ich glaube, dass ich vom Rauchen abhängig bin: (1) Stimmt (2) Stimmt nicht.
13. Ich glaube, dass man vom Rauchen abhängig werden kann: (1) Stimmt (2) Stimmt nicht.
14. Ich könnte jederzeit mit dem Rauchen aufhören: (1) Stimmt (2) Stimmt nicht.