

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

DISSERTATION

Vergleich motivationaler Prozesse bei Rauchern und  
Nichtrauchern - im Zusammenhang mit der dysfunktionalen  
Belohnungsverarbeitung bei Schizophrenie  
- eine fMRT-Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jasmin Fink

aus Kyritz

Datum der Promotion: 02.03.2018

# INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Zusammenfassung .....	1
Abstract .....	2
1 Einleitung .....	3
1.1 Tabakkonsum: Epidemiologie und Wirkung im Gehirn .....	3
1.1.1 Wirkungsweise von Nikotin im Gehirn .....	5
1.1.2 Wirkung am Rezeptor .....	6
1.2 Das Belohnungssystem des Gehirns .....	7
1.2.1 Überblick über die Regionen des Belohnungssystems .....	7
1.2.2 Das Striatum und die Amygdala .....	9
1.2.3 Der Orbitofrontale Kortex (OFC) .....	10
1.2.4 Dopaminerge Neurone des Mittelhirns .....	10
1.2.5 Einfluss von Nikotin auf das Belohnungssystem .....	13
1.3 Schizophrenie .....	15
1.3.1 Veränderungen des Belohnungssystems bei Patienten mit Schizophrenie .....	16
1.3.2 Schizophrenie im Zusammenhang mit Tabakkonsum .....	17
2 Zielstellung .....	19
3 Methodik .....	21
3.1 Beschreibung der Stichprobe .....	21
3.2 Neuropsychologische Messinstrumente .....	24
3.3 Ablauf des Experiments und Belohnungsparadigma .....	25
3.4 Grundlagen der Magnetresonanztomographie .....	27
3.4.1 Physikalische Grundlagen .....	27
3.4.2 Der Blood Oxygenation Level Dependent-Kontrast und die funktionelle Bildgebung .....	29
3.5 fMRT- Akquisition .....	30

3.6	Statistische Datenanalyse .....	31
3.6.1	Vorverarbeitung der fMRT-Daten .....	31
3.6.2	Statistische Analyse der fMRT-Daten.....	32
4	Ergebnisse .....	37
4.1	Neuropsychologische Daten der Stichprobe .....	37
4.2	Reaktionszeiten .....	40
4.3	Daten der funktionellen Magnetresonanztomographie.....	43
4.3.1	Antizipation von Gewinn .....	43
4.3.2	Antizipation von Verlust.....	51
5	Diskussion.....	53
5.1	Neuropsychologische Daten .....	53
5.2	Reaktionszeiten .....	55
5.3	Neuronale Verarbeitung der Erwartung von Belohnung und Bestrafung .....	56
5.3.1	Veränderte Belohnungsverarbeitung und Nikotin .....	56
5.3.2	Veränderte Belohnungsverarbeitung und Schizophrenie .....	60
5.3.3	Verlustverarbeitung .....	63
5.4	Limitationen der Promotionsarbeit .....	65
6	Literaturverzeichnis .....	66
	Eidesstattliche Versicherung .....	79
	Lebenslauf.....	80
	Danksagung .....	80

## TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 1.1</b> Diagnostische Kriterien des Abhängigkeitssyndroms bei Tabakabhängigkeit nach ICD 10.....	5
<b>Tabelle 3.1</b> Ein- und Ausschlusskriterien für die Stichprobe.....	23
<b>Tabelle 4.1</b> Klinische Daten und neuropsychologische Eigenschaften der Probanden .....	37
<b>Tabelle 4.2</b> Vergleich neuropsychologischer Eigenschaften der Raucher und Nichtraucher.....	38
<b>Tabelle 4.3</b> Daten bezüglich des Nikotinkonsums im Vergleich gesunder und an Schizophrenie erkrankter Raucher.....	38
<b>Tabelle 4.4</b> Häufigkeitsverteilung des Medikationsstatus der Patienten mit Schizophrenie.....	39
<b>Tabelle 4.5</b> Häufigkeitsverteilung der CPE-Werte innerhalb der Nichtraucher und Raucher mit Schizophrenie.....	40
<b>Tabelle 4.6</b> Reaktionszeiten im MID Task.....	41
<b>Tabelle 4.7</b> Aktivierung im VS während der Antizipation von Geldgewinn.....	46
<b>Tabelle 4.8</b> Aktivierung des Gesamthirns im Kontrast: Gesunde NR > Gesunde R während der Antizipation von Geldgewinn .....	48
<b>Tabelle 4.9</b> Aktivierung des Gesamthirns im Kontrast: Gesunde NR > Sz NR während der Antizipation von Geldgewinn.....	50
<b>Tabelle 4.10</b> Aktivierung im VS während der Antizipation von Geldverlust.....	52

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abbildung 1.1</b> Rauchergewohnheiten nach Altersgruppen, Ergebnisse des Mikrozensus 2013.....	4
<b>Abbildung 1.2</b> Schematische und neuroanatomische Darstellung des Belohnungssystems.....	8
<b>Abbildung 1.3</b> Tonische und phasische Entladung dopaminerge Neurone.....	12
<b>Abbildung 1.4</b> Schematische Darstellung der Theorie zur Belohnungserwartung.....	12
<b>Abbildung 3.1</b> Verwendete Bildreize und Ablauf des MID Task.....	26
<b>Abbildung 4.1</b> Mittlere Reaktionszeiten im MID Task.....	42
<b>Abbildung 4.2</b> VS-Aktivierung während der Gewinnerwartung vs. neutrale Bedingung im F-Kontrast Interaktion: Erkrankung x Raucherstatus .....	44
<b>Abbildung 4.3</b> Boxplot-Diagramm der BOLD-Signal-Veränderung während der Erwartung von Belohnung.....	45
<b>Abbildung 4.4</b> Unterschiede der Aktivierung während der Gewinnerwartung vs. Neutrale Bedingung im T-Kontrast NR (gesamt) > R (gesamt).....	47
<b>Abbildung 4.5</b> Unterschiede der Aktivierung während der Gewinnerwartung vs. Neutrale Bedingung im T-Kontrast Gesunde NR > Gesunde R.....	49

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	Anteriorer Gyrus Cinguli
ALM	Allgemeines Lineares Modell
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
BA	Brodman Areal
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CPE	Chlorpromazin-Äquivalent
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPI	Echo-Planar-Imaging
et al.	und andere (et alii)
FDR	False Discovery Rate
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Familywise Error
GE-EPI	Gradient Echo - Echo Planar Imaging
ICD 10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQ	Intelligenzquotient
MDD	Major Depressive Disorder
MID	Monetary Incentive Delay
mm	Millimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
Nacc	Nucleus accumbens
nACh-Rezeptor	nikotinerger Acetylcholin-Rezeptor
OFC	Orbitofrontaler Kortex (Orbitofrontal Cortex)

ROI	Regions of Interest
SCID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM IV
SVC	Small Volume Correction
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
unc.	unkorrigiert (uncorrected)
VS	Ventrales Striatum (Ventral Striatum)
vs.	versus
VTA	Area tegmentalis ventralis (Ventral Tegmental Area)
WHO	World Health Organisation
WST	Wortschatztest

„Vergleich motivationaler Prozesse bei Rauchern und Nichtrauchern - im  
Zusammenhang mit der dysfunktionalen Belohnungsverarbeitung bei Schizophrenie  
- eine fMRT-Studie“

Jasmin Fink

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

## ZUSAMMENFASSUNG

In unserer Gesellschaft ist der Konsum von Zigaretten weit verbreitet. Insbesondere bei Untersuchungen anderer Abhängigkeitserkrankungen oder psychischer Erkrankungen, bei denen es eine hohe Raucherprävalenz gibt, spielt die Nikotinabhängigkeit eine wichtige Rolle. In dieser Arbeit wurde die funktionelle Aktivität im Belohnungssystem des Gehirns während der Erwartung von Gewinn oder Verlust bei gesunden Rauchern und Nichtrauchern untersucht. Die Daten wurden sowohl untereinander als auch mit den Aktivierungsmustern an Schizophrenie erkrankter Raucher und Nichtraucher verglichen.

Es wurden die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) als bildgebendes Verfahren und ein Monetary Incentive Delay Task als Belohnungsparadigma genutzt, um die funktionellen Korrelate der Belohnungs- oder Verlussterwartung zu ermitteln. Jeweils 13 Raucher und Nichtraucher mit der Diagnose einer Schizophrenie sowie übereinstimmend nach Alter und Geschlecht den jeweiligen Gruppen zugeordnete gesunde Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Während der fMRT-Untersuchung absolvierten die Teilnehmer das Belohnungsparadigma, wobei ein visueller Stimulus den finanziellen Betrag ankündigte, der durch raschen Tastendruck gewonnen oder dessen Verlust vermieden werden konnte.

Die gesunden Raucher zeigten eine geringere Aktivierung des ventralen Striatums (VS) und des Orbitofrontalen Kortex (OFC) als die gesunden Nichtraucher. Auch die VS-Aktivierung der Patienten mit Schizophrenie war im Gegensatz mit den gesunden Probanden vermindert. Vergleich man allerdings nur die gesunden und erkrankten Raucher miteinander, war kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen.



Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass das Belohnungssystem von Rauchern ähnliche Auffälligkeiten aufweist, wie es für andere Abhängigkeits- oder psychische Erkrankungen berichtet wurde. In zukünftigen Studien könnte eine sorgfältige Zuordnung der Raucher in eine eigene Untergruppe berücksichtigt werden, um zwischen überschneidenden Auffälligkeiten von Nikotinabhängigkeit und anderen psychischen Erkrankungen zu differenzieren.

## ABSTRACT

Cigarette smoking is a common drug of abuse in our society. Especially in studies of other addictive and psychiatric disorders with a high prevalence of smoking, nicotine addiction plays an important role. Here, we investigated the functional activity of the brain reward system during reward or loss anticipation in healthy smokers and nonsmokers. The data were compared among one another as well as with the functional brainactivity of smokers and nonsmokers with schizophrenia.

We used functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) as imaging method and a monetary incentive delay task as reward paradigm to investigate the functional correlate of reward and loss anticipation. 13 smoking and nonsmoking patients with the diagnosis of schizophrenia were included in this study, as well as a healthy subject group, matched for age and sex. The subjects participated in the monetary incentive delay task during fMRI scanning. In this task, a visual cue announced the amount of money they could win or avoid losing with a rapid response.

Healthy smokers showed reduced activation of the ventral striatum (VS) and the orbitofrontal cortex (OFC) during anticipation of monetary gain relative to healthy nonsmokers. Patients with schizophrenia showed reduced ventral striatal activation relative to healthy individuals during reward anticipation. In contrast, healthy and schizophrenia smokers showed no significant difference in ventral striatal activation.

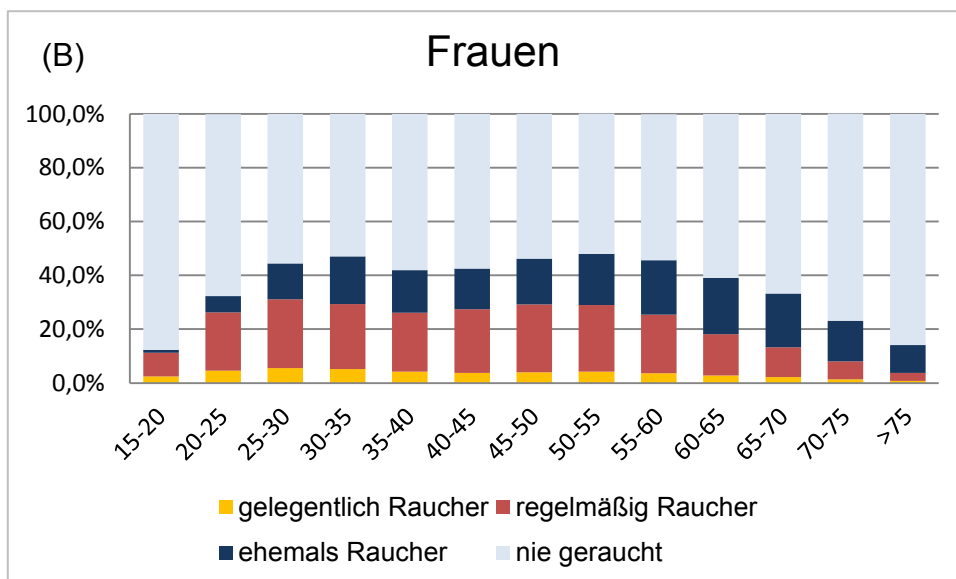
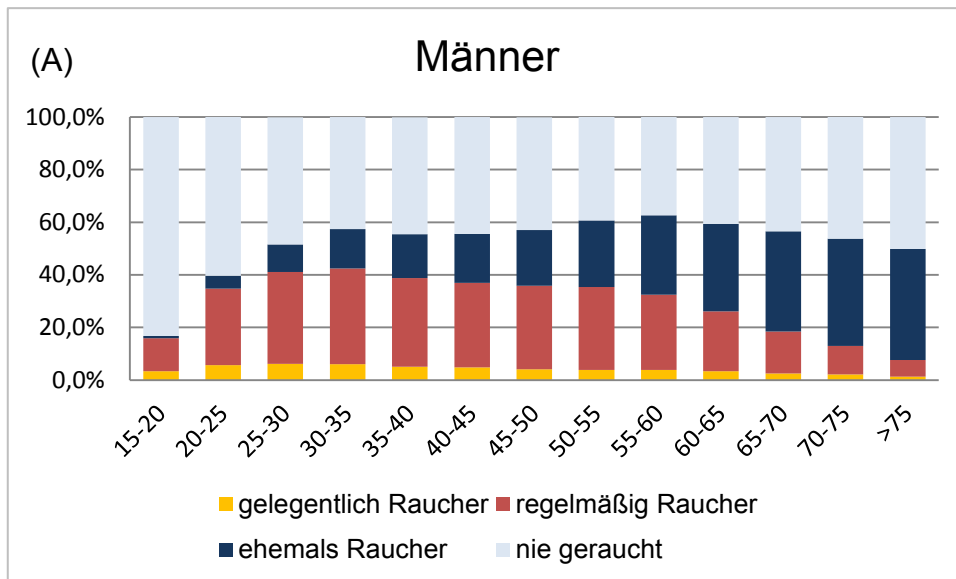
These findings suggest that there are alterations in the brain reward system of smokers that seem to affect reward processing like addictive or psychiatric disorders. In future studies, smokers could be carefully classified as a subgroup because of possible common alterations in nicotine addiction and other psychiatric disorders.

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Tabakkonsum: Epidemiologie und Wirkung im Gehirn

Das Rauchen von Tabak ist in unserer Gesellschaft sehr weit verbreitet. In Deutschland wird die Zahl der über 15-jährigen Raucher nach den Daten repräsentativer Umfragen des Mikrozensus 2013 auf ca. 24,5 % geschätzt.<sup>1</sup> Der Mikrozensus ist eine jährliche Erhebung des statistischen Bundesamtes, wobei eine repräsentative Statistik über die Bevölkerung anhand einer Haushaltsbefragung erstellt wird.<sup>2</sup> Schätzungsweise konsumiert somit ein Viertel der erwachsenen deutschen Bevölkerung Nikotin.<sup>1</sup> Weltweit geht man davon aus, dass rund 1,1 Milliarden Menschen rauchen, dies entspricht einem Drittel der erwachsenen Bevölkerung.<sup>3,4</sup> Der mit 81% überwiegende Teil der Raucher in Deutschland konsumiert zwischen 5 und 20 Zigaretten pro Tag.<sup>1</sup>

Im statistischen Mittel wird die Lebenserwartung durch den Tabakkonsum um etwa zehn Jahre verkürzt.<sup>5</sup> Hinzu kommt der Verlust von fünf bis zehn Jahren ohne gesundheitliche Einschränkung.<sup>5</sup> Zu den Folgeerkrankungen bei chronischem Zigarettenkonsum zählen Krebserkrankungen der oberen Atemwege und kardiovaskuläre Erkrankungen wie die ischämische Herzkrankheit.<sup>6</sup> In Abbildung 1.1 sind die Ergebnisse des Mikrozensus 2013 dargestellt, die bezüglich der Rauchgewohnheiten der deutschen Bevölkerung erhoben wurden. Es wurde eine Aufteilung der Grafik nach Geschlecht gewählt, da es zwischen Männern und Frauen deutliche Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung gibt.<sup>1</sup> Aus der Graphik kann abgeleitet werden, dass hauptsächlich zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr geraucht wird und bei den Männern der Anteil ehemaliger Raucher mit dem Alter zunimmt. Bei den über 65-jährigen Frauen gibt es mit über 60 % einen großen Anteil Befragte, die nie geraucht haben. Dieser Anteil ist bei den 25-35-jährigen Frauen deutlich geringer.<sup>1</sup>



**Abbildung 1.1** Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen, Ergebnisse des Mikrozensus 2013<sup>1</sup>  
 (A) Rauchgewohnheiten der männlichen Bevölkerung Deutschlands in Abhängigkeit vom Alter (in Jahren)  
 (B) Rauchgewohnheiten der weiblichen Bevölkerung Deutschlands in Abhängigkeit vom Alter (in Jahren)

### 1.1.1 Wirkungsweise von Nikotin im Gehirn

Die wichtigste abhängig machende Komponente im Tabak ist Nikotin.<sup>5</sup> Regelmäßiger Tabakkonsum kann zu einer Nikotinabhängigkeit führen.<sup>5</sup> Veränderungen von Verhalten und kognitive sowie körperliche Besonderheiten, die sich nach wiederholtem Konsum entwickeln, werden als Abhängigkeitssyndrom zusammen gefasst.<sup>7</sup> Durch die *World Health Organisation* (WHO) wurden anhand der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) Kriterien für eine Nikotinabhängigkeit festgelegt.<sup>8</sup> Diese sind in Tabelle 1.1 zusammenfassend dargestellt. Anhand dieser Kriterien kann festgelegt werden, in welchen Fällen bei Rauchern eine Nikotinabhängigkeit vorliegt.<sup>5</sup>

**Tabelle 1.1** Diagnostische Kriterien des Abhängigkeitssyndroms bei Tabakabhängigkeit nach ICD-10 (WHO).<sup>5,7</sup>

starkes Verlangen oder eine Art Zwang, Tabak zu konsumieren
verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich Beginn, Beendigung oder Menge des Konsums
körperliches Entzugssyndrom, wenn der Konsum reduziert oder beendet wird
Toleranzentwicklung gegenüber der Wirkung der Substanz
Aufgabe oder Vernachlässigung anderer wichtiger Vergnügungen oder Interessensbereiche wegen des Tabakkonsums
anhaltender Tabakkonsum trotz Kenntnis der eindeutig schädlichen Folgen

Nikotin bindet an nikotinerge Acetylcholin (nACh)-Rezeptoren im zentralen Nervensystem und kann eine Ausschüttung von Dopamin und anderen Neurotransmittern auslösen, die eine Abhängigkeitsentwicklung unterstützen.<sup>9</sup> Die dopaminergen Zentren des Mittelhirns sind ein wichtiger Bestandteil im Belohnungssystem des Gehirns.<sup>10</sup>

Erkrankungen, deren Symptome unter anderem auf eine Dysregulation im Belohnungssystem zurückgeführt werden können, gehen mit einer erhöhten Raucherprävalenz einher.<sup>11,12</sup> Unter den Patienten mit einer Alkohol- und Drogenabhängigkeit ist die Komorbiditätsrate sehr hoch und wird mit bis zu 80-95 % angegeben.<sup>13,14</sup> Bei Patienten mit Schizophrenie schwanken die Angaben je nach

Erhebung und liegen zwischen 70-85%.<sup>13,14</sup> Mit 40-60% etwas niedriger wird die Raucherprävalenz bei Patienten mit einer Depression geschätzt.<sup>13,14</sup>

Bei der Entstehung einer Abhängigkeit spielen neuronale Adaptation und Toleranzentwicklung eine wichtige Rolle.<sup>9,15</sup> Dies beschreibt zum einen Veränderungen an den nACh-Rezeptoren und zum anderen einen Einfluss auf die neuronale Plastizität.<sup>9</sup> Unter dem Begriff der neuronalen Plastizität werden aktivitätsbedingte Veränderungen an der synaptischen Übertragung und eine Umwandlung der Verknüpfung bestimmter Hirnregionen verstanden.<sup>9</sup>

### **1.1.2 Wirkung am Rezeptor**

Die nACh-Rezeptoren bestehen aus fünf Untereinheiten, die so angeordnet sind, dass sie eine zentrale Pore bilden.<sup>16</sup> Die Rezeptoren können aus verschiedenen Kombinationen der Untereinheiten mit jeweils unterschiedlichen funktionellen und pharmakologischen Eigenschaften aufgebaut sein.<sup>16</sup> Sie weisen eine komplexe Kinetik auf, die von der Kombination der Untereinheiten abhängig ist. Unterschiedliche Aminosäuresequenzen beeinflussen das Aktivierungs- und Schließverhalten sowie die Desensibilisierung der nACh-Rezeptor-Subtypen.<sup>16</sup> Diese Charakteristika sind allerdings auch abhängig von der Dosis und der Kinetik der jeweiligen Agonisten (wie Acetylcholin oder Nikotin).<sup>16</sup> Bei der Desensibilisierung handelt es sich um einen Konformationswechsel des Rezeptors in einen inaktiven Zustand, der erst wieder durch den Abbau oder die Umverteilung des Agonisten reversibel ist.<sup>17</sup>

Eine Aktivierung von nACh-Rezeptoren an einer cholinergen Synapse wird physiologisch durch eine Ausschüttung und Konzentrationserhöhung von Acetylcholin (ACh) im synaptischen Spalt bewirkt.<sup>17</sup> Dieser Vorgang hält nur wenige Millisekunden an, da ACh durch Diffusion und die Acetylcholinesterase wieder aus dem synaptischen Spalt entfernt wird.<sup>17</sup> Hierbei kommt es kaum zu einer Desensibilisierung. Im Gegensatz dazu kommt es durch langsam steigende und fallende Nikotinspiegel zu stärkerer Desensibilisierung, die für die unmittelbare Toleranzentwicklung verantwortlich gemacht wird.<sup>16,17</sup>

## 1.2 Das Belohnungssystem des Gehirns

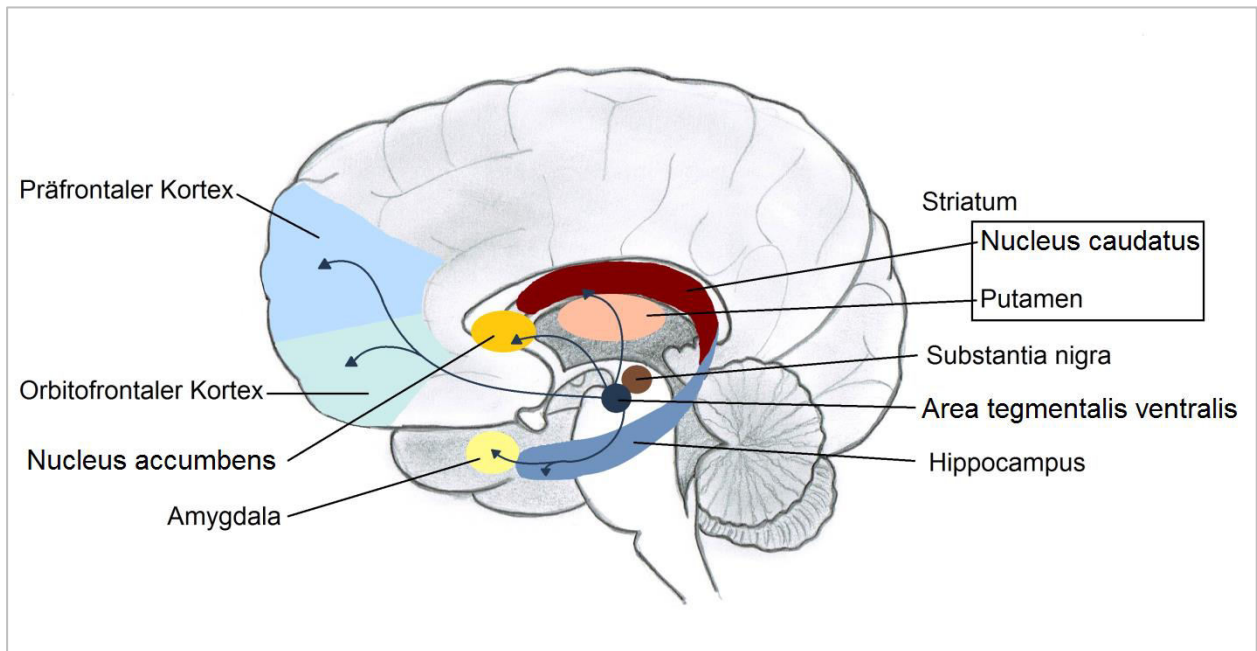
Das Belohnungssystem hat eine grundlegende Funktion in der Ausbildung und dem Erlernen von Verhaltensmustern.<sup>18</sup> Es werden Vorlieben, Motivation und motorische Funktionen in dazugehörigen Hirnregionen verarbeitet.<sup>18,19</sup> Belohnung und Strafe können diese Prozesse beeinflussen.<sup>20</sup> So entstehen aus ursprünglich spontanem Verhalten Reaktionsmuster, die auf bestimmte Reize folgen.<sup>18</sup> Die Honorierung einer Verhaltensweise wird als positive Verstärkung bezeichnet und führt zu einer Förderung des Verhaltens, das zukünftig häufiger gezeigt wird.<sup>21</sup> Durch eine Strafe oder das Ausbleiben der Belohnung kann eine negative Verstärkung erreicht werden.<sup>20</sup> Die zur Bestrafung führende Verhaltensweise wird in Zukunft weniger häufig gezeigt.<sup>20</sup> Die Ausbildung solcher Reiz-Reaktions-Muster wird als operante Konditionierung oder auch als Lernen am Erfolg bezeichnet.<sup>21</sup> Ein wichtiger Neurotransmitter, der die beschriebenen Mechanismen beeinflusst und vermittelt, ist Dopamin.<sup>22</sup> Auch bei der Ausbildung einer Drogenabhängigkeit scheint die operante Konditionierung und die Interaktion der Drogen mit dopaminergen Hirnregionen eine wichtige Rolle zu spielen.<sup>16,23</sup>

### 1.2.1 Überblick über die Regionen des Belohnungssystems

Unter dem Begriff „Belohnungssystem des Gehirns“ wird ein Zusammenspiel von verschiedenen Hirnregionen verstanden, die in ihrer Funktion die Erwartung und Verarbeitung von Belohnungen sowie die darauffolgende Emotion Freude vermitteln.<sup>19</sup> Der Ursprung der beteiligten Neurone liegt in der Area tegmentalis ventralis (VTA), die den Neurotransmitter Dopamin ausschütten.<sup>24,25</sup> Aufgrund ihrer Lage im Mittelhirn und der Verbindungen zum limbischen System wird synonym auch die Bezeichnung mesolimbisches System verwendet.<sup>25,26</sup> Die diesbezüglich wichtigen Projektionen aus der VTA sind zur besseren Übersicht in Abbildung 1.2 schematisch dargestellt.

Die meisten Zielregionen der VTA sind Bestandteile des Großhirns.<sup>24</sup> Dieses besteht aus den beiden Hemisphären mit der Großhirnrinde (Kortex) und dem Großhirnmark (weiße Substanz) sowie den darunterliegenden basalen Kernen, den Basalganglien.<sup>27</sup> Der Kortex wird in weitere sogenannte Lappen unterteilt. Von Interesse sind bezüglich des Belohnungssystems der Frontallappen, der Temporallappen und die Insula.<sup>27</sup> Verbindungen in den Frontallappen aus der VTA bestehen insbesondere in den Präfrontalen Kortex.<sup>24</sup> Dieser ist für höhere kognitive Funktionen sowie für die Kontrolle

von Emotionen und Sozialverhalten von Bedeutung.<sup>27</sup> Im Präfrontalen Kortex spielen im Zusammenhang mit Belohnung einzelne Zentren wie der Orbitofrontale Kortex (OFC), der anteriore Gyrus cinguli (ACC) und der mediale präfrontale Kortex eine wichtige Rolle.<sup>28–31</sup> Eine weitere Projektion besteht in den im Temporallappen gelegenen Hippocampus.<sup>25</sup> Dieser ist Teil des limbischen Systems und spielt eine wichtige Rolle bei Lernprozessen.<sup>27</sup>



**Abbildung 1.2** Schematische und neuroanatomische Darstellung des Belohnungssystems Ansicht von medial auf die rechte Hälfte des Gehirns, Neuroanatomie der kortikalen und subkortikalen Zentren des Belohnungssystems, Zielregionen der dopaminergen Projektionen (Pfeile), modifiziert nach Mense und Heimer.<sup>27,32</sup>

In subkortikalen Regionen des Großhirns liegen die Basalganglien, die sich aus verschiedenen Kernregionen zusammensetzen.<sup>27</sup> Dazu gehören das Striatum, welches durch den Nucleus caudatus und das Putamen gebildet wird, weiterhin der Globus Pallidus, der Nucleus accumbens (Nacc) und die Amygdala.<sup>27</sup> Die Hauptfunktion ist ihre wichtige Rolle im Rahmen der Motorik, wobei die enge Verschaltung von Substantia nigra und dorsalen Teilen des Striatums von Bedeutung ist.<sup>27</sup> Aber auch auf das Belohnungssystem haben die Basalganglien einen Einfluss. Aktivierungen, die durch Belohnungserwartung hervorgerufen wurden, konnten vor allem im Striatum, dem Nacc und der Amygdala gezeigt werden.<sup>16,24,28–30,33–35</sup>

Wie bereits erwähnt wird davon ausgegangen, dass Dopamin in den genannten Verschaltungen eine entscheidende Rolle spielt.<sup>19,22</sup> Dem Neurotransmitter wird diesbezüglich eine modulatorische Funktion zugeschrieben. Beispielsweise wird für den Aktivitätsanstieg im Striatum und im Nacc bei Belohnungserwartung eine erhöhte Dopamin-Ausschüttung verantwortlich gemacht.<sup>33</sup> Des Weiteren wird die Beteiligung eines weiteren Neurotransmitters, dem Serotonin, an der Modulation der Aktivität des Belohnungssystems diskutiert.<sup>36</sup> Im Folgenden soll noch spezieller auf die einzelnen Funktionen wichtiger Bestandteile des Belohnungssystems eingegangen werden.

### **1.2.2 Das Striatum und die Amygdala**

Mögliche Funktionen des Striatums wurden in unterschiedlichen bildgebenden Studien erforscht.<sup>30,37-39</sup> Diese untersuchten entweder ganz allgemein das Striatum oder gingen spezifischer auf dessen einzelne Bestandteile ein. Das Striatum setzt sich aus Nucleus caudatus und Putamen zusammen.<sup>27</sup> Ventral sind die beiden Kerngebiete mit dem Nacc verbunden, diese Region wird als ventrales Striatum (VS) bezeichnet.<sup>27</sup> Die Erwartung einer Belohnung wird häufig mit einem Aktivitätsanstieg des VS assoziiert.<sup>30</sup> Man geht davon aus, dass die Aktivität des VS durch dopaminerge Verschaltungen moduliert wird, wie beispielsweise durch Projektionen aus der VTA.<sup>33</sup> Insbesondere in Experimenten, die mit einem finanziellen Anreiz oder Verlust durchgeführt wurden, zeigte sich eine Aktivierung im VS.<sup>30</sup> Dies scheint insbesondere bei der Erwartung von positiven Anreizen oder Belohnung der Fall zu sein.<sup>31,33,34</sup> Aber auch bei der Erwartung von unangenehmen Stimuli konnte eine Aktivierung des VS nachgewiesen werden.<sup>20,30,35</sup>

Die Amygdala ist eine weitere Kernregion des Gehirns, deren unterschiedliche Aktivierungsmuster bereits in mehreren Studien beschrieben wurden.<sup>28,29</sup> Sie befindet sich medial im Temporallappen und ist Teil des limbischen Systems.<sup>27</sup> In einer Studie von Elliot et al. erforderte der Versuchsaufbau eine aktive Bewegung, um eine Belohnung zu erhalten.<sup>29</sup> Hier zeigte sich die höchste Aktivierung im Striatum und in der Amygdala.<sup>29</sup> Elliot et al. vermuten daher, dass diese Regionen daran beteiligt sind, zwischen dem Anreiz einer Belohnung und der Auslösung einer zielgerichteten Handlung zu vermitteln.<sup>29</sup> Ein weiteres Studiendesign untersuchte die Auswirkungen einer Veränderung der Größe des finanziellen Anreizes.<sup>28</sup> Es zeigte sich, dass Amygdala, Striatum und dopaminerges Mittelhirn auf die Präsenz von Gewinn



unabhängig von dessen Größe reagierten.<sup>28</sup> Diese Untersuchungsergebnisse deuten auf eine funktionell unterschiedliche Verarbeitung von Prozessen innerhalb des mesolimbischen Systems hin.

### **1.2.3 Der Orbitofrontale Kortex (OFC)**

Eine Region im Präfrontalen Kortex, die ebenfalls eine Rolle im Belohnungssystem spielt, ist der OFC.<sup>40-42</sup> Es wird vermutet, dass der OFC die eingehenden sensorischen Informationen integriert und eine Verknüpfung von verschiedenen Belohnungen mit einer hedonistischen Erfahrung verbindet.<sup>41</sup> Es wird von einer kortikalen Repräsentation des subjektiven Wertes und der Belohnungserwartung ausgegangen.<sup>40,42</sup> In einigen Studien konnte auch eine Aktivierung des OFC durch abstrakte Anreize wie durch finanziellen Gewinn gezeigt werden.<sup>43,44</sup> Im OFC zeigte sich die stärkste Aktivierung als Reaktion auf den niedrigsten und höchsten Wert des Gewinns relativ zum Mittel.<sup>28</sup> Dem OFC wird somit die Funktion zugeschrieben, die Einschätzung der Größe des Anreizes zu vermitteln und dadurch eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Belohnungen zu ermöglichen und Präferenzen auszubilden.<sup>24,45,46</sup> Daraus kann geschlussfolgert werden, dass der OFC bezüglich emotionaler und belohnungsbasierter Verhaltensweisen an Erwartungshaltung und Entscheidungsfindung beteiligt sein könnte.<sup>29,41,42,45</sup>

### **1.2.4 Dopaminerge Neurone des Mittelhirns**

Der wahrscheinlich wichtigste Botenstoff für das Belohnungssystem ist das Dopamin, das von Neuronen des Mittelhirns ausgeschüttet wird.<sup>22,24,25</sup> Die dopaminergen Neurone haben ihren Ursprung hauptsächlich in der VTA und in der Substantia nigra.<sup>24</sup> Ihre Efferenzen senden sie überwiegend in das Striatum und in den Präfrontalen Kortex (siehe Abbildung 1.2).<sup>24</sup> Die Neurone der Substantia nigra spielen funktionell eine Rolle bezüglich der Motorik und projizieren eher in dorsale und laterale Bereiche des Striatums.<sup>27</sup> Eine Projektion in ventrale Bereiche des Striatums aus der VTA wird mit Prozessen der Belohnungsverarbeitung assoziiert.<sup>25</sup> Es wird vermutet, dass Dopamin die Belohnungsprozesse durch die Regulation verschiedener Zielregionen wie Nacc, ACC, OFC, Amygdala und ventrales Pallidum beeinflusst.<sup>26</sup>

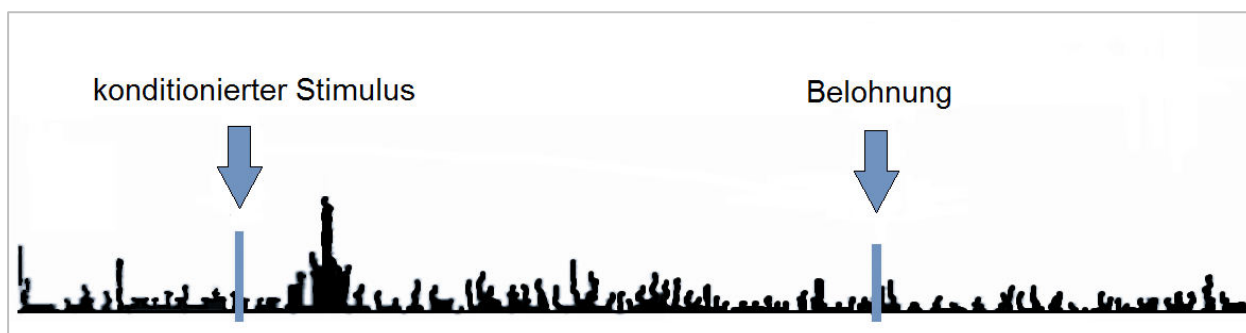
Dopamin vermittelt seine Wirkung über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die an den Synapsen der nachgeschalteten Neurone exprimiert werden.<sup>47</sup> Hauptsächlich handelt es sich hierbei um D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren, die ubiquitär im menschlichen Gehirn

vorkommen.<sup>47</sup> Der D<sub>1</sub>-Rezeptor hat eine niedrigere Affinität zu Dopamin und kann somit vor allem durch einen ausgeprägten Anstieg des Neurotransmitters aktiviert werden.<sup>48,49</sup> Im Gegensatz dazu kann der D<sub>2</sub>-Rezeptor durch seine höhere Affinität zu Dopamin schon durch niedrigere Spiegel des Neurotransmitters an der Synapse erregt werden.<sup>48,49</sup> Den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren wird eine modulatorische Wirkung auf die Entstehung von postsynaptischen Potentialen zugeschrieben.<sup>47</sup> Beispielsweise soll Dopamin über den D<sub>1</sub>-Rezeptor die Wahrscheinlichkeit eines exzitatorischen Potentials erhöhen, wohingegen es am D<sub>2</sub>-Rezeptor die Entstehung des Potentials hemmt.<sup>47</sup>

Für die dopaminergen Neurone werden verschiedene Möglichkeiten unterschieden, wie der Neurotransmitter in die Synapse ausgeschüttet wird. Zum einen kann die Entladung tonisch, also mit einer niedrigen Frequenz aus einzelnen Aktionspotentialen erfolgen.<sup>50</sup> Zum anderen kommt es bei der phasischen Entladung zu hoch frequenten Stößen von aufeinanderfolgenden Aktionspotentialen, die sehr kurz sein können.<sup>50</sup> Üblicherweise wird Dopamin mit einer geringen tonischen Frequenz ausgeschüttet, die von phasischen Stößen höherer Frequenz durchsetzt wird.<sup>16</sup> Beispielsweise kommt es durch eine unvorhergesehene Belohnung oder einen unerwarteten Reiz, der auf eine bekannte Belohnung konditioniert wurde, zu einer phasischen Entladung.<sup>19,22</sup> Schultz et al. konnten zeigen, dass es als Antwort auf einen neuen und erregenden Stimulus zu einem starken dopaminergen Signal kommt, das unabhängig ist vom Wert der Belohnung.<sup>18</sup> Dies wurde in Verhaltensexperimenten mit Primaten untersucht, wobei die Impulsaktivität einzelner dopaminergener Neurone mit Hilfe von Mikroelektroden registriert wurde.<sup>18</sup> Die phasische und tonische Entladung des Neurotransmitters erfolgte in die Projektionsorte der dopaminergen Neurone wie Nucleus caudatus, Putamen und den frontalen Cortex.<sup>18</sup>

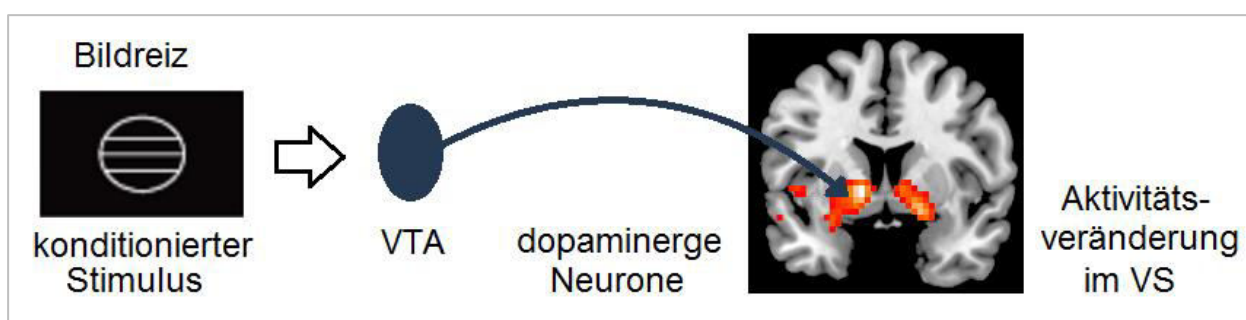
In Abbildung 1.3 ist die dopaminerge Entladungsrate bildlich dargestellt. Zu einer phasischen Entladung kommt es nachfolgend auf einen konditionierten Stimulus.<sup>18</sup> Da die Belohnung so erfolgt wie durch den Stimulus angekündigt, kommt es nicht erneut zu einer stärkeren Entladung.<sup>18</sup> Käme die Belohnung jedoch überraschend oder wäre sie besser als erwartet, würde es zu einer erhöhten Frequenz von Aktionspotentialen kommen.<sup>18</sup> Somit wird davon ausgegangen, dass die Dopaminausschüttung nicht direkt belohnend ist, sondern einen Vorhersagefehler darstellt.<sup>19,34</sup> In solchen Situationen wird dem auslösenden Reiz oder der unerwarteten Belohnung eine vermehrte Bedeutung

beigemessen, die durch den erhöhten Ausstoß von Dopamin vermittelt wird.<sup>19</sup> Im psychologiewissenschaftlichen Sprachgebrauch wird für das Hervortreten eines Reizes der Begriff Salienz verwendet.<sup>51</sup> Die Theorie der *incentive salience* beschreibt in diesem Zusammenhang den motivierenden Anreiz einer Belohnung, sodass der Reiz an Bedeutung zunimmt.<sup>51</sup>



**Abbildung 1.3** Tonische und phasische Entladung dopaminergener Neurone. Auf einen konditionierten Stimulus, der eine Belohnung ankündigt, folgt ein phasischer Ausstoß von Dopamin, modifiziert nach Schultz.<sup>18</sup>

Während der Erwartung von Belohnung konnte in der Studie von Schott et al. eine Korrelation zwischen Aktivität der VTA und der Dopamin-Ausschüttung im VS beobachtet werden.<sup>25</sup> Eine Aktivitätsveränderung im VS wird durch verschiedene afferente Neurone mit den dazugehörigen Neurotransmittern ausgelöst.<sup>25</sup> Hauptsächlich handelt es sich hierbei um Dopamin.<sup>25</sup> In bildgebenden Studien konnte eine Erhöhung des Signals im VS als Antwort auf einen Stimulus gezeigt werden, der eine Belohnung ankündigt.<sup>30</sup> In Abbildung 1.4 ist dieser Zusammenhang graphisch dargestellt.



**Abbildung 1.4** Schematische Darstellung der Theorie zur Belohnungserwartung. Ein konditionierter Stimulus ruft eine Signal-Veränderung im VS hervor, wenn er eine Belohnung ankündigt. Die Dopaminausschüttung von Neuronen aus der VTA ist vermutlich für die Aktivitätsveränderung im VS verantwortlich.<sup>24,25</sup>

Man geht davon aus, dass die Aktivierungsveränderung im VS während der Belohnungserwartung mit der Ausbildung der *incentive salience* assoziiert ist.<sup>51</sup> Belohnungs-relevante Informationen sollen so verarbeitet und die Ausbildung von Motivation vermittelt werden.<sup>50,51</sup> Eine Dysfunktion dieser neuronalen Verarbeitung kann das Erlernen von relevanten Reizen und die regelrechte Zuschreibung von Salienz beeinflussen.<sup>50</sup> Diese Prozesse werden als besonders wichtig in der Entwicklung einer Abhängigkeit angesehen.<sup>50</sup> Auch andere Neurotransmitter wie beispielsweise Serotonin spielen in der Belohnungsverarbeitung und in der Abhängigkeitsentwicklung eine Rolle.<sup>45,49</sup> Dopamin wird hierbei jedoch als wichtigster Botenstoff angesehen.<sup>45,50</sup>

### **1.2.5 Einfluss von Nikotin auf das Belohnungssystem**

Im mesolimbischen System bindet Nikotin an nACh-Rezeptoren dopaminerger Neurone und führt über eine Stimulation dieser Neurone zu einer Erhöhung der Dopaminausschüttung.<sup>15,52</sup> Die bereits beschriebenen mesolimbischen Projektionen aus der VTA in das VS werden als bedeutsam in der Verarbeitung motivierender Prozesse und der Entwicklung von abhängigem Verhalten erachtet.<sup>26,53,54</sup> Es wird davon ausgegangen, dass der unmittelbare Effekt des Tabakrauchens beim Menschen mit einer Dopaminausschüttung im VS assoziiert ist.<sup>54,55</sup> Außerdem kommt es zur Ausschüttung einer Reihe weiterer Neurotransmitter (Noradrenalin, Ach, Serotonin, GABA, Glutamat und Endorphine), die verschiedenste Effekte des Nikotins vermitteln.<sup>55</sup> Bezüglich des Belohnungssystems und der Abhängigkeitsentwicklung scheint Dopamin jedoch die größte Rolle zu spielen.<sup>55</sup>

Die nACh-Rezeptoren, mit denen Nikotin in der beschriebenen mesolimbischen dopaminergen Bahn vor allem interagiert, setzen sich aus  $\alpha_4$ - und  $\beta_2$ - Untereinheiten, oft auch in Kombination mit der  $\alpha_6$ - Untereinheit zusammen.<sup>50,56</sup> Der verstärkende Einfluss von Nikotin auf die Dopaminausschüttung wird vor allem auf die hohe Affinität von Nikotin zu  $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptoren und deren Hochregulation bei dauerhaftem Nikotinkonsum zurückgeführt.<sup>52,54,57-59</sup>

Eine besonders hohe Dichte von  $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptoren konnte im zerebralen Kortex und im Striatum gefunden werden.<sup>15</sup> Beim Rauchen einer Zigarette wird die Mehrheit der  $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptoren nach wenigen Zügen besetzt, woraus ein funktionell inaktiver Zustand resultiert.<sup>15</sup> Bei chronischem Konsum kommt es zu einer Anpassung des Gehirns an die kontinuierliche Präsenz von Nikotin.<sup>50</sup> Es konnte gezeigt werden, dass diese

Anpassung in Form einer Hochregulation der nACh-Rezeptoren, einschließlich der  $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptoren stattfindet.<sup>52,57</sup> Zu weiteren Rezeptorsubtypen wie beispielsweise dem  $\alpha_7$ -Rezeptor-Subtyp hat Nikotin eine geringere Affinität als zu  $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptoren, sodass eine Hochregulation der  $\alpha_7$ -Rezeptoren als fraglich angesehen wird.<sup>59,60</sup>

Nikotin führt unter anderem zu einer Dopaminausschüttung im VS<sup>61</sup>, weshalb mögliche Veränderungen an Dopamin-Rezeptoren untersucht wurden. Bei chronischem Nikotinkonsum konnte eine reduzierte Dichte von  $D_1$ -Rezeptoren im VS nachgewiesen werden.<sup>62</sup> Weitere Studien berichten außerdem von einer verminderten Verfügbarkeit von  $D_2$ -Rezeptoren im Striatum bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern.<sup>49,63</sup> Die reduzierte Dichte der  $D_2$ -Rezeptoren war mit einer geringeren Aktivität verschiedener präfrontaler Regionen assoziiert.<sup>26</sup> Außerdem wurde eine verminderte Sensitivität der  $D_2$ -Rezeptoren bei Rauchern beobachtet.<sup>64</sup> Insgesamt wird vermutet, dass das postsynaptische mesolimbische Dopamin-System bei Rauchern chronisch unteraktiv sein könnte.<sup>65</sup> Übereinstimmend mit dieser Theorie konnten Martin-Soelch et al. zeigen, dass es bei Rauchern nicht möglich war, typische dopaminerge Hirnregionen wie das Striatum durch eine finanzielle Belohnung zu aktivieren.<sup>66</sup> Des Weiteren beobachteten Rose et al. sowohl bei Rauchern, die Nikotin während der Untersuchung erhielten, als auch bei Rauchern, die ein Placebo erhielten, eine reduzierte Aktivität im VS.<sup>67</sup> In einer Studie von Luo et al. zeigte sich die geringe striatale Aktivierung bei Rauchern insbesondere während der Erwartung eines Gewinns, der erst zu einem späteren Zeitpunkt ausgezahlt wurde.<sup>68</sup>

Ein Einfluss auf das dopaminerge Belohnungssystem wurde auch für andere Abhängigkeitserkrankungen beschrieben.<sup>23,45,49</sup> Insbesondere die initiale Phase der Abhängigkeitsentwicklung soll über die Dopaminausschüttung in belohnungsverarbeitenden Hirnregionen vermittelt werden.<sup>50</sup> Da es normalerweise nachfolgend auf einen salienten Stimulus zu einer Dopaminausschüttung kommt, werden Substanzen, die zu einer vermehrten Freisetzung von Dopamin führen, als sehr bedeutend wahrgenommen.<sup>49</sup> Den Reizen, die mit der Substanz assoziiert werden, wird eine vermehrte Salienz beigemessen.<sup>49</sup> Es wird vermutet, dass andauernder Substanzkonsum die neuronale Signalübertragung in belohnungsverarbeitenden Hirnregionen nachhaltig verändert.<sup>45</sup> Beispielsweise wurden Veränderungen der Rezeptordichte im Striatum und eine verringerte Aktivität in nachgeschalteten

Hirnregionen wie OFC und Gyrus cinguli bei Stichproben mit einer Substanzabhängigkeit beobachtet.<sup>49</sup> Derartige Unterschiede in der Belohnungsverarbeitung zwischen abhängigen und gesunden Probanden, lassen einen ähnlichen Mechanismus auch bei der Nikotinabhängigkeit vermuten. Deshalb scheint es wichtig zu sein in Untersuchungen des Belohnungssystems auch bei gesunden Probanden auf die Nikotinabhängigkeit einzugehen.

Veränderungen während der Belohnungsverarbeitung im Vergleich zu gesunden Probanden wurden allerdings nicht nur bei Abhängigkeitserkrankungen beschrieben. Auch für andere psychische Erkrankungen wie die Depression<sup>43</sup>, die Schizophrenie<sup>69,70</sup> und die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung<sup>71</sup> wurden Unterschiede der belohnungsbedingten Hirnaktivierung beschrieben. Bei vielen Betroffenen der genannten Erkrankungen liegt häufig eine Komorbidität zu Abhängigkeit und Nikotinabusus vor.<sup>15,72</sup> Insbesondere für die Erkrankung an Schizophrenie wird von einer hohen Raucherprävalenz berichtet.<sup>11</sup>

### 1.3 Schizophrenie

Unter dem Begriff der Schizophrenie wurde durch Eugen Bleuler eine Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die sich durch vielfältige psychopathologische Befunde äußern und eine heterogene Ätiologie aufweisen.<sup>73,74</sup> Ihnen gemeinsam sind typische Symptome, die als Positiv- und Negativsymptomatik charakterisiert werden.<sup>73,75</sup> Zu den in der akuten Phase vorherrschenden Positivsymptomen zählen inhaltliche Denkstörungen wie der Wahn, Störungen des Ich-Erlebens und Wahrnehmungsstörungen wie akustische Halluzinationen.<sup>75,76</sup> Wahnhalte können sich als Beziehungs-, Verfolgungs- und Beeinträchtigungsgedanken, hypochondrische Befürchtungen oder Größenideen äußern. Akustische Halluzinationen können in Form von Stimmenhören als Gedankenlautwerden, dialogisierende und kommentierende sowie imperative, bedrohende oder anklagende Stimmen auftreten.<sup>73,76</sup> Hinzu kommen die Negativsymptome, zu denen Aufmerksamkeitsstörungen, Affektverflachung, Anhedonie und sozialer Rückzug gezählt werden.<sup>75,76</sup> Kognitive Defizite äußern sich vor allem als Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, der Konzentrationsfähigkeit, der Aufmerksamkeit und des Denkens.<sup>75</sup> In Deutschland liegt die Prävalenz der Schizophrenie bei 0,5-1 %, der Anteil von Frauen und Männern ist ungefähr gleich.<sup>76</sup> Männer erkranken am häufigsten zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr, bei Frauen

manifestiert sich die Erkrankung meist drei bis vier Jahre später.<sup>76</sup> Die Schizophrenie war im Jahr 2008 mit 38.039 Fällen in Deutschland die dritthäufigste Diagnose als Anlass eines stationären Aufenthaltes bei Männern zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr.<sup>77</sup> Im Jahr 2014 wurden in Deutschland insgesamt 90013 Patienten und Patientinnen mit der Hauptdiagnose Schizophrenie vollstationär im Krankenhaus behandelt.<sup>78</sup>

### **1.3.1 Veränderungen des Belohnungssystems bei Patienten mit Schizophrenie**

Hinsichtlich der Pathogenese der schizophrenen Psychose geht man davon aus, dass die dopaminerge Dysfunktion eine große Rolle spielt.<sup>79,80</sup> Die Dopaminhypothese postuliert ein Ungleichgewicht der Wechselwirkung dopaminerger Verschaltungen. Zum einen wurde eine Überaktivität im mesolimbischen System beobachtet, die mit der Positivsymptomatik in Verbindung gebracht wird.<sup>79-81</sup> Zum anderen wird eine verminderte Aktivität im mesokortikalen System mit der Negativsymptomatik und kognitiven Störungen assoziiert.<sup>81</sup> Unterstützt wird die Theorie durch die Beobachtung, dass Medikamente, die eine Blockade der D<sub>2</sub>-Rezeptoren vermitteln, antipsychotisch wirksam sind. Außerdem können Substanzen wie beispielsweise Amphetamine, die eine gesteigerte dopaminerge Neurotransmission bewirken, die Positivsymptome verstärken und Psychosen auslösen.<sup>82</sup>

Bezüglich des Belohnungssystems wird eine Dysfunktion der mesolimbischen dopaminergen Übertragung bei Schizophrenien diskutiert.<sup>83</sup> Es konnten Unterschiede in der Speicherkapazität und eine erhöhte Synthesekapazität von Dopamin bei Patienten mit Schizophrenie gefunden werden.<sup>84</sup> Diese Auffälligkeiten bezogen sich auf das Striatum und andere limbischen Regionen wie die Amygdala.<sup>84</sup> Daraus schlussfolgerte man, dass die Verfügbarkeit von Dopamin, das freigesetzt werden kann, bei Patienten mit Schizophrenie erhöht sein könnte.<sup>83</sup> Darüber hinaus wird die dysfunktionale Dopaminausschüttung mit einer veränderten Belohnungsverarbeitung bezüglich der Zuschreibung von Salienz auf belohnungs-relevante Reize assoziiert.<sup>69,80</sup> Man vermutet, dass durch eine erhöhte Dopaminfreisetzung im VS irrelevanten Reizen eine vermehrte Bedeutung beigemessen wird und beschrieb diese Theorie mit dem Begriff der *aberrant salience attribution*.<sup>69</sup> Im Allgemeinen scheint die *incentive salience* bei der Belohnungsverarbeitung und Ausbildung von Motivation eine wichtige Rolle zu spielen.<sup>51</sup> Bereits bezüglich der Abhängigkeitsentwicklung wurde von Einflüssen auf die

*incentive salience* berichtet.<sup>49</sup> Substanz-verwandte Reize würden an Bedeutung gewinnen und die Motivation erhöhen, nach der Substanz zu streben.<sup>49</sup> Bei der Schizophrenie scheint die Theorie der *aberrant salience attribution* in frühen Phasen der Psychose von Bedeutung zu sein.<sup>69</sup> So könne es zu einer wahnhaften Stimmung kommen, wenn eigentlich neutralen Reizen eine überhöhte Bedeutung beigemessen wird.<sup>69</sup> Im Gegensatz dazu könnten normalerweise anregende und angenehme Stimuli wie Nahrung oder Geld als unbedeutend wahrgenommenen werden.<sup>49,69</sup> In einer Studie wurde eine geringere Aktivierung des VS während der Präsentation von Belohnungs-assoziierenden Signalen bei unbehandelten Patienten mit einer Schizophrenie beobachtet.<sup>85</sup> Je geringer die Aktivierung des VS ausfiel, desto schwerer war meist die Psychopathologie der Schizophrenie und die Negativsymptomatik der Patienten.<sup>85</sup> Diese Auffälligkeit in der Aktivierung im VS konnte bereits zu Beginn der Erkrankung an Schizophrenie beobachtet werden.<sup>70</sup> Bei Patienten, die mit Antipsychotika der ersten Generation behandelt wurden, zeigte sich ebenfalls eine geringere Aktivierung des VS während der Erwartung finanziellen Gewinns, insbesondere wenn sie von sehr schwerer Negativsymptomatik berichteten.<sup>85,86</sup> Insgesamt wurde eine Dysfunktion des VS mit einer reduzierten Motivation und Anhedonie assoziiert.<sup>87</sup>

### **1.3.2 Schizophrenie im Zusammenhang mit Tabakkonsum**

Bei Patienten mit Schizophrenie kann weltweit eine deutlich höhere Raucherprävalenz im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung verzeichnet werden. Unter den Schizophrenie-Patienten wurden sechsmal mehr Raucher erfasst als in der Allgemeinbevölkerung.<sup>11</sup> In einer Metaanalyse von 42 Studien aus 20 Ländern konnte gezeigt werden, dass starkes Rauchen und ein hoher Grad der Nikotinabhängigkeit häufiger auftraten als in der gesunden Population.<sup>11</sup> Aufgrund dieser epidemiologischen Daten lag der Fokus vieler Studien zur Schizophrenie auf möglichen Zusammenhängen mit abhängigem Tabakkonsum. Es wurden im Wesentlichen zwei Theorien entwickelt, um die erhöhte Nikotinabhängigkeit bei Schizophrenie-Patienten zu erklären. Zum einen wird eine Strategie der selbstständigen Behandlung kognitiver Defizite und negativer Symptome durch die Zufuhr von Nikotin vermutet.<sup>54,59</sup> Hierbei wird der verstärkende Einfluss von Nikotin auf positive Stimmung und kognitive Funktionen verantwortlich gemacht.<sup>54,59</sup> Insbesondere scheinen die bereits beschriebenen  $\alpha 4\beta 2$ -nACh-Rezeptoren hierbei eine wichtige Rolle zu spielen.<sup>59</sup> Sie haben die höchste Affinität zu Nikotin und ihnen wird die Fähigkeit zugeschrieben Motivations-bedingte



Verhaltensweisen zu modulieren.<sup>52,57,59</sup> Bei Rauchern, die an Schizophrenie erkrankt waren, konnte eine geringere Verfügbarkeit der  $\alpha 4\beta 2$ -nACh-Rezeptoren als bei gesunden Rauchern gezeigt werden.<sup>59</sup> Ein höherer Grad der Nikotinabhängigkeit bei Schizophrenie könnte den Versuch widerspiegeln, die genannten Defizite auszugleichen.<sup>54,59</sup>

Eine zweite Möglichkeit die hohe Raucherprävalenz zu erklären, ist die Theorie einer gemeinsamen Vulnerabilität.<sup>59</sup> Es wird angenommen, dass es für die Schizophrenie und die Nikotinabhängigkeit gemeinsame genetische, umweltbedingte und neurologische Einflüsse gibt, welche die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung beider Erkrankungen erhöhen.<sup>59</sup> Bezüglich der neuronalen Verschaltung berichten Moran et al. von Netzwerken, die sowohl mit Nikotinabhängigkeit als auch mit Schizophrenie assoziiert werden konnten.<sup>88</sup> Hierbei handelte es sich beispielsweise um die funktionelle Verschaltung des ACC mit limbischen Hirnregionen wie dem VS.<sup>88</sup> Für beide Erkrankungen konnte eine Verminderung der funktionellen Verschaltung gezeigt werden, die auch unabhängig voneinander vorhanden war.<sup>88</sup> Außerdem zeigte der identifizierte Kreislauf Übereinstimmungen mit einem Netzwerk, das als entscheidend für die Verarbeitung und Ausbildung von Salienz angesehen wird.<sup>88,89</sup> Moran et al. schlussfolgerten daraus, dass Patienten mit Schizophrenie aufgrund der *aberrant salience attribution* Drogen-Reizen eine vermehrte Bedeutung beimessen würden und deshalb häufiger mit dem Nikotinkonsum beginnen würden.<sup>88</sup> Außerdem konnte bei Rauchern mit Schizophrenie sogar eine noch geringere funktionelle Verschaltung im oben beschriebenen Netzwerk gezeigt werden, sodass ein möglicherweise additiver Effekt vermutet wird.<sup>88</sup>

Aufgrund der beschriebenen Gemeinsamkeiten bezüglich der dysfunktionalen Belohnungsverarbeitung sowohl bei Schizophrenie als auch bei Abhängigkeitserkrankungen, sollen in der vorliegenden Promotionsarbeit Hirnregionen des Belohnungssystems näher untersucht werden. Es sollen mögliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Belohnungs- und Verlustverarbeitung, die durch die Schizophrenie oder den Nikotinkonsum begründet sind, herausgearbeitet werden. Diesbezüglich sollen Vergleiche der belohnungsbedingten neuronalen Aktivität zwischen gesunden und an Schizophrenie erkrankten Rauchern und Nichtrauchern durchgeführt werden.

## 2 ZIELSTELLUNG

Die vorliegende Promotionsarbeit soll anhand der beschriebenen Themengebiete weitere Einblicke in die Verarbeitung der Belohnungs- und Verlust Erwartung im menschlichen Gehirn ermöglichen. Ausgehend vom verwendeten Belohnungsparadigma, dem Monetary Incentive Delay Task, sollen mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) neuronale Aktivitäten in relevanten Hirnregionen gezeigt werden. Gegenstand dieser Untersuchung sind die Aktivitätsveränderungen im mesolimbischen Belohnungssystem bei gesunden und an Schizophrenie erkrankten Rauchern und Nichtrauchern. Die Vergleiche der verschiedenen Gruppen sollen sich in mehrere Abschnitte gliedern. Zum Ersten soll der Einfluss des Rauchverhaltens im Fokus stehen. Da dem Nikotinkonsum als Abhängigkeitserkrankung ein Einfluss auf das Belohnungssystem zugeschrieben wird, ist von einer veränderten Belohnungs- und Verlust Erwartung insbesondere im VS auszugehen.<sup>53,65,90</sup>

- H<sub>1</sub>: gesunde Raucher aktivieren das VS geringer als gesunde Nichtraucher während der Erwartung von Geldgewinn.
- H<sub>2</sub>: gesunde Raucher aktivieren das VS geringer als gesunde Nichtraucher während der Erwartung von Geldverlust.

Nicht nur bei Abhängigkeitserkrankungen wurde von Auffälligkeiten im Belohnungssystem berichtet.<sup>26,45</sup> Auch bei psychischen Erkrankungen scheint eine dysfunktionale Verarbeitung motivierender Anreize eine wichtige Rolle zu spielen.<sup>91,92</sup> Für die Schizophrenie wurde bereits häufiger von einer verminderten VS Aktivierung im Rahmen der Belohnungserwartung berichtet, sodass im Vergleich mit gesunden Probanden Unterschiede zu erwarten sind.<sup>70,93,94</sup>

- H<sub>3</sub>: Schizophrenie-Patienten aktivieren das VS geringer als gesunde Probanden während der Erwartung von Geldgewinn.
- H<sub>4</sub>: Schizophrenie-Patienten aktivieren das VS geringer als gesunde Probanden während der Erwartung von Geldverlust.

Um einen möglichen, gleichzeitigen Effekt des Rauchverhaltens auszuschließen wurden einzelne Untergruppen miteinander verglichen und weitere Hypothesen formuliert.

- H<sub>5</sub>: An Schizophrenie erkrankte Nichtraucher aktivieren das VS geringer als gesunde Nichtraucher während der Erwartung von Geldgewinn.
- H<sub>6</sub>: An Schizophrenie erkrankte Nichtraucher aktivieren das VS geringer als gesunde Nichtraucher während der Erwartung von Geldverlust.

Zuletzt soll der Schwerpunkt auf möglichen gemeinsamen und additiven Effekten von Rauchverhalten und Erkrankung an Schizophrenie liegen. Zumindest bezüglich der neuronalen Verschaltung belohnungsverarbeitender Hirnregionen wurde von additiven Auffälligkeiten bei Schizophrenie und Nikotinkonsum berichtet.<sup>88</sup> Auch die VS Aktivierung könnte in diesem Rahmen von beiden Effekten beeinflusst sein, weshalb Hypothesen für weitere Vergleiche der Untergruppen formuliert wurden.

- H<sub>7</sub>: An Schizophrenie erkrankte Raucher aktivieren das VS geringer als an Schizophrenie erkrankte Nichtraucher während der Erwartung von Geldgewinn.
- H<sub>8</sub>: An Schizophrenie erkrankte Raucher aktivieren das VS geringer als an Schizophrenie erkrankte Nichtraucher während der Erwartung von Geldverlust.
- H<sub>9</sub>: An Schizophrenie erkrankte Raucher aktivieren das VS geringer als gesunde Raucher während der Erwartung von Geldgewinn.
- H<sub>10</sub>: An Schizophrenie erkrankte Raucher aktivieren das VS geringer als gesunde Raucher während der Erwartung von Geldverlust.

### 3 METHODIK

In dieser Promotionsarbeit wird ein bewährtes Belohnungsparadigma verwendet: Der Monetary Incentive Delay (MID) Task kann das mesolimbische Belohnungssystem mit Hilfe finanzieller Stimuli zuverlässig aktivieren und wurde von Prof. Dr. Knutson entwickelt und beschrieben.<sup>37</sup> Genutzt wird er unter anderem in bildgebenden Studien und basiert auf dem Prinzip der operanten Konditionierung.<sup>37</sup> Die Grundlagen dazu wurden von Schultz et al. im Rahmen von neurophysiologischen Studien mit Tieren entwickelt.<sup>95</sup> Der MID Task ermöglicht es, bei den Teilnehmern des Experiments die Antizipation von sowohl Gewinn als auch Verlust zu evozieren. Die neuronale Aktivierung während der Erwartung von Gewinn, Verlust oder keiner Konsequenz wird mit Hilfe der fMRT untersucht. Für diese Studie konnten sowohl Patienten gewonnen werden, die an einer Schizophrenie leiden, als auch gesunde Probanden, die als Referenzgruppe eingeschlossen wurden. In den statistischen Analysen wurden diese beiden Gruppen darüber hinaus nach dem Raucherstatus untergliedert, sodass sich insgesamt vier Versuchsgruppen ergaben (Gesunde Nichtraucher, Gesunde Raucher, an Schizophrenie erkrankte Nichtraucher und an Schizophrenie erkrankte Raucher). Die Daten der fMRT wurden mit MATLAB® 7.1 ([www.mathworks.com](http://www.mathworks.com)) und der darauf basierenden Software SPM8 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) vorverarbeitet und nach den Prinzipien des allgemeinen linearen Modells und der mehrfaktoriellen ANOVA ausgewertet.

#### 3.1 Beschreibung der Stichprobe

Die Patienten und Probanden der Stichprobe wurden im Rahmen einer Studie der Charité-Universitätsmedizin Berlin unter dem Titel *Dopaminerge Mechanismen des reizabhängigen Alkoholverlangens – Dysfunktion des Belohnungssystems* rekrutiert. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von 2002 bis 2007. Das Ziel der genannten Studie war die Untersuchung von Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit oder Schizophrenie und von Kontrollpersonen mittels fMRT. Nach Abschluss der Studie wurden die erhobenen Daten für die vorliegende Promotionsarbeit neu ausgewertet und analysiert. Von Interesse waren die Daten der Kontrollpersonen und der Patienten mit Schizophrenie sowie das Rauchverhalten der Teilnehmer. Es hatten insgesamt 50 Patienten mit Schizophrenie das Belohnungsparadigma absolviert. Da die Zuordnung

der Patienten in die vier Versuchsgruppen sorgfältig nach Alter und Geschlecht erfolgte, war die geringe Anzahl der an Schizophrenie erkrankten Nichtraucher ein limitierender Faktor. Nach Ausschluss von Personen, deren Datensätze Artefakte (beispielsweise durch Bewegung) aufwiesen, wurden 13 an Schizophrenie erkrankte Raucher und nach Alter und Geschlecht gematchte, an Schizophrenie erkrankte Nichtraucher in die Stichprobe aufgenommen. Jede Gruppe setzte sich aus fünf Frauen und acht Männern zusammen. Zur Stichprobe der Schizophrenie-Patienten wurde eine nach Geschlecht und Alter gematchte Referenzgruppe ausgewählt. Die 13 gesunden Raucher und 13 gesunden Nichtraucher wurden aus der ortsansässigen Bevölkerung rekrutiert. Es wurden nur Rechtshänder in die Untersuchung eingeschlossen, um eventuelle Lateralisierungsunterschiede auszuschließen. Dies wurde mit Hilfe des Edinburgh Handedness Inventory sichergestellt.<sup>96</sup> Es erfragt, mit welcher Hand die Versuchsperson Tätigkeiten des alltäglichen Lebens üblicherweise ausführt.

Außerdem galt eine Altersvorgabe für das 18. bis 65. Lebensjahr. Die Diagnose der Schizophrenie wurde nach DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) und ICD10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) gestellt. Die Patienten durften keine weitere psychiatrische Störung nach DSM IV aufweisen. Aktueller Medikamenten- und Drogenmissbrauch sowie eine frühere oder bestehende Abhängigkeit von solchen Substanzen war ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Eine weitere Bedingung war die Dokumentation der Medikamenteneinnahme von Patienten mit Schizophrenie.

Die Probanden der Referenzgruppe wiesen keine psychische Störung nach DSM IV auf. Diesbezüglich wurde ein strukturiertes klinisches Interview für Störungen nach DSM IV (SCID I und II) durchgeführt.<sup>97,98</sup> Das Interview stellt ein Verfahren zur Diagnostik psychischer Störungen nach dem Diagnosemanual DSM-IV dar. Das SCID I basiert auf einer Fremdbeurteilung anhand des klinischen Interviews, wohingegen das SCID II eine Selbstbeurteilung in Bezug auf Persönlichkeitsstörungen darstellt. Um zu bestätigen, dass keine weitere Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit außer der Nikotinabhängigkeit vorlag, wurden Urin-Drogen-Tests durchgeführt. Es trafen keine weiteren Ausschlusskriterien, die in Tabelle 3.1 aufgeführt sind, auf die Stichprobe zu.

Zur Eignungsfeststellung der Probanden und Patienten wurde ein fMRT-Screening Fragebogen verwendet, der die Ein- und Ausschlusskriterien einbezog. Mit diesem

Fragebogen wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und eventuelle Metallimplantate im Körper erfasst. Um das Verständnis der Anweisungen während der Untersuchung zu sichern, wurden gute Deutschkenntnisse, Seh- und Hörfähigkeit erfragt und als Voraussetzung festgelegt.

***Tabelle 3.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Stichprobe***

---

**Einschlusskriterien für Schizophrenie-Patienten:**

- Diagnose: Schizophrenie nach DSM-IV
  - Alter: zwischen 18 und 65
- 

**Ausschlusskriterien für die gesamte Stichprobe:**

- Alle psychischen und physischen Eigenschaften, die einer Untersuchung im Kernspintomographen entgegenstehen (Metallimplantate, Herzschrittmacher)
  - Körperliche Erkrankungen, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferieren oder Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben könnten (Hirntrauma oder -blutungen)
  - Andere psychische Achse I oder II Störung nach DSM-IV außer der Schizophrenie bei der Patientengruppe
  - Eine psychische Erkrankung nach DSM-IV bei Probanden der Referenzgruppe oder ihrer Angehörigen (Verwandtschaft ersten Grades)
  - Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit
  - Aktuelle Einnahme von Medikamenten oder Drogen, außer ärztlich verordnete Antipsychotika bei den Schizophrenie-Patienten
  - Selbst- oder Fremdgefährdung
  - Linkshändigkeit
  - Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme
- 

Alle Probanden wurden über die Studie, insbesondere die fMRT-Untersuchung, aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Charité Universitätsmedizin Berlin bewilligt.

### 3.2 Neuropsychologische Messinstrumente

Zur ersten neuropsychologischen Einschätzung und näheren Beschreibung der Stichprobe erhielten die Teilnehmer weitere Fragebögen. Die darauf aufgeführten Tests sollen im folgenden Abschnitt beschrieben und erklärt werden. Auch die statistische Auswertung der erhobenen Daten wird kurz erläutert. Aus krankheitsspezifischen Gründen waren vollständige Daten nicht bei allen Teilnehmern zu erheben, was bei einem Vergleich der Ergebnisse zu berücksichtigen ist.

Zunächst wurde der Intelligenzquotient (IQ) der einzelnen Teilnehmer mit Hilfe des Wortschatztests (WST) ermittelt.<sup>99</sup> Während dieser 40 Aufgaben sollen die Probanden das Richtige aus einer Reihe von fünf Worten auswählen. Auf diese Weise kann das Sprachverständnis beurteilt und das verbale Intelligenzniveau eingeschätzt werden.<sup>99</sup> Außerdem beurteilten die Teilnehmer die Ausprägung depressiver Symptome mit Hilfe des Beck-Depressions-Inventars (BDI).<sup>100</sup> Hierbei sollen die Teilnehmer abschätzen, welche Aussagen auf sie in den vergangenen sieben Tagen zutrafen. Werte zwischen elf und siebzehn im BDI weisen auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hin. Bei Werten ab 18 wird die Ausprägung der depressiven Symptome als klinisch relevant gewertet.<sup>100</sup> Um die ermittelten Daten zu vergleichen, wurde mittels t-Tests bei unabhängigen Stichproben auf Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft. Voraussetzung für diesen Test ist die Normalverteilung der Daten und die Gleichheit der Varianzen der beiden Gruppen. Es wurde geprüft, ob sich die Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben voneinander unterscheiden.<sup>101,102</sup>

Um das Rauchverhalten der Stichprobe näher charakterisieren zu können, beantworteten die gesunden und an Schizophrenie erkrankten Raucher weitere Fragen bezüglich des Nikotinkonsums. Diese enthielten die sechs Fragen des Fagerström-Tests für Nikotinabhängigkeit, der relevante Suchtkriterien einer körperlichen Tabakabhängigkeit erfragt.<sup>103</sup> Eine Punktzahl zwischen null und zwei Punkten entspricht nach dem Fagerström-Test einer geringen Abhängigkeit und eine Punktzahl zwischen drei und fünf Punkten entspricht einer mittleren Abhängigkeit.<sup>103</sup> Des Weiteren wurde erfasst, wann die Probanden die letzte Zigarette vor der fMRT-Untersuchung konsumiert hatten. Auch diese Daten wurden mittels Zweistichproben-t-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen.

Außerdem wurde dokumentiert, welche antipsychotisch wirksamen Medikamente von den Patienten mit Schizophrenie eingenommen wurden. Die Angaben wurden in drei Gruppen untergliedert: keine Medikation, Antipsychotika der ersten Generation und Antipsychotika der zweiten Generation. Zur besseren Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Dosierungen und der antipsychotischen Potenz der verschiedenen Wirkstoffe wurde das Chlorpromazin-Äquivalent verwendet. Um zu ermitteln, ob es Unterschiede in der Verteilung des Medikationsstatus zwischen den Rauchern und Nichtrauchern mit Schizophrenie gab, wurde der Chi-Quadrat-Test und zusätzlich Fisher's exakter Test durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test ermöglicht den Vergleich der beobachteten und erwarteten Häufigkeiten unter Annahme der Nullhypothese. Voraussetzung für diesen Test ist eine ausreichende Größe der beobachteten und erwarteten Häufigkeiten. Da diese Voraussetzung für die Stichproben nicht zutraf, wurde mit der Software SPSS außerdem der exakte Test nach Fisher angewendet, der auch bei sehr kleinen Häufigkeiten korrekt ist.<sup>101</sup>

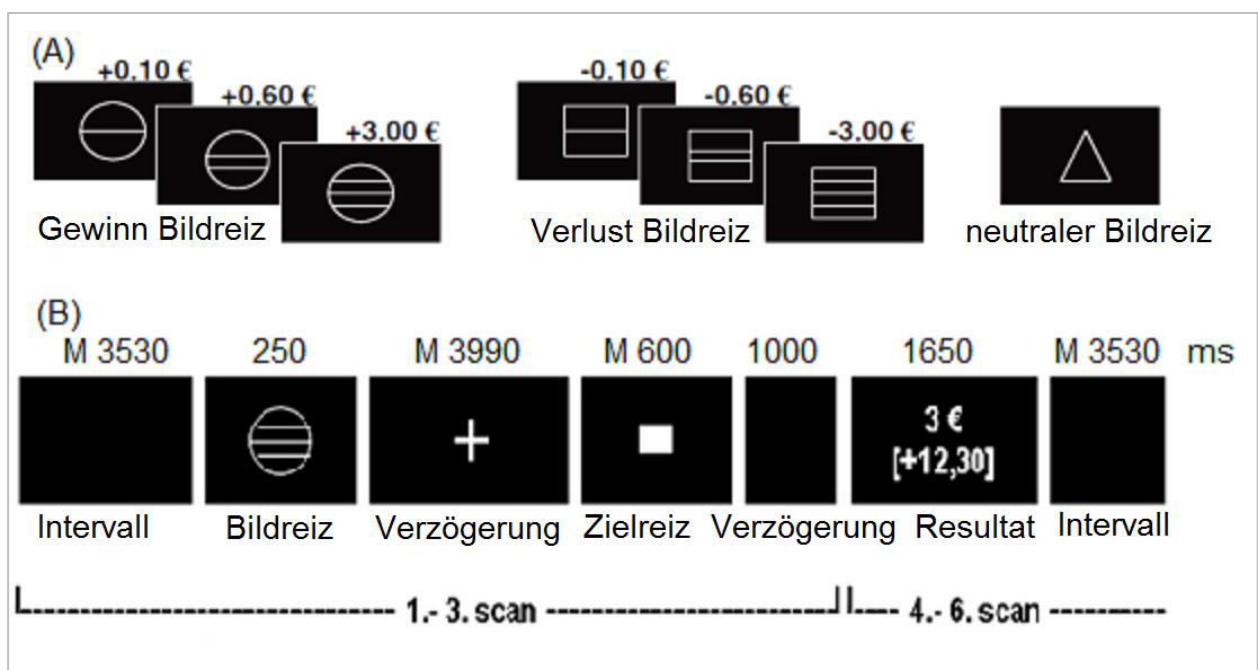
### **3.3 Ablauf des Experiments und Belohnungsparadigma**

Die Studie wurde an zwei Terminen durchgeführt. Während des ersten Termins wurden die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die neuropsychologischen Daten anhand der oben genannten Tests und Fragebögen erfasst. Die Probanden wurden über die Freiwilligkeit der Teilnahme, Datenschutzbestimmungen und den Ablauf der fMRT-Untersuchung informiert. Die fMRT-Messung erfolgte während des zweiten Termins in jeweils zwei Durchläufen. Bevor die Teilnehmer den Scanner betraten, erlernten sie zunächst die Durchführung des Belohnungsparadigmas. Ihnen wurde verdeutlicht, dass sie das Geld tatsächlich gewinnen konnten, um ihre Motivation für die Aufgabe zu erhöhen. Zunächst wurde im Scanner ein Übungsdurchgang absolviert, um Lernunterschiede zu vermeiden. Außerdem wurde währenddessen eine anatomische Messung durchgeführt. Im Anschluss erfolgten die beiden Durchläufe des MID Tasks, die jeweils 14 Minuten dauerten. Über eine Gegensprechanlage standen die Probanden während der gesamten Untersuchungszeit mit dem Versuchsleiter in Verbindung. Außerdem hielten sie in der linken Hand einen Notfall-Knopf, mit dem sie die Untersuchung zu jeder Zeit abbrechen konnten.

Die Teilnehmer absolvierten eine modifizierte Version des MID Tasks.<sup>37</sup> Die erfolgreiche Bewältigung der Aufgabe war abhängig von der rechtzeitigen Reaktion auf einen



Zielreiz. Das Resultat war der Gewinn des angezeigten Betrags, die Vermeidung von Geldverlust oder keine Konsequenz. Das Belohnungsparadigma setzte sich zusammen aus einer Antizipationsphase (Präsentation des Bildreizes), einer Phase der Zielreiz-Präsentation, nach einem variablen Zeitintervall und der Rückmeldung über das Resultat. Jede Aufgabe war so aufgebaut, dass dem Probanden zunächst einer von sieben Bildreizen präsentiert wurde. Der Bildreiz zeigte an, dass Geld gewonnen werden konnte, Geldverlust vermieden werden konnte oder unabhängig von der Reaktion keine Konsequenz erfolgte. Bei den verwendeten Bildreizen signalisierte ein Kreis Geldgewinn, ein Quadrat signalisierte Geldverlust und bei einem Dreieck war weder Gewinn noch Verlust möglich. Die Geldbeträge waren außerdem nach ihrer Größe gestaffelt. Dies wurde durch eine unterschiedliche Anzahl von horizontalen Linien im jeweiligen Zeichen angekündigt. Die verwendeten Bildreize sind in Abbildung 3.1 dargestellt.



**Abbildung 3.1** Verwendete Bildreize und Ablauf des MID Tasks, modifiziert nach Knutson und Stoy.<sup>31,104,105</sup>

(A) während der Antizipationsphase verwendete Symbole und ihr finanzieller Wert

(B) Ablauf des Versuchs für eine erfolgreich absolvierte Aufgabe mit 3,00 € Gewinn

M: Mittelwert der Präsentationszeit in Millisekunden, Intervall zwischen den Aufgaben durchschnittlich fünf Sekunden

Die Präsentation des Bildreizes dauerte 250 Millisekunden (ms). Anschließend erschien nach einem variablen Zeitintervall von durchschnittlich 3990 ms ein weißes Quadrat als Zielreiz, auf welches so schnell wie möglich mit Tastendruck reagiert werden sollte. Dieser Zielreiz wurde innerhalb eines variablen Zeitintervalls von durchschnittlich 600 ms präsentiert. Die Aufgabe wurde nur dann erfolgreich absolviert, wenn die Reaktion während der Dauer der Zielreiz-Präsentation erfolgte. Anschließend wurde das Resultat der Aufgabe (Gewinn/Verlust/keine Konsequenz) und der gesamte bisher erzielte Betrag angezeigt. Die Dauer der Zielreiz-Präsentation war durch einen programmierten Algorithmus auf die Reaktionsgeschwindigkeit jedes einzelnen Probanden angepasst. Die Reaktionszeit der Teilnehmer war im Übungsdurchgang ermittelt worden. Die Anpassung der Dauer der Zielreiz-Präsentation wurde so festgelegt, dass die Probanden in circa 67% der Aufgaben erfolgreich sein konnten. Dadurch wurde erreicht, dass die Gewinn- und Verlussterlebnisse für jeden Probanden prozentual ungefähr gleich waren.

Insgesamt bestand der MID Task aus 72 Aufgaben, die durch Intervalle von 7060 ms im Mittel getrennt waren. Es wurden zwei Durchläufe direkt hintereinander durchgeführt. Die Reihenfolge, in der die Bildreize präsentiert wurden, war pseudorandomisiert. Mit Ausnahme des neutralen Bildreizes, der 18 Mal präsentiert wurde, lag die Häufigkeit aller anderen Bildreize bei neun Präsentationen. Für jede Aufgabe wurden die Reaktionszeiten der Probanden bestimmt und aufgezeichnet. Somit konnte für jeden Bildreiz eine durchschnittliche Reaktionszeit ermittelt werden. Nach den zwei Durchläufen des MID Tasks war die Messung beendet. Der erzielte Geldbetrag des erfolgreicheren Durchgangs wurde den Teilnehmern ausgezahlt.

## **3.4 Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

### **3.4.1 Physikalische Grundlagen**

Das physikalische Prinzip der Magnetresonanztomographie (MRT) beruht darauf, dass Atomkerne elektromagnetisch angeregt werden. Wasserstoffatomkerne rotieren um ihre eigene Achse (Kernspin) und besitzen daher ein eigenes Magnetfeld.<sup>106</sup> Durch ein starkes externes Magnetfeld richten sich die Protonen in diesem aus, sodass sie eine sogenannte Präzessionsbewegung entlang dessen Feldlinien ausführen.<sup>106</sup> Diese Rotation der Protonen erfolgt mit der danach bezeichneten Präzessionsfrequenz, die

von der Stärke des Magnetfeldes abhängig ist. Da sich die Protonen längs, also parallel oder antiparallel ausrichten, kommt es zu einer Longitudinalmagnetisierung.<sup>106</sup>

Um ein Signal messen zu können, wird ein Hochfrequenzimpuls eingestrahlt und es kommt zur Verringerung der Longitudinalmagnetisierung und Zunahme der Transversalmagnetisierung.<sup>107</sup> Die transversale Auslenkung kann auch als Magnetvektor angesehen werden, der sich entsprechend der Präzessionsbewegung der Protonen bewegt. Der sich ständig ändernde Magnetvektor induziert einen elektrischen Strom, der als induzierte Spannung in einer Spule gemessen werden kann und der Präzessionsfrequenz der Protonen entspricht.<sup>107</sup> Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses erfolgt eine Phase der Relaxation, während der die Longitudinalmagnetisierung zu- und die Transversalmagnetisierung abnimmt.<sup>80</sup> Die Protonen richten sich wieder parallel zum externen Magnetfeld aus.<sup>107</sup>

Die Zeit, die dieser Vorgang benötigt, wird als Relaxationszeit bezeichnet und ist für die longitudinale und transversale Relaxation unterschiedlich.<sup>107</sup> Für die longitudinale Relaxationszeit steht die Zeitkonstante  $T_1$ , für die transversale die Konstante  $T_2$ . Sie sind voneinander unabhängig und richten sich nach der Art des Gewebes.<sup>106</sup> Die Ortszuordnung erfolgt anhand der empfangenen Frequenzen, die von der Präzessionsfrequenz der Protonen abhängig ist.<sup>107</sup> Da das Magnetfeld an jedem Punkt des Körperdurchschnitts unterschiedlich stark ist, weisen die Protonen auch unterschiedliche Präzessionsfrequenzen auf. Somit kann ein empfangenes Signal einem Punkt im Körperquerschnitt über die Frequenz zugeordnet werden.<sup>107</sup> Bei der Erzeugung eines Bildes aus den gemessenen Signalen ist es möglich ein  $T_1$ -gewichtetes Bild zu erstellen, bei dem sich der Gewebekontrast hauptsächlich aus den unterschiedlichen  $T_1$ -Werten ergibt. Wird das Bild dahingegen maßgeblich aus spezifischen  $T_2$ -Werten erstellt, ist es  $T_2$ -gewichtet.<sup>107</sup>

Es ist möglich, die eingestrahlten Hochfrequenzimpulse unterschiedlich einzustellen. Ein Hochfrequenzimpuls, der den Magnetvektor um  $90^\circ$  auslenkt, wird  $90^\circ$ -Impuls genannt. Eine Abfolge von einem  $90^\circ$ -Impuls mit darauf folgendem  $180^\circ$ -Impuls wird Spin-Echo-Sequenz genannt.<sup>107</sup> Hierbei werden die Protonen durch den eingestrahlten  $180^\circ$ -Impuls erneut angeregt, sodass ein stärkeres Signal erzeugt wird. Die Zeit zwischen den Impulsen wird als Echozeit (TE) bezeichnet. Wird eine Impulsfolge

wiederholt, bezeichnet man die Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten 90°-Impuls als Repetitionszeit (TR).<sup>107</sup>

Bei einer Gradienten-Echo-Sequenz wird sich ein zusätzliches Magnetfeld zu Nutze gemacht, das das Feld im MR-Magneten überlagert und über einen Gradienten verfügt.<sup>108</sup> Durch das kurze Anlegen des Gradienten werden gezielt Inhomogenitäten im Magnetfeld der zu untersuchenden Schicht ausgelöst. Dies führt zu einem schnelleren Dephasieren der Protonen.<sup>108</sup> Kurz darauf wird das Magnetfeld erneut in umgekehrter Richtung angelegt. Es kommt zu einem ähnlichen Effekt wie beim Einstrahlen eines 180°-Impulses während der Spin-Echo-Sequenz.<sup>108</sup> Eine sehr schnelle Technik, die es ermöglicht einen Bilddatensatz mit mehreren Schichten nach nur einem Hochfrequenzimpuls zu akquirieren, nennt sich Echo-Planar-Imaging (EPI).<sup>108</sup> Durch die kurze Akquisitionszeit von nur 20-60 ms werden Bewegungsartefakte reduziert. Um alle Frequenz-kodierenden Punkte und alle Phasen-kodierenden Stufen während eines einzigen Impulszyklus zu akquirieren, wird eine schnelle Umschaltung von Gradienten genutzt.<sup>109</sup>

### **3.4.2 Der Blood Oxygenation Level Dependent-Kontrast und die funktionelle Bildgebung**

Die Bildgebung der fMRT beruht auf der Messung von Veränderungen der Durchblutung von Hirnarealen. Als physiologische Grundlage gilt, dass bei vermehrter neuronaler Aktivität der Sauerstoff- und Energiebedarf der Nervenzellen steigt.<sup>110</sup> Der erhöhte Energiebedarf lässt sich auf vermehrte präsynaptische Aktivität zurückführen und kann durch oxidative Glykolyse gedeckt werden.<sup>110</sup> Gebunden an Hämoglobin kann Sauerstoff in die Kapillargefäße der entsprechenden Hirnregion befördert werden. Bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch kommt es nach kurzer Latenzzeit zur Steigerung der Durchblutung durch Dilatation zuführender Arteriolen.<sup>110</sup> Diese Reaktion des vaskulären Systems auf den erhöhten Energiebedarf wird als hämodynamische Reaktion bezeichnet.<sup>80</sup> Es kommt zu einem Anstieg des zerebralen Blutflusses, -volumens und Anteils an Oxyhämoglobin im kapillären und venösen Blut.<sup>110</sup> Bei Oxyhämoglobin handelt es sich um die mit Sauerstoff gesättigte Form des Hämoglobins. In der deoxygenierten Form hat der zentrale Eisenkern des Hämoglobins paramagnetische Eigenschaften und beeinflusst das externe Magnetfeld, wobei es zu Inhomogenitäten kommt.<sup>111</sup> Da sich durch den vermehrten Bluteinstrom in eine neuronal aktive Region

die Konzentration von oxygeniertem relativ zu deoxygeniertem Blut erhöht, nehmen die Inhomogenitäten im externen Magnetfeld lokal ab.<sup>111</sup> Dies wird auf  $T_2$ -gewichteten Bildern durch den Anstieg des Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) -Signals erfasst.<sup>111</sup> Nach zwei Sekunden beginnt das BOLD-Signal anzusteigen und erreicht nach sechs bis acht Sekunden sein Maximum. Das Signal des Ruhezustands ist nach zehn bis zwölf Sekunden wieder erreicht.<sup>112</sup> Ein derartiger zeitlicher Verlauf spiegelt die zuvor beschriebene hämodynamische Reaktion wieder.<sup>80</sup>

### 3.5 fMRT- Akquisition

Für die Erhebung der funktionellen Kernspindaten wurde ein 1,5 Tesla Magnetresonanztomograph (Magnetom VISION Siemens® Germany, Erlangen) verwendet, der mit einer Standard-Kopfspule ausgestattet war. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurden die Probanden entsprechend gelagert, wobei eine seitliche Kopffixierung angewendet wurde. Die MRT Untersuchung war in eine anatomische Messung (MPRAGE-Sequenz, *Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*) und zwei funktionelle Messungen (EPI-Sequenz, *Echo Planar Imaging*) gegliedert.

Die  $T_1$ -gewichtete MPRAGE-Sequenz erstellte einen anatomischen Datensatz des gesamten Kopfes. Da es sich um einen räumlichen Datensatz handelte, wurden die Daten als Volumenpunkte ermittelt. Dies entspricht der dreidimensionalen Darstellung eines Pixels und wird auch Voxel genannt.<sup>80</sup> Die anatomischen Scans wurden mit einer TR von 9.7 ms, einer TE von 4 ms, einem Flipwinkel von  $12^\circ$  und einer Bildmatrix von  $256 \times 256$  Pixel mit einer Voxelgröße von  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  aufgezeichnet. Die Sequenz bestand aus 190 axialen Schichten, dauerte ca. 8 Minuten und erzeugte strukturelle Aufnahmen, die als anatomische Referenz für die funktionellen Daten dienten. Während dieser Untersuchung führten die Probanden einen Übungsdurchgang des MID Tasks durch.

Anschließend erfolgte die Datenakquisition mit einer Gradient-Echo-Echo-Planar-Imaging-Sequenz (GE-EPI). Sie enthielt als Parameter zur Messung des BOLD-Signals eine TR von 1,87 Sekunden, eine TE von 40 ms und einen Flipwinkel von  $90^\circ$ . Außerdem lag die Bildmatrix bei  $64 \times 64$  Pixel, die Voxelgröße bei  $4 \times 4 \times 3,3 \text{ mm}^3$ , die Schichtdicke bei 3 mm und der Schichtabstand bei 0,3 mm. Innerhalb eines Scans wurden 18 Schichten in aufsteigender Reihenfolge aufgezeichnet. Die Schichten wurden zuvor anhand von  $T_1$ -gewichteten Übersichtsbildern in der sagittalen Ebene

parallel zur ac-pc-Linie (Gerade durch die Commissura anterior und Commissura posterior) ausgerichtet. Diese Schichtführung wurde so gewählt, dass der ventrale Teil des Frontallappens, der gesamte Temporallappen und der Okzipitallappen sowie die subkortikalen Basalganglien mit den Kernregionen des Belohnungssystems erfasst wurden.<sup>28,30</sup> Während jeder der 72 Aufgaben des MID Tasks wurden 6 Scans durchgeführt, sodass pro Durchgang insgesamt 450 Aufnahmen akquiriert wurden.

Ein Beamer projizierte die visuellen Stimuli für den MID Task auf eine an der Kopfspule befestigte Mattscheibe in den ca. 4 m entfernten Scanner. Über einen Spiegel, der ebenfalls an der Kopfspule befestigt war, konnten die Probanden das Bild auf der Mattscheibe betrachten. Der MID Task wurde den Probanden von einem Simulationsrechner mit der Software Presentation® (*Neurobehavioral Systems*; <http://nbs.neuro-bs.com>) präsentiert. Um die visuelle Stimulation mit den EPI-Aufnahmen zu synchronisieren, wurde der Simulationsrechner vom MRT-Gerät getriggert. Mit diesem Computer war auch der MRT-taugliche Handschalter verbunden, sodass der Tastendruck der Probanden während des MID Tasks erfasst werden konnte. Zeitgleich zum Experiment wurden die Reaktionszeiten durch den Simulationsrechner aufgezeichnet und gespeichert.

### 3.6 Statistische Datenanalyse

Die Vorverarbeitung und statistische Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit MATLAB® 7.1 ([www.mathworks.com](http://www.mathworks.com)) und der darauf basierenden Software SPM8 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)). Alle weiteren statistischen Analysen erfolgten mit der SPSS®-Software 13.0 ([www.spss.com](http://www.spss.com)).

#### 3.6.1 Vorverarbeitung der fMRT-Daten

Nach der Erhebung von fMRT-Daten ist eine Vorverarbeitung der Rohdaten erforderlich, um beispielsweise Artefakte durch Kopfbewegungen aufzuspüren und zu eliminieren. Ein weiteres Ziel ist die Korrektur für zeitliche Verzögerungen bei der Schichtakquisition oder die räumliche Normalisierung auf ein Standardhirn sowie die räumliche Glättung. Die Erläuterungen dieser Korrekturen und das ausführliche Vorgehen bei der Vorverarbeitung soll im folgenden Abschnitt dargestellt werden.

Zunächst wurden die ersten drei Scans beider Durchläufe aus der Vorverarbeitung und der statistischen Analyse ausgeschlossen, um Sättigungseffekte durch die T<sub>1</sub>-Sättigung

zu vermeiden. Deshalb wurden nur 894 der ursprünglich 900 Scans, die pro Person aufgezeichnet wurden, weiterverarbeitet. Da die einzelnen Schichten der fMRT-Aufnahmen nacheinander, also zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen wurden, erfolgte eine Korrektur für die zeitliche Verzögerung. Es wurde eine Referenzschicht gewählt und die Daten aller weiteren Schnitte wurden nach ihrer zeitlichen Differenz zur Referenzschicht ermittelt, sodass ein neuer Datensatz entstand.<sup>80</sup> Dieses Verfahren wird als Akquisitionszeit-Korrektur bezeichnet. Für den neuen Datensatz gelten die einzelnen Schichten nun als gleichzeitig aufgenommen.<sup>80</sup>

Anschließend wurden Kopfbewegungen der Probanden zwischen den Scans ermittelt und korrigiert. Hierbei konnten Abweichungen, die kleiner als fünf Millimeter waren, überarbeitet werden. Es wurden Veränderungen der Lage in den drei Translations- und den drei Rotationsparametern registriert. Für diese Bewegungen wurden die Volumen an ein zuvor spezifiziertes Referenzvolumen angeglichen. Das Erste, der Akquisitionszeit- und Bewegungs-korrigierten EPI, wurde auf eine Standard-EPI-Vorlage räumlich normalisiert. Diese Vorlage wurde durch das *Montreal Neurological Institute (MNI)* bereitgestellt.<sup>80</sup> Die räumliche Normalisierung der Daten erfolgte, um vorhandene morphologische Unterschiede zwischen den Gehirnen verschiedener Personen auszugleichen.<sup>80</sup> Dabei wurde die Voxelgröße von  $4 \times 4 \times 3,3 \text{ mm}^3$  auf  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$  herunter gerechnet und die ermittelten Transformationsparameter auf alle anderen Scans der Person angewendet.<sup>80</sup>

Als letzter Schritt der Vorverarbeitung erfolgte die räumliche Glättung, wobei die Detailauflösung der Daten reduziert wurde. Da es sich bei den Effekten von Interesse um zentimetergroße homogene Aktivierungsmuster handelt, konnte durch eine verminderte Detailauflösung das sogenannte Rauschen vermindert werden.<sup>80</sup>

### **3.6.2 Statistische Analyse der fMRT-Daten**

Im Rahmen des allgemeinen linearen Modells (ALM) wurden die vorverarbeiteten Daten in zwei Schritten mit der Software SPM8 analysiert. Das ALM ermöglicht es, in der genannten Software, mehrere experimentelle Bedingungen miteinander zu vergleichen.<sup>113</sup> Als erster Schritt wurden BOLD-Signale eines Probanden, die bei bestimmten Ereignissen auftraten, ausgewertet und die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Auftretens ermittelt. Innerhalb der Gruppenstatistik, dem zweiten Schritt, wurden die Daten mehrerer Probanden integriert, um Aussagen über gefundene

Hirnaktivitätsmuster im Allgemeinen zu treffen. Hierbei wurden nicht nur die Veränderungen der BOLD-Signale einer Gruppe bei bestimmten Ereignissen geprüft, sondern auch Unterschiede der Aktivitätsmuster zwischen Gruppen verglichen.

### 3.6.2.1 EINZELSTATISTIK UND DAS ALLGEMEINE LINEARE MODELL

Um die Daten einzelner Personen statistisch zu untersuchen, wurden sie im ALM voxelweise analysiert. Der Schwerpunkt des ALM liegt in der multiplen Korrelationsanalyse. Ihre Grundlage bildet die Annahme, dass zwischen den erhobenen Daten, also dem BOLD-Signal jedes einzelnen Voxels einer Person, und beliebig vielen bekannten Einflussvariablen ein linearer Zusammenhang besteht.<sup>80</sup> Um diese Linearkombinationen zu überprüfen, werden Kontraste angelegt, die gezielte Einzelvergleiche ermöglichen. Die Kontrastbilder werden gegen die Nullhypothese einer zufälligen Verteilung auf Signifikanz geprüft. So werden Hirnregionen identifiziert, die während bestimmter Einflussvariablen ein signifikant größeres oder kleineres BOLD-Signal aufweisen, als es in einer zufälligen Verteilung der Fall wäre.<sup>80</sup> Ein Nulllinien-Kontrast vergleicht beispielsweise das BOLD-Signal während einer Bedingung mit der Nulllinie.

Das Signal der einzelnen Voxel wird als zeitliche Abfolge der gemessenen Daten ausgewertet. Bei der statistischen Analyse ergibt sich allerdings das Problem, dass die Annahme der Unabhängigkeit nicht zutrifft. Da die Signale schnell hintereinander und nicht unabhängig voneinander gemessen wurden, ergibt sich eine serielle Korrelation. Mit Hilfe von Korrekturverfahren sollen nicht zutreffende Fehlerwerte der seriellen Korrelation eliminiert werden.<sup>80</sup>

Wurde ein Kontrast zur Überprüfung von Signifikanzen angelegt, erhält man für jedes Voxel einen t-Wert. Diese statistischen Kennwerte liefern einen neuen 3D-Datensatz.<sup>80</sup> Da dieser recht groß ist, ist es sinnvoll, nur signifikante Effekte zu visualisieren. Dazu kann eine Schwelle festgelegt werden. Zur Bestimmung einer geeigneten Schwelle wird meist der p-Wert verwendet. Dieser wird aus einem statistischem Kennwert und der Anzahl der Freiheitsgrade berechnet und gibt an, wie wahrscheinlich ein signifikanter Kennwert unter Annahme der Nullhypothese ist.<sup>80</sup> Weil die Datenanalyse für jedes Voxel einzeln durchgeführt wurde, ergeben sich multiple Vergleiche. Dieses Problem lässt sich nach klassischer Inferenzstatistik nur durch extreme  $\alpha$ -Adjustierung verarbeiten (FWE-Korrektur, *familywise error*).<sup>80</sup> Außerdem können benachbarte Voxel



nicht als unabhängig voneinander aufgefasst werden, sondern als zusammenhängende Gruppe aktiv sein (FDR-Korrektur, *False Discovery Rate*).<sup>80</sup>

Zur Datenanalyse im Rahmen des ALM wurde in dieser Arbeit ein Model erstellt, in das alle sieben Bildreize als Einflussvariablen integriert wurden. Die verwendeten Bildreize sind in Abbildung 3.1 dargestellt und werden anschließend beschrieben. Zwischen dem Beginn der Bildreiz-Präsentation und dem erwarteten Anstieg des BOLD-Signals kommt es zu einer zeitlichen Verzögerung.<sup>80</sup> Diese entspricht der Latenzzeit der hämodynamischen Reaktion. Für die erwartete Entwicklung des BOLD-Signals wurde der Verlauf der hämodynamischen Reaktion als Grundlage verwendet.<sup>80</sup> Mit Hilfe der in SPM8 verfügbaren *canonical hemodynamic response function*, die auf der hämodynamischen Reaktion beruht, wurden die Regressoren integriert. Außerdem wurden die sechs Bewegungsparameter in das Model als weitere Einflussvariablen einbezogen. So konnte auch die bewegungsassoziierte Varianz des BOLD-Signals erfasst werden.

#### 3.6.2.2 GRUPPENSTATISTIK

Für die Gruppenstatistik wurde in dieser Arbeit eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) gewählt, anhand der die vier Gruppen (gesunde beziehungsweise an Schizophrenie erkrankte Raucher und Nichtraucher) miteinander verglichen und auf Unterschiede analysiert werden konnten.

Bei der Formulierung der Kontraste wurde auf die Erwartung von Gewinn und Verlust eingegangen, um deren Einfluss auf das BOLD-Signal zu untersuchen. Der Kontrast *Gewinnerwartung versus (vs.) neutrale Bedingung* bezeichnete, dass das BOLD-Signal während der Antizipation von 3,00 €; 0,60 € und 0,10 € Gewinn mit dem Signal während der Erwartung von keiner Konsequenz verglichen wurde. Der andere Kontrast *Verlustvermeidung vs. neutrale Bedingung* beschrieb analog dazu, dass ein Vergleich der BOLD-Signale während der Antizipation von Geldverlust in Höhe von 3,00 €; 0,60 € und 0,10 € und der Erwartung keiner Konsequenz erfolgte.

Es wurde eine *full-factorial* Analyse mit einem 2x2-Design durchgeführt, um die BOLD-Signale zwischen allen vier Gruppen zu vergleichen. Hierzu wurde der F-Kontrast *Interaktion: Erkrankung x Raucherstatus* formuliert. Dieser ermöglichte einen ungerichteten Vergleich der vier Gruppen. Anschließend wurden Post-hoc-Tests

durchgeführt, um die im F-Kontrast gesehenen Effekte weiter aufzuklären. Entsprechend unserer Hypothesen wurden gerichtete t-Test formuliert.

Zunächst wurde getestet, ob die gesamte Gruppe der gesunden Probanden einen größeren BOLD-Kontrast aufweist als die Patienten mit Schizophrenie (Gesunde > Sz). Dann wurden alle Raucher und Nichtraucher miteinander verglichen, wobei eine stärkere Aktivierung bei Nichtrauchern angenommen wurde (NR (gesamt) > R (gesamt)). Anschließend wurden t-Tests für den gerichteten Vergleich der einzelnen Untergruppen formuliert. So konnte die Hypothese überprüft werden, ob der BOLD-Kontrast gesunder Nichtraucher größer ist als der von gesunden Rauchern (Gesunde NR > Gesunde R). Mit dem t-Test: Sz NR > Sz R wurde eine möglicherweise stärkere BOLD-Signal-Veränderung bei Nichtrauchern im Gegensatz zu Rauchern mit Schizophrenie untersucht. Auch auf eine stärkere Veränderung bei gesunden Nichtrauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern mit Schizophrenie (Gesunde NR > Sz NR) wurde getestet. Zuletzt wurde ein möglicherweise stärkerer BOLD-Kontrast gesunder Raucher mit an Schizophrenie erkrankten Rauchern verglichen (Gesunde R > Sz R). Die genannten Tests wurden zuerst für die Bedingung der Belohnungserwartung und anschließend der Verlust erwartung durchgeführt.

Vergleiche zwischen den Gruppen wurden nur für Hirnregionen durchgeführt, für die in den betreffenden Kontrasten *a priori* Hypothesen bestanden. Für diese sogenannten *Regions of Interest* (ROI) standen Masken zur Verfügung, die durch die Nutzung von funktionellen Lokalisationsexperimenten definiert wurden. In einem solchen Experiment kommt es durch standardisierte Stimuli zu einer homologen Aktivierung von Hirnregionen bei verschiedenen Probanden.<sup>80</sup> Diese Regionen werden somit als ROI identifiziert. Sie stellen Areale innerhalb anatomischer Strukturen dar, die bei gesunden Kontrollen in dem jeweiligen Kontrast signifikant aktiv waren.<sup>80</sup>

Während der Belohnungserwartung im MID Task bestand eine starke *a priori* Hypothese für die Aktivierung des VS.<sup>29,30</sup> Die Gruppenvergleiche der Kontraste bezogen sich aus diesem Grund auf das VS als ROI. Diesbezüglich ermöglichte die *small volume correction* (SVC) als Werkzeug in SPM8 eine Fokussierung der Vergleiche auf die ROI (VS). Die SVC verwendete binäre Masken, die auf einer Vorlage des MNI basierte.<sup>80</sup> Diese Vorlage beruhte auf einer Vereinigung aus 152 gemittelten Gehirnen. Die Ergebnisse wurden in den Koordinaten des MNI angegeben. Das

Signifikanzlevel für diese Gruppenkontraste lag bei  $p < 0,05$ ; FWE-korrigiert. Bei allen weiteren aufgeführten Aktivierungen, die beispielsweise durch Analysen des Gesamthirns ermittelt wurden, diente ein Signifikanzlevel von  $p < 0.001$ ; unkorrigiert (unc.) und eine Mindestgröße von zehn Voxel als Grenzwert.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Neuropsychologische Daten der Stichprobe

Zunächst soll auf das Alter und die im Rahmen der Studie erhobenen neuropsychologischen Daten wie den IQ und das BDI eingegangen werden. Die Ergebnisse der Auswertung dieser Daten wurden in Tabelle 4.1 aufgelistet. Zuerst wurde die gesamte Gruppe der gesunden Probanden mit den an Schizophrenie erkrankten Patienten verglichen. Es wurde mit Hilfe eines t-Tests bei unabhängigen Stichproben geprüft, ob sich Unterschiede zeigten. Anschließend wurde innerhalb der genannten Gruppen ein Vergleich der Raucher und Nichtraucher durchgeführt.

**Tabelle 4.1** Klinische Daten und neuropsychologische Eigenschaften der Probanden

	gesunde Probanden			Schizophrenie- Patienten			Gruppenvergleich	
	N	M	SD	N	M	SD	t	p
<b>Alter</b>	26	33,38	10,03	26	33,08	9,55	0,11	0,910
<b>WST/IQ</b>	24	108,50	9,90	21	96,29	17,59	2,92	0,006
<b>BDI</b>	23	3,17	3,11	17	13,65	9,32	-4,45 <sup>a</sup>	0,000

*Alter in Jahren, WST: Wortschatztest, IQ: verbaler Intelligenzquotient, BDI: Beck-Depression-Inventar, N: Anzahl Personen, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, t: empirischer t-Wert, p: Alpha-Fehler bei zweiseitigem Testen, a: korrigierter t-Wert für ungleiche Varianzen ( $p < 0,05$ )*

Der Vergleich des IQs der Schizophrenie-Patienten mit dem der gesunden Probandengruppe zeigte, dass die Patienten mit Schizophrenie dieser Studie einen tendenziell niedrigeren IQ aufwiesen ( $p = 0,006$ ). Die BDI-Werte der Patienten mit Schizophrenie waren im Vergleich mit der Gruppe gesunder Probanden signifikant erhöht (siehe Tabelle 4.1). Raucher und Nichtraucher unterschieden sich weder innerhalb der gesunden Referenzgruppe noch innerhalb der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie signifikant in Bezug auf BDI und IQ. (ausführliche Ergebnisse siehe Tabelle 4.2)

Zur Erfassung des Rauchverhaltens der Stichprobe beantworteten die Raucher zusätzliche Fragen bezüglich des Nikotinkonsums und die sechs Fragen des Fagerström-Tests für Nikotinabhängigkeit.<sup>103</sup> Die Auswertung dieser Daten wurde in Tabelle 4.3 aufgeführt.

**Tabelle 4.2** Vergleich neuropsychologischer Eigenschaften der Raucher und Nichtraucher

	Nichtraucher			Raucher			Gruppenvergleich	
	N	M	SD	N	M	SD	t	p
<b>gesunde Probanden</b>								
<b>WST/IQ</b>	12	111,25	9,26	12	105,75	10,15	1,39	0,179
<b>BDI</b>	12	2,92	2,94	11	3,45	3,42	-0,41	0,689
<b>Schizophrenie</b>								
<b>WST/IQ</b>	11	96,91	21,35	10	95,6	13,44	0,17	0,870
<b>BDI</b>	8	10	7,13	9	16,89	10,2	-1,59	0,132

WST: Wortschatztest, IQ: verbaler Intelligenzquotient, BDI: Beck-Depression-Inventar, N: Anzahl Personen, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, t: empirischer t-Wert, p: Alpha-Fehler bei zweiseitigem Testen

**Tabelle 4.3** Daten bezüglich des Nikotinkonsums im Vergleich gesunder und an Schizophrenie erkrankter Raucher

	gesunde Referenzgruppe			Schizophrenie-Patienten			Gruppenvergleich	
	N	M	SD	N	M	SD	t	p
<b>Zigaretten/Tag</b>	8	11,38	8,12	12	23,75	13,84	-2,27	0,036
<b>Fagerström</b>	8	2,63	2,92	9	5,11	1,96	-2,08	0,055
<b>letzte Zig. vor Messung</b>	13	146,92	220,70	12	27,58	22,81	2,4	0,027

Zigaretten/Tag: Anzahl der Zigaretten, die die Probanden pro Tag rauchten, Fagerström: Ergebnisse des Fagerström-Tests für Nikotinabhängigkeit, letzte Zig. vor Messung: Zeit in Minuten, wann die letzte Zigarette vor der Messung geraucht wurde, N: Anzahl Personen, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, t: empirischer t-Wert, p: Alpha-Fehler bei zweiseitigem Testen

Die gesunden Probanden rauchten durchschnittlich 11,38 Zigaretten pro Tag. Im Gegensatz dazu konsumierten an Schizophrenie erkrankte Raucher eine signifikant höhere Anzahl von Zigaretten pro Tag ( $t = -2,3$ ;  $p < 0,036$ ). Im Mittel handelte es sich dabei um 23,75 Zigaretten. Im Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit erreichten die gesunden Raucher im Durchschnitt eine Punktzahl von 2,63 und die Raucher aus der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie 5,11 Punkte (siehe Tabelle 4.3).

Außerdem wurde erfasst, wann die Probanden die letzte Zigarette vor der fMRT-Untersuchung rauchten. Durchschnittlich waren es bei den gesunden Probanden 146,92 Minuten, wobei die Werte zwischen einem Minimum von zehn Minuten und einem Maximum von 780 Minuten schwankten. Für die Gruppe der an Schizophrenie erkrankten Raucher wurde ein Mittelwert von 27,58 Minuten ermittelt. Die Werte schwankten zwischen einer Minute und einer Stunde. Vergleich man die erhobenen Daten zwischen diesen beiden Gruppen, ergab sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Zeitpunkt, an dem die letzte Zigarette vor der Messung geraucht wurde ( $t = 2,4$ ;  $p = 0,027$ ).

Darüber hinaus wurde die Medikation der Schizophrenie-Patienten erfasst und anhand der Antipsychotika-Klassen unterteilt in: keine Medikation, Antipsychotika der ersten Generation und Antipsychotika der zweiten Generation. Die Verteilung dieser Medikationsgruppen innerhalb der Patienten mit Schizophrenie wurde in Tabelle 4.4 dargestellt.

**Tabelle 4.4** Häufigkeitsverteilung des Medikationsstatus der Patienten mit Schizophrenie

		Medikationsstatus			Gesamt
		keine Medikation	1.Generation	2.Generation	
<b>Nichtraucher</b>	Anzahl	6	4	3	13
	in %	46,2	30,8	23,1	100
<b>Raucher</b>	Anzahl	6	6	1	13
	in %	46,2	46,2	7,7	100
<b>Gesamt</b>	Anzahl	12	10	4	26
	in %	46,2	38,5	15,4	100

Um zu überprüfen, ob die Häufigkeitsverteilung des Medikationsstatus in den beiden Gruppen der Nichtraucher und Raucher unterschiedlich war, sollte der Chi-Quadrat-Test angewendet werden. Da die Voraussetzung der ausreichenden Größe der beobachteten und erwarteten Häufigkeiten nicht erfüllt war, wurde zusätzlich Fisher's exakter Test angewendet. Dieser exakte Test zeigte, dass die Häufigkeitsverteilung nicht signifikant verschieden war:  $P$  (Fisher, zweiseitig) = 0,52. Die Dosierung und die antipsychotische Wirksamkeit der Medikamente, die die Patienten mit Schizophrenie einnahmen, wurden erfasst und für eine bessere Vergleichbarkeit in die Einheit

Chlorpromazin-Äquivalent (CPE) umgerechnet. Es ergaben sich Werte zwischen Null (keine Medikation) und 750 CPE. Die Verteilung dieser Werte innerhalb der Raucher und Nichtraucher mit Schizophrenie wurde in Tabelle 4.5 dargestellt. Auch diese Verteilung war in den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden:  $P$  (Fisher, zweiseitig) = 0,32.

**Tabelle 4.5** Häufigkeitsverteilung der CPE- Werte innerhalb der Nichtraucher und Raucher mit Schizophrenie

		Chlorpromazin-Äquivalent									
		0	60	120	150	200	250	300	400	750	Gesamt
<b>NR</b>	Anzahl	8	0	1	0	2	0	0	1	1	13
<b>R</b>	Anzahl	6	1	0	1	0	2	1	0	2	13
<b>Gesamt</b>	Anzahl	14	1	1	1	2	2	1	1	3	26

NR: Nichtraucher, R: Raucher

Mit diesen beiden Instrumenten zur Beschreibung des Medikationsstatus der Patienten mit Schizophrenie konnte gezeigt werden, dass 46,2 % keine Medikation einnahmen. Die Antipsychotika, die hauptsächlich eingenommen wurden (38,5 %), waren die der ersten Generation. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der Raucher und Nichtraucher konnten mit den durchgeführten Tests nicht gezeigt werden.

## 4.2 Reaktionszeiten

Im Durchschnitt erzielte die gesunde Referenzgruppe einen Betrag von 16,81 € +/- 6,66 € und die Gruppe der Patienten mit Schizophrenie einen Betrag von 12,75 € +/- 11,86 €. Die Summe des gewonnenen Betrags unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ( $t = 1,53$ ;  $p = 0,134$ ). Die Reaktionszeiten, die in den beiden Gruppen während der einzelnen Aufgaben gemessen wurden, sind in Tabelle 4.6 aufgeführt.

Ein t-Test für unabhängige Stichproben zeigte, dass sich die Reaktionszeiten der gesunden Gruppe verglichen mit der Gruppe an Schizophrenie erkrankter Patienten in allen sieben Aufgabentypen signifikant unterschieden ( $p < 0,05$ ). Die erkrankten Patienten hatten im Durchschnitt höhere Reaktionszeiten als die Gesunden, was in Abbildung 4.1 dargestellt wurde.

**Tabelle 4.6 Reaktionszeiten im MID Task**

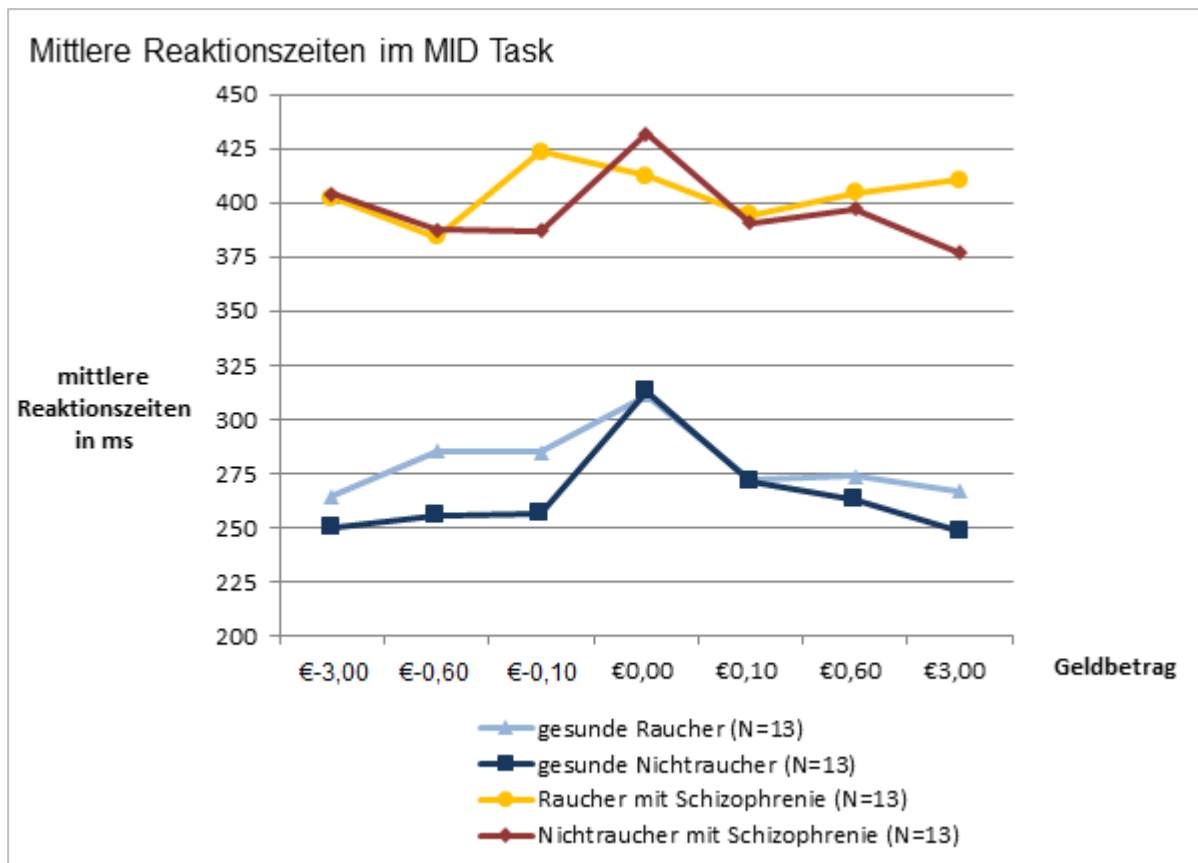
Betrag	gesunde Probanden				Schizophrenie-Patienten			
	Raucher		Nichtraucher		Raucher		Nichtraucher	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
<b>3,00 €</b>	266,87	80,29	247,94	85,67	410,93	237,81	376,96	179,30
<b>0,60 €</b>	273,78	78,68	263,00	95,95	404,57	205,17	397,19	184,65
<b>0,10 €</b>	272,17	84,81	271,05	109,86	394,34	182,20	390,84	175,67
<b>+/- 0,00 €</b>	311,39	109,93	312,59	106,25	412,55	190,46	431,83	176,16
<b>-0,10 €</b>	284,80	90,44	256,64	80,28	423,82	215,01	387,32	183,24
<b>-0,60 €</b>	285,26	80,33	255,41	82,85	384,39	177,67	387,41	179,87
<b>-3,00 €</b>	264,29	68,73	250,26	86,06	402,37	216,19	404,24	204,50

*Reaktionszeiten in Millisekunden der vier Gruppen, in Abhängigkeit vom angezeigten Betrag, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung*

Außerdem wurde mittels t-Tests überprüft, ob sich die Reaktionszeiten zwischen den Rauchern und Nichtrauchern in der gesunden Referenzgruppe oder der Gruppe der Schizophrenie-Patienten unterscheiden. Ein signifikanter Unterschied konnte für alle sieben Aufgabentypen weder in der gesunden noch in der Gruppe erkrankter Probanden gezeigt werden. Die Reaktionszeiten der gesunden Stichprobe sanken mit steigender Höhe des Geldbetrages, unabhängig ob es sich um Verlust- oder Gewinn-Aufgaben handelte. Diese Schwankungen zwischen den Reaktionszeiten in Abhängigkeit vom Geldbetrag waren, wie eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen zeigte, signifikant.

In den Tests der Innersubjekteffekte ergab sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,00$  also ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Reaktionszeiten der gesunden Probanden. Ebenso konnte mit den genannten Mittelwertvergleichen ein signifikanter Unterschied zwischen den Reaktionszeiten der Patienten mit Schizophrenie in Abhängigkeit vom Geldbetrag gezeigt werden. Dieser war bei  $p = 0,04$  allerdings nicht so stark wie in der Gruppe gesunder Probanden. Daraus ergab sich die Hypothese, dass die Reaktionszeiten der Patienten mit Schizophrenie weniger stark zwischen den Aufgabentypen schwanken.





**Abbildung 4.1** Mittlere Reaktionszeiten im MID Task

in Abhängigkeit vom angezeigten Betrag und Gruppe, Ordinate: Reaktionszeiten in Millisekunden, Abszisse: Geldbeträge im MID Task, N: Anzahl der Probanden

Um zu überprüfen, ob der genannte Effekt in Abhängigkeit von den Gruppen signifikant war, wurde in die univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung die Zuordnung in eine der beiden Gruppen integriert. Es zeigte sich keine signifikante Wechselwirkung zwischen der Reaktionszeit und der Zuordnung zu einer der beiden Gruppen. Allerdings zeigte sich in einem Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen eine Varianzenheterogenität, sodass die Aussagekraft der Varianzanalyse als eingeschränkt zu betrachten war.

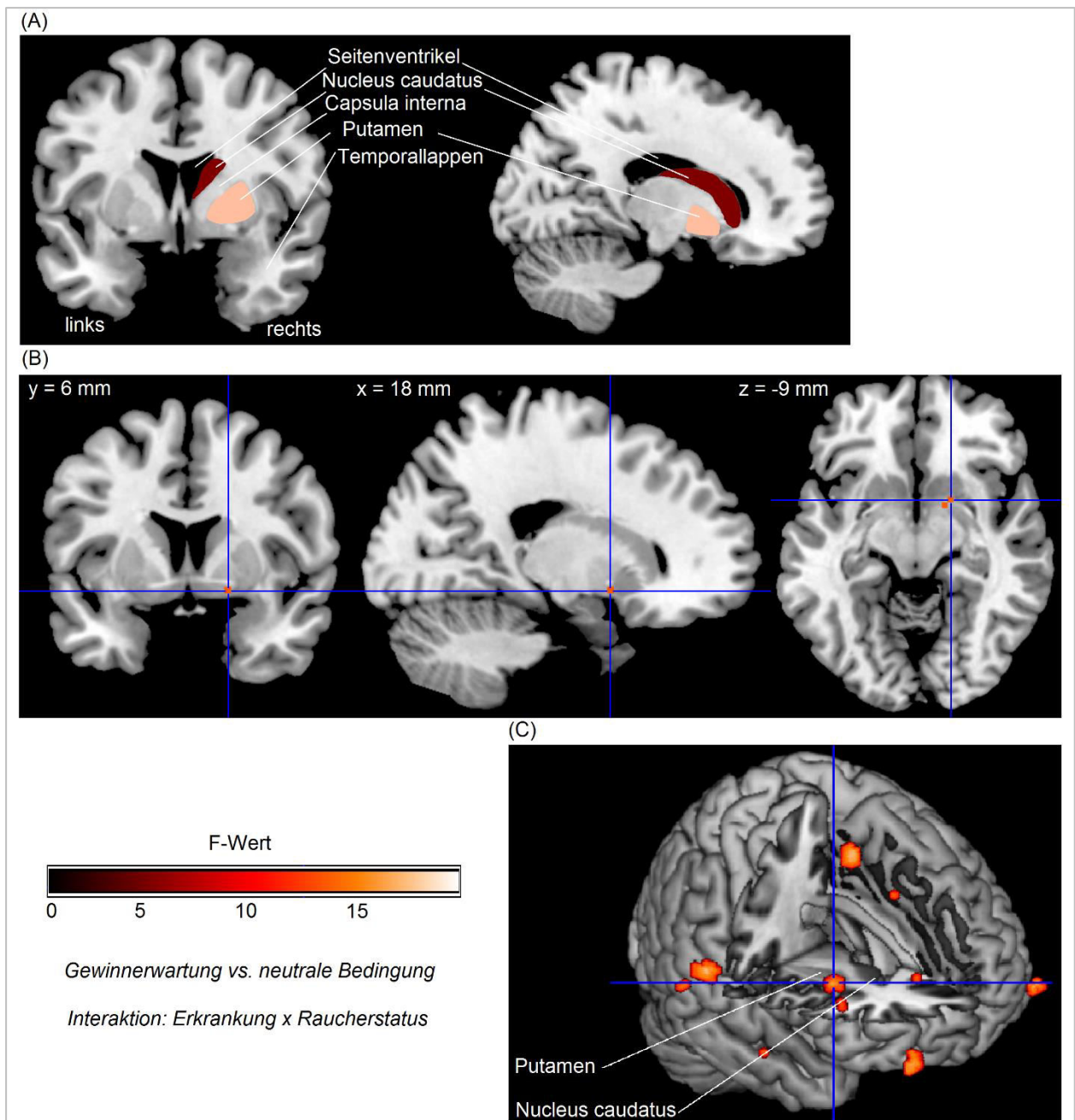
## 4.3 Daten der funktionellen Magnetresonanztomographie

### 4.3.1 Antizipation von Gewinn

Im folgenden Abschnitt soll auf die Ergebnisse der fMRT-Daten während der Erwartung von Gewinn eingegangen werden. Hierzu wurde der Kontrast der Antizipation von Geldgewinn im Vergleich mit der neutralen Bedingung (*Gewinnerwartung vs. neutrale Bedingung*) ausgewertet. In einer *full-factorial* Analyse mit einem *2x2-Design* konnten die Aktivierungen zwischen allen vier Gruppen verglichen werden. Der F-Kontrast *Interaktion: Erkrankung x Raucherstatus* ermöglichte einen ungerichteten Vergleich und zeigte Effekte, die sowohl auf die Erkrankung an Schizophrenie als auch auf den Raucherstatus zurückzuführen waren.

Es waren signifikante Ergebnisse beidseits im VS zu beobachten, für das eine starke *a priori* Hypothese bestand (siehe Tabelle 4.7). In Abbildung 4.2 wird der Interaktionseffekt im rechten VS während der Gewinnerwartung dargestellt. Des Weiteren zeigt ein Boxplot-Diagramm die BOLD-Signal-Veränderung an diesem Punkt aufgeschlüsselt nach den einzelnen Gruppen (Abbildung 4.3). Eine exploratorische Analyse des Gesamthirns im genannten F-Kontrast zeigte weitere signifikante Effekte in Hirnregionen, die den Brodmann Arealen (BA) 10 und 21 zugewiesen werden konnten (rechts BA 10 [36 60 -12],  $F = 15,84$ ,  $p = 0,000$ ; rechts BA 21 [63 -42 3],  $F = 13,21$ ,  $p = 0,001$ ; links BA 21 [-66 -36 0],  $F = 12,68$ ,  $p = 0,001$ ).

Schlüsselte man die Ergebnisse im VS mit Hilfe eines Boxplot-Diagramms nach den Werten der einzelnen Gruppen auf, war zu beobachten, dass die Effekte des F-Kontrastes *Interaktion: Erkrankung x Raucherstatus* durch die stärkere Aktivierung bei den gesunden Nichtrauchern begründet waren. Die Aktivierung des VS bei den gesunden Nichtrauchern unterschied sich sowohl von den gesunden Rauchern als auch von den an Schizophrenie erkrankten Rauchern und Nichtrauchern (siehe Abbildung 4.3).



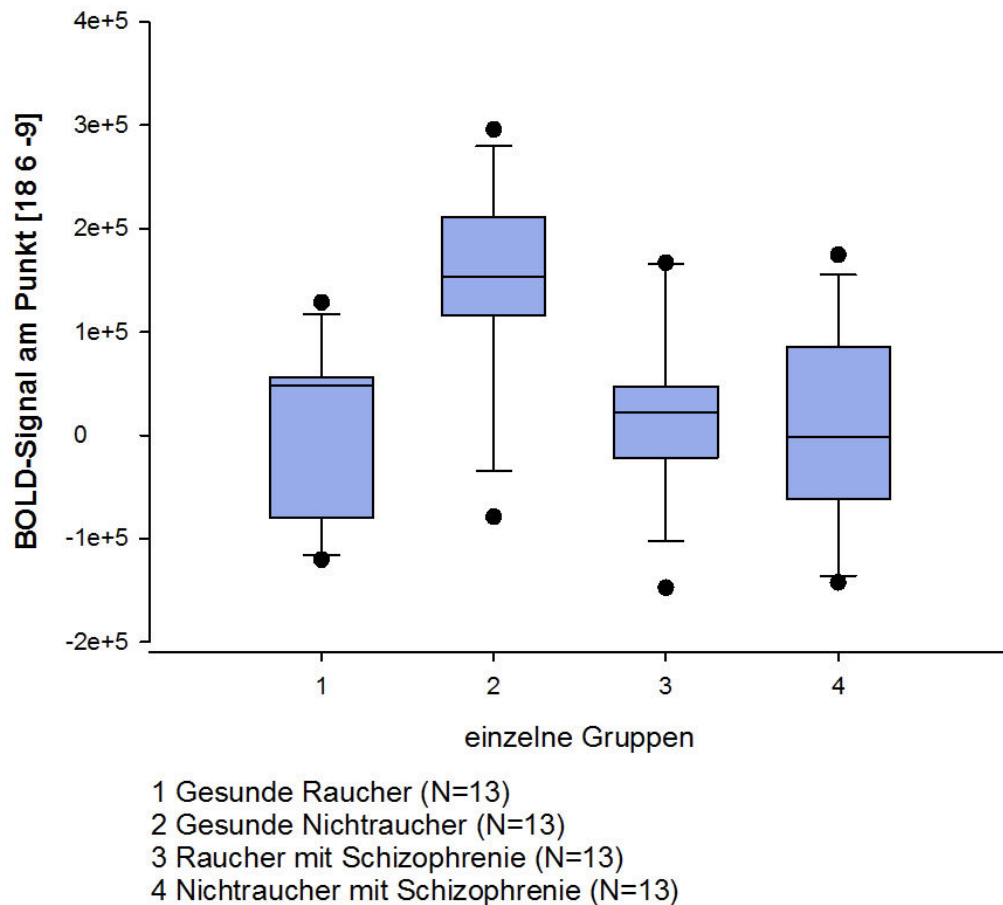
**Abbildung 4.2** VS-Aktivierung während der Gewinnerwartung vs. neutrale Bedingung im F-Kontrast Interaktion: Erkrankung x Raucherstatus

(A) Neuroanatomische Darstellung eines Frontal- (links) und Sagittalschnittbildes (rechts) in der MRT mit farblicher Hervorhebung der Kernregionen (modifiziert nach Mense<sup>27</sup>).

(B) Interaktionseffekt der Erkrankung an Schizophrenie und des Raucherstatus im VS, links Frontalschnitt, Mitte Sagittalschnitt, rechts Axialschnitt am Punkt [18 6 -9], MNI-Koordinaten in mm, auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,001$  unc.

(C) Darstellung des Gesamthirns mit Ausschnitt auf Ebene  $z = -9$  und der Interaktionseffekt im VS,  $p < 0,001$  unc.

VS-Aktivierung während der Gewinnerwartung vs. neutrale Bedingung  
im F-Kontrast Interaktion: Erkrankung x Raucherstatus



**Abbildung 4.3** Boxplot-Diagramm der BOLD-Signal-Veränderung während der Erwartung von Belohnung, am Punkt [18 6 -9]

Im Anschluss an die Interaktionsanalyse wurden Post-hoc-Tests mit gerichteten t-Tests durchgeführt. Diese dienen der Aufklärung der Interaktionseffekte und ermöglichten einen zielgerichteten Vergleich der einzelnen Gruppen. In Tabelle 4.7 werden die Ergebnisse dieser Analysen für das VS mit den MNI Koordinaten (x, y, z), der Cluster-Größe und den jeweiligen F-, T- und p-Werten (p unkorrigiert und FWE- korrigiert) aufgeführt.

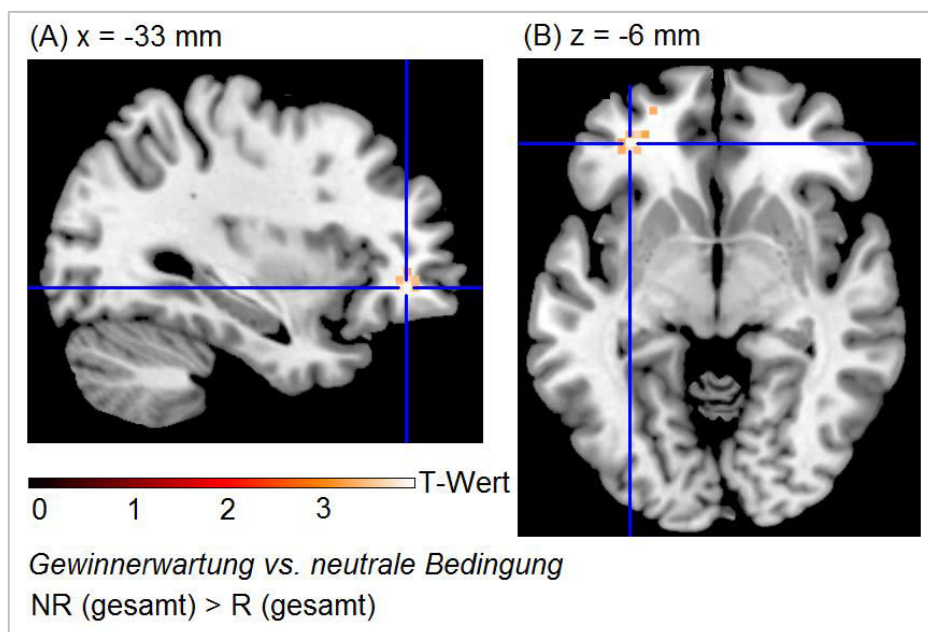
**Tabelle 4.7** Aktivierung im VS während der Antizipation von Geldgewinn

	Cluster	T- Wert	p (unc.)	p (FWE)	MNI		
					Koordinaten		
					x	y	z
<b>Interaktion: Erkrankung x Raucherstatus</b>	L 29	9,52 (F)	0,003	0,036	-21	12	-6
	R 31	12,34 (F)	0,001	0,012	18	6	-9
<b>Gesunde &gt; Sz</b>	L 27	3,02	0,002	0,021	-15	3	-6
	R 45	2,78	0,004	0,036	15	9	-9
<b>NR (gesamt) &gt; R (gesamt)</b>	L 40	3,09	0,002	0,018	-12	12	-3
	R 30	2,80	0,004	0,035	18	6	-9
<b>Gesunde NR &gt; Gesunde R</b>	L 20	4,00	0,000	0,002	-12	12	-3
	R 20	4,35	0,000	0,001	18	6	-9
<b>Sz NR &gt; Sz R</b>	kein signifikanter Unterschied						
<b>Gesunde NR &gt; Sz NR</b>	L 13	4,24	0,000	0,001	-15	3	-6
	R 25	4,31	0,000	0,001	15	6	-9
<b>Gesunde R &gt; Sz R</b>	kein signifikanter Unterschied						

*Signifikante Unterschiede in der VS-Aktivierung während der Antizipation von Geldgewinn vs. neutrale Bedingung, Sz: Schizophrenie, NR: Nichtraucher, R: Raucher, L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre, F: F-Wert, Koordinaten nach Montreal Neurological Institute in Millimeter*

Zunächst erfolgte der Vergleich der großen Untergruppen miteinander, um die formulierten Hypothesen zu überprüfen. Es wurde postuliert, dass die gesunden Probanden eine größere VS-Aktivierung aufweisen als die Patienten mit Schizophrenie (Gesunde > Sz) und, dass die Nichtraucher eine größere Aktivierung zeigen als die Raucher (NR (gesamt) > R (gesamt)). Dies konnte für beide Vergleiche mit signifikanten Werten im VS gezeigt werden (siehe Tabelle 4.7). In der exploratorischen Analyse des Gesamthirns konnten Aktivierungsmuster im visuellen Kortex beidseits nachgewiesen werden, die bei den gesunden Probanden stärker waren als bei den Schizophrenie-

Patienten (links BA 18 [-33 -93 12],  $T = 3,76$ ,  $p = 0,000$ ; rechts BA 18 [33 -90 9],  $T = 3,65$ ,  $p = 0,000$ ). Für den Vergleich der Raucher und Nichtraucher wurden Regionen im Präfrontalen Kortex beidseits und im Temporalen Kortex links beobachtet, die bei den Nichtrauchern eine stärkere Aktivierung aufwiesen (links BA 10 [-33 42 -6],  $T = 3,96$ ,  $p = 0,000$ ; rechts BA 10 [-24 54 -6],  $T = 3,37$ ,  $p = 0,001$ ; links BA 38 [-57 15 -15],  $T = 3,78$ ,  $p = 0,000$ ). Die BA 10 wird auch zum OFC gezählt, für den keine *a priori* Hypothese bestand. Die stärkere Aktivierung des linken OFC bei Nichtrauchern im Gegensatz zu Rauchern während der Belohnungserwartung wird in Abbildung 4.4 dargestellt.



**Abbildung 4.4** Unterschiede der Aktivierung während der Gewinnerwartung vs. neutrale Bedingung im T-Kontrast NR (gesamt) > R (gesamt)

(A) stärkere Aktivierung des OFC bei Nichtrauchern im Sagittalschnitt

(B) stärkere Aktivierung des OFC bei Nichtrauchern im Axialschnitt

Punkt [18 6 -9], MNI-Koordinaten in mm, auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,001$  unc.

Des Weiteren wurden t-Tests zwischen den einzelnen Untergruppen durchgeführt. Im Vergleich der an Schizophrenie erkrankten Raucher und Nichtraucher konnten keine signifikanten Unterschiede in den Aktivierungsmustern während der Belohnungserwartung beobachtet werden. Gleiches galt für den Vergleich der gesunden Raucher mit den an Schizophrenie erkrankten Rauchern. Im Gegensatz dazu waren zwischen den gesunden Rauchern und Nichtrauchern deutliche Unterschiede zu beobachten. Im VS zeigten sich beidseits signifikante Ergebnisse, die in Tabelle 4.7 aufgeführt wurden. Die exploratorische Analyse des Gesamthirns zeigte eine Reihe

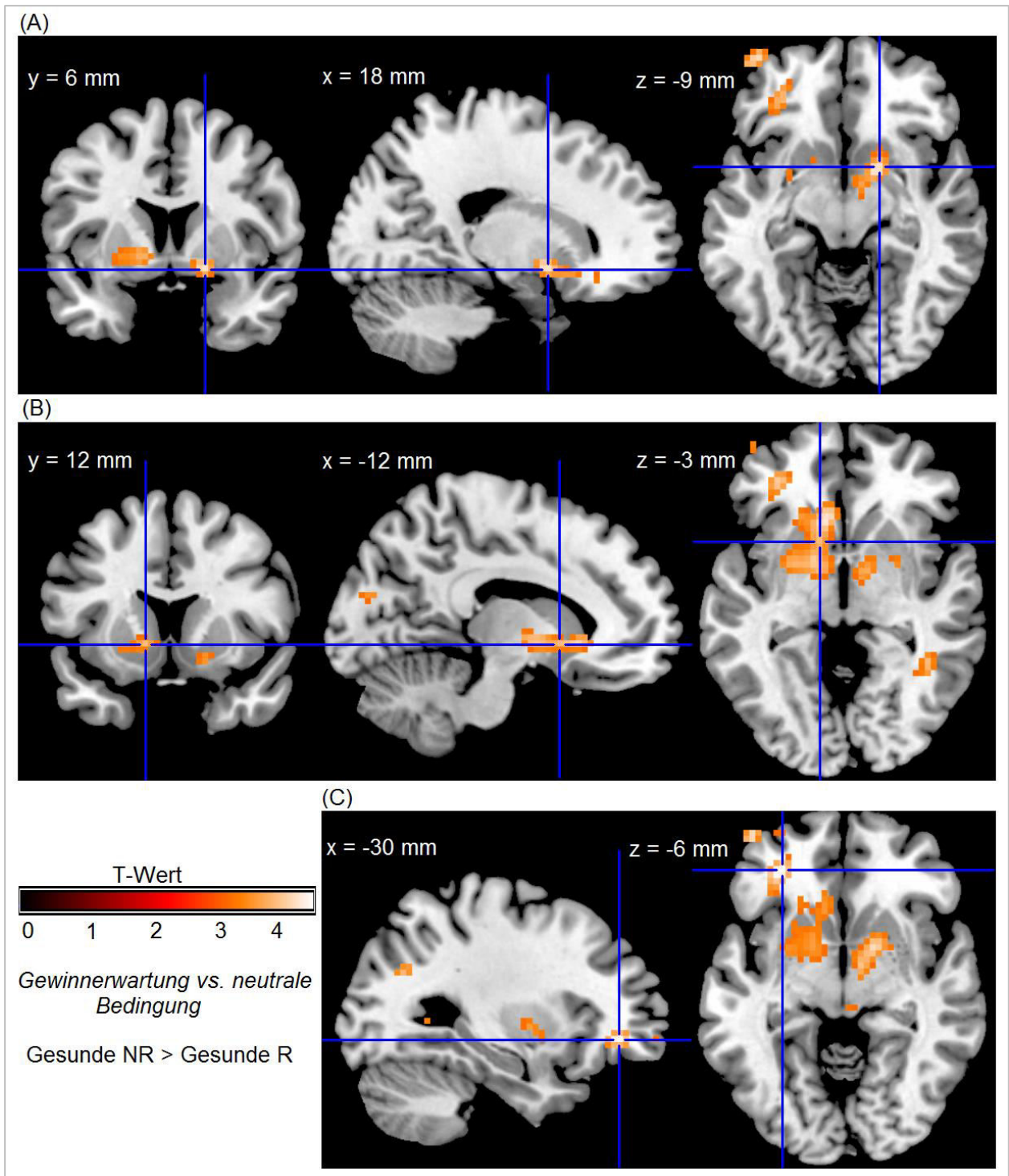
weiterer Aktivierungsmuster, für die es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab. Diese wurden in Tabelle 4.8 zusammengefasst.

**Tabelle 4.8** Aktivierung des Gesamthirns im Kontrast: Gesunde NR > Gesunde R während der Antizipation von Geldgewinn

Hirnregion	Cluster	T- Wert	p (unc.)	p (FWE)	MNI Koordinaten		
					x	y	z
<b>BA 10</b>	L 47	4,58	0,000	0,145	-30	42	-6
<b>Nucleus caudatus (BA 48)</b>	L 205	4,37	0,000	0,242	-9	21	-3
<b>Putamen (BA 49)</b>	L	4,23	0,000	0,330	-24	0	0
<b>Globus Pallidus (BA 51)</b>	L	4,13	0,000	0,401	-15	3	-3
<b>BA 11</b>	R	3,71	0,000	0,755	21	27	-15
<b>BA 37</b>	R	3,95	0,000	0,554	51	-48	3
<b>BA 17</b>	L 32	4,03	0,000	0,485	-18	-69	3
<b>BA 21</b>	L 22	3,77	0,000	0,705	-48	-45	6
<b>BA 10</b>	R	3,32	0,001	0,965	30	54	-12
<b>BA 18</b>	R 8	3,51	0,000	0,894	9	-54	0

*Signifikante Unterschiede in der Aktivierung des Gesamthirns während der Antizipation von Geldgewinn vs. neutrale Bedingung im t-Test „Gesunde NR > Gesunde R“, L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre, Koordinaten nach Montreal Neurological Institute in Millimeter*

Zur graphischen Darstellung der unterschiedlichen Hirnaktivierung bei gesunden Rauchern und Nichtrauchern werden die Ergebnisse für das VS beidseits und für den linken OFC in Abbildung 4.5 aufgeführt.



**Abbildung 4.5** Unterschiede der Aktivierung während der Gewinnerwartung vs. neutrale Bedingung im T-Kontrast Gesunde NR > Gesunde R

(A) stärkere VS-Aktivierung rechts bei gesunden Nichtrauchern am Punkt [18 6 -9]

(B) stärkere VS-Aktivierung links bei gesunden Nichtrauchern am Punkt [-12 12 -3]

(C) stärkere Aktivierung des OFC bei gesunden Nichtrauchern am Punkt [-30 42 -6]

MNI-Koordinaten in mm, auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,001 \text{ unc}$ .



Weitere vergleichende Analysen mit den Post-hoc-Tests zeigten zwischen den gesunden Nichtrauchern und den an Schizophrenie erkrankten Nichtrauchern ebenfalls Unterschiede der VS-Aktivierung (siehe Tabelle 4.7). Es zeigten sich stärkere Veränderungen des BOLD-Signals bei den gesunden Nichtrauchern in Hirnregionen, die durch eine exploratorische Analyse des Gesamthirns identifiziert wurden. Diese wurden in Tabelle 4.9 mit signifikanten Werten aufgeführt.

**Tabelle 4.9** Aktivierung des Gesamthirns im Kontrast: Gesunde NR > Sz NR während der Antizipation von Geldgewinn

Hirnregion	Cluster	T- Wert	p (unc.)	p (FWE)	MNI Koordinaten		
					x	y	z
<b>BA 37</b>	L 25	4,54	0,000	0,162	-45	57	-6
<b>Putamen (BA 49)</b>	R	4,00	0,000	0,511	27	0	-3
<b>Putamen (BA 49)</b>	L	3,81	0,000	0,673	-27	-3	0
<b>BA 17</b>	L	4,16	0,000	0,375	-21	-69	6
<b>BA 39</b>	L 11	3,78	0,000	0,701	-27	-69	36
<b>BA 18</b>	R 5	3,57	0,000	0,856	33	-90	9
<b>BA 22</b>	L 4	3,50	0,001	0,896	-54	-39	12

*Signifikante Unterschiede in der Aktivierung des Gesamthirns während der Antizipation von Geldgewinn vs. neutrale Bedingung im Kontrast: Gesunde NR > Sz NR, L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre, Koordinaten nach Montreal Neurological Institute in Millimeter*

### 4.3.2 Antizipation von Verlust

Die Ergebnisse der fMRT-Daten während der Erwartung von Geldverlust sollen in dem folgenden Abschnitt dargestellt werden. Während dieser Analyse diente der Kontrast der Antizipation von Geldverlust im Vergleich mit der neutralen Bedingung (*Verlustvermeidung vs. neutrale Bedingung*) als Grundlage der Berechnung. Es erfolgte ein Gruppenvergleich der Aktivierungsmuster in einer *full-factorial* Analyse mit dem ungerichteten F-Kontrast *Interaktion: Erkrankung x Raucherstatus*. Effekte, die durch die Erkrankung an Schizophrenie und den Raucherstatus begründet waren, zeigten sich trendweise signifikant im VS beidseits (siehe Tabelle 4.10). In der exploratorischen Analyse des Gesamthirns waren keine signifikanten Ergebnisse zu beobachten.

Des Weiteren wurden erneut gerichtete t-Tests genutzt, um bestehende Hypothesen mittels Post-hoc-Tests zu überprüfen. Für das VS zeigten sich in den Vergleichen der Gruppen sowohl signifikante als auch trendweise signifikante Werte. Diese sind zusammenfassend in Tabelle 4.10 mit den MNI Koordinaten (x, y, z), der Cluster-Größe und den jeweiligen F-, T- und p-Werten (p unkorrigiert und FWE- korrigiert) aufgelistet.

Ein Vergleich der gesunden Gruppe mit den Schizophrenie-Patienten zeigte unter der Annahme der Hypothese, dass die Gesunden eine stärkere Aktivierung im VS aufwiesen, nur trendweise signifikante Werte im VS beidseits (siehe Tabelle 4.10). Auch in der Analyse des Gesamthirns waren keine signifikanten Ergebnisse zu beobachten. In der Gegenüberstellung der gesamten Nichtraucher und der gesamten Raucher konnte ebenfalls nur eine trendweise stärkere Veränderung des BOLD-Signals der Nichtraucher im linken VS verzeichnet werden (siehe Tabelle 4.10).

Für weitere Hirnregionen, die in der exploratorischen Analyse des Gesamthirns ermittelt wurden, waren im Kontrast NR (gesamt) > R (gesamt) signifikante Werte zu beobachten. Dazu zählten Regionen im Präfrontalen Kortex und im Temporalen Kortex der linken Hemisphäre (links BA 10 [-30 45 -3], T = 3,76, p = 0,000; links BA 38 [-54 15 -18], T = 3,52, p = 0,000).

**Tabelle 4.10** Aktivierung im VS während der Antizipation von Geldverlust

	Cluster	T- Wert	p (unc.)	p (FWE)	MNI		
					Koordinaten		
					x	y	z
<b>Interaktion:</b>							
<b>Erkrankung x Raucherstatus</b>	L 5	4,56 <sup>a</sup> (F)	0,037	0,225	-18	12	-9
	R 7	6,01 <sup>a</sup> (F)	0,018	0,131	15	6	-9
<b>Gesunde &gt; Sz</b>	L 11	2,15 <sup>a</sup>	0,018	0,116	-15	3	-6
	R 21	2,03 <sup>a</sup>	0,023	0,141	18	6	-9
<b>NR (gesamt) &gt; R (gesamt)</b>	L 19	2,41 <sup>a</sup>	0,010	0,073	-12	12	-3
<b>Gesunde NR &gt; Gesunde R</b>	L 37	2,95	0,002	0,024	-12	12	-3
	R 17	2,55 <sup>a</sup>	0,007	0,056	18	6	-9
<b>Sz NR &gt; Sz R</b>	kein signifikanter Unterschied						
<b>Gesunde NR &gt; Sz NR</b>	L 33	2,92	0,003	0,025	-15	3	-6
	R 25	3,01	0,002	0,021	15	6	-9
<b>Gesunde R &gt; Sz R</b>	kein signifikanter Unterschied						

*Signifikante Unterschiede in der VS-Aktivierung während der Antizipation von Geldverlust vs. neutrale Bedingung, Sz: Schizophrenie, NR: Nichtraucher, R: Raucher, L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre, <sup>a</sup> trendweise signifikant, F: F-Wert, Koordinaten nach Montreal Neurological Institute in Millimeter*

Zwischen den Rauchern und Nichtrauchern mit Schizophrenie-Diagnose zeigten sich keine signifikanten Unterschiede während der Erwartung von Verlust. Die Aktivierungsmuster der gesunden Raucher und der an Schizophrenie erkrankten Raucher unterschieden sich ebenfalls nicht. Signifikante Werte konnten für das VS nur in den t-Tests „Gesunde NR > Gesunde R“ und „Gesunde NR > Sz NR“ beobachtet werden (siehe Tabelle 4.10). Die Analysen des Gesamthirns zeigten für diese beiden Vergleiche keine signifikanten Ergebnisse während der Erwartung von Verlust.

## 5 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von chronischem Nikotinkonsum auf die neuronale Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung mittels fMRT und einem Belohnungsparadigma untersucht. Veränderungen des BOLD-Signals während der Erwartung von Belohnung beziehungsweise Bestrafung bei gesunden und an Schizophrenie erkrankten Rauchern und Nichtrauchern waren Gegenstand der Untersuchung.

### 5.1 Neuropsychologische Daten

Die neuropsychologischen Daten, die zur ausführlicheren Beschreibung der Stichprobe erhoben wurden, sollen im folgenden Abschnitt diskutiert werden. Durch die sorgfältige Zuordnung der Probanden in die einzelnen Gruppen nach Alter und Geschlecht ergab sich mit einem  $p$  von 0,910 kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zwischen der gesunden und an Schizophrenie erkrankten Gruppe. Bezüglich der weiteren Vergleiche der IQ-, BDI-Werte und des Rauchverhaltens ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Teilnehmer aus krankheitsspezifischen Gründen in der Lage waren, vollständige Angaben zu machen.

Mit Hilfe des BDI wurde die Ausprägung depressiver Symptome ermittelt.<sup>100</sup> Für die Gruppe der Schizophrenie-Patienten waren signifikant höhere Werte als bei gesunden Probanden festzustellen. Es war bekannt, dass Patienten mit Schizophrenie im Rahmen ihrer Erkrankung unter Anhedonie, sozialem Rückzug und anderen depressiven Symptomen leiden können.<sup>75,76</sup> Da im BDI solche Symptome miterfasst wurden, könnten die erhöhten BDI-Werte bei den Patienten auf die Erkrankung zurückgeführt werden.

Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten bezüglich des Rauchverhaltens gezeigt werden. So konsumierten die Schizophrenie-Patienten im Durchschnitt eine größere Anzahl an Zigaretten pro Tag ( $p = 0,036$ ). Dies ließ vermuten, dass Patienten mit Schizophrenie einen stärkeren Nikotinkonsum ausübten und ein höherer Grad der Nikotinabhängigkeit vorlag.

Anhand der Ergebnisse des Fagerström-Tests für Nikotinabhängigkeit erreichten die Patienten mit Schizophrenie eine mittlere Punktzahl von 5,11 Punkten und waren eher

in die Kategorie der mittleren Abhängigkeit einzuordnen. Die gesunden Raucher lagen mit einer mittleren Punktzahl von 2,63 Punkten eher in dem Bereich der geringen Abhängigkeit. Ein vergleichender t-Test der Fagerström-Ergebnisse zeigte diesbezüglich mit einem p von 0,055 einen trendweisen Unterschied zwischen den gesunden und an Schizophrenie erkrankten Rauchern. Vergleichbares wurde in der von de Leon und Diaz veröffentlichten Metaanalyse beschrieben.<sup>11</sup> Sie zeigten eine konstante Assoziation von Schizophrenie und stärkerer Nikotinabhängigkeit in einer literaturbasierten Follow-up-Studie über zehn Jahre aus verschiedenen Nationen.<sup>11</sup>

Starke Schwankungen gab es bei der Angabe, wann die Probanden die letzte Zigarette vor der Messung geraucht hatten, sodass sich insgesamt Werte zwischen einer Minute und 13 Stunden ergaben. Die errechneten Mittelwerte sind daher durch starke Ausreißer beeinflusst. Gleichwohl zeigte ein Vergleich der Mittelwerte einen signifikanten Unterschied zwischen gesunden und an Schizophrenie erkrankten Rauchern ( $p = 0,027$ ). Insgesamt ließen die erkrankten Patienten weniger Zeit zwischen Nikotinkonsum und MRT-Messung verstreichen. Ein akuter Einfluss von Nikotin, das kurz vor der Messung konsumiert wurde, konnte für einzelne Probanden aus beiden Gruppen allerdings nicht ausgeschlossen werden. Man geht davon aus, dass es zu einer Dopaminausschüttung im VS als Folge des unmittelbaren Nikotinkonsums kommt.<sup>15,52,54,55,114</sup> Aus diesem Grund ist ein möglicher Effekt auf die Belohnungserwartung bei Rauchern unter 5.3.1 zu berücksichtigen.

Da die an Schizophrenie erkrankten Patienten, die in dieser Promotionsarbeit untersucht wurden, keine beziehungsweise verschiedene Medikamente einnahmen, wurden die Medikations-Daten näher untersucht. Hauptsächlich setzte sich die Gruppe mit Schizophrenie-Diagnose aus Patienten zusammen, die keine Medikamente einnahmen (46,2 %) und solchen, die Antipsychotika der ersten Generation einnahmen (38,5 %). Ein geringerer Anteil von 15,4 % nahm Antipsychotika der zweiten Generation ein. Da die letztgenannte Gruppe nur einen kleineren Anteil der Stichprobe darstellte, wurde der Einfluss dieser Medikamente auf die Untersuchungsergebnisse als eher gering eingeschätzt. Ausgeschlossen war ein möglicher Einfluss letztendlich nicht.

Da die Ergebnisse der Hirnaktivierung der Raucher und Nichtraucher mit Schizophrenie miteinander verglichen wurden, war die gleichmäßige Verteilung der verschiedenen Medikationsgruppen auf die beiden Vergleichsgruppen von Bedeutung. Diesbezüglich

zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Medikation.

## 5.2 Reaktionszeiten

Während der Durchführung des MID-Tasks wurde für jeden Probanden die Zeit ermittelt, die er/sie benötigte, um auf einen Zielreiz hin den Knopf zu drücken. Ein Vergleich dieser Reaktionszeiten zwischen den sieben verschiedenen Aufgabentypen zeigte deutliche Unterschiede. Je höher der Geldbetrag war, den die Teilnehmer gewinnen konnten, beziehungsweise dessen Verlust vermieden werden konnte, desto niedriger war die Reaktionszeit der gesunden Referenzgruppe. Dies weist darauf hin, dass die Teilnehmer in der Lage waren die verschiedenen Reize zu unterscheiden und sich bei höheren Beträgen stärker anstrengten als bei niedrigeren.

Ein Vergleich mit der Gruppe an Schizophrenie erkrankter Patienten zeigte, dass sie in allen Aufgaben signifikant höhere Reaktionszeiten aufwiesen als die gesunde Gruppe. Dieser Unterschied zwischen Schizophrenie-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe wurde bereits in verschiedenen Studien beobachtet.<sup>70,115,116</sup> Bisher wurde diese Beobachtung als psychomotorische Verlangsamung interpretiert und der Dysfunktion der dopaminergen Neurotransmission zugeschrieben.<sup>116,117</sup> Auf die Theorie der Dysfunktion des dopaminergen Systems soll unter 5.3.2 genauer eingegangen werden.

Die anfangs beschriebenen Unterschiede der Reaktionszeiten zwischen den einzelnen Aufgabentypen bei gesunden Probanden waren bei den Schizophrenie-Patienten schwächer ausgeprägt, obwohl die Wechselwirkung von Reaktionszeit und Zuordnung in eine der beiden Gruppen sich im Test der Innersubjekteffekte mit einem  $p$  von 0,06 als statistisch nicht signifikant erwies. Ein derartiger Trend könnte mit einer anormalen Zuordnung von Motivation auf eigentlich unbedeutende Reize bei Schizophrenie erklärt werden.<sup>70,118</sup> Murray et al. konnten bei Patienten mit einer Psychose beobachten, dass diese in den neutralen (unbedeutenden) Aufgaben schneller reagierten als die Kontrollgruppe.<sup>118</sup> Sie interpretierten diese Beobachtung als vermehrte Bedeutung neutraler Reize und sahen dies im Zusammenhang mit der gestörten Dopamin-Ausschüttung bei Schizophrenie.<sup>118,119</sup>

## 5.3 Neuronale Verarbeitung der Erwartung von Belohnung und Bestrafung

In der *full-factorial* Analyse konnten die vier Untergruppen der vorliegenden Untersuchung miteinander verglichen werden. Für das VS zeigte sich während der Belohnungserwartung sowohl ein Einfluss durch eine vorliegende Schizophrenie als auch durch den Raucherstatus. Um diesen Interaktionseffekt weiter aufklären zu können, wurden gerichtete Post-hoc-t-Tests durchgeführt. Für die Erwartung von Verlust konnte ein ähnlicher Effekt im VS mit trendweise signifikanten Werten gezeigt werden. In den folgenden Abschnitten sollen die vorliegenden Ergebnisse der fMRT-Daten diskutiert werden. Zunächst wird auf die möglichen Zusammenhänge von Nikotinkonsum und einer veränderten Belohnungsverarbeitung eingegangen. Anschließend folgt die Betrachtung der dysfunktionalen Belohnungsverarbeitung bei Schizophrenie, einschließlich des möglichen Einflusses von Nikotin. Zuletzt wird auf die Ergebnisse, die während der Erwartung von Verlust erhoben wurden, eingegangen.

### 5.3.1 Veränderte Belohnungsverarbeitung und Nikotin

Entsprechend unserer Hypothese konnte eine verminderte Aktivierungsveränderung im VS bei gesunden Rauchern im Vergleich zu gesunden Nichtrauchern während der Belohnungserwartung gezeigt werden. Die Ergebnisse waren für das VS beidseits signifikant. Der Unterschied bezüglich der Belohnungsverarbeitung bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern konnte bereits in Studien beobachtet werden, die ebenfalls die Aktivität dopaminerger Hirnregionen während der Erwartung von finanziellem Gewinn untersuchten.<sup>66–68</sup> Im MID Task konnten Luo et al. und Rose et al. ebenfalls eine geringere Aktivierung im VS bei Rauchern nachweisen. In der Studie von Luo et al. war der Unterschied zu den Nichtrauchern bei der Erwartung von Belohnungen, die zu einem späteren Zeitpunkt ausbezahlt wurden, besonders stark ausgeprägt.<sup>68</sup> Während des Versuchs von Rose et al. wurde den Rauchern ein Nikotin- oder Placebo-Pflaster zugeführt, wobei die Raucher unter Nikotinzufuhr eine noch geringere VS-Aktivierung aufwiesen.<sup>67</sup> Peters et al. konnten in einer Studie mit Jugendlichen und einem modifiziertem MID Task (Schokolade als Belohnung) ebenfalls eine geringere VS-Aktivierung bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern zeigen.<sup>120</sup>

In einigen fMRT-Studien wurde der Nikotinkonsum der Probanden als mögliche Störvariable in die Analysen integriert. Hierbei handelte es sich beispielsweise um

Untersuchungen zu Schizophrenie und Alkoholabhängigkeit, die ebenfalls den MID Task verwendeten.<sup>85,121</sup> Allerdings zeigte sich in diesen Kontrollen für die Störvariablen kein signifikanter Einfluss des Nikotinkonsums auf die Ergebnisse.<sup>85,121</sup> Dies würde im Gegensatz zu den in der vorliegenden Arbeit berichteten Ergebnissen stehen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass es sich in den Studien von Juckel et al. und Wrase et al. um die Korrelationsanalyse einer Störvariable handelte. Im Gegensatz dazu ermöglichte die Zuordnung der Patienten und Probanden entsprechend des Nikotinkonsums in eigene Untergruppen, wie es in der vorliegenden Untersuchung durchgeführt wurde, eine multifaktorielle ANOVA mit differenzierten Vergleichsanalysen.

In einer Studie von Bühler et al. wurde die Hirnaktivierung nikotinabhängiger Raucher mit Gelegenheitsrauchern verglichen. Es wurde ein sogenannter *Instrumental Motivation Task* verwendet, der eine Unterscheidung zwischen Zigaretten und Geld als Belohnung ermöglichte.<sup>65</sup> Während der Erwartung von finanzieller Belohnung wurde bei vorliegender Nikotinabhängigkeit eine geringere Aktivierung von Hirnregionen wie dem VS beobachtet.<sup>65</sup> Eine veränderte Antwort auf belohnungsbasierte Stimuli konnte auch in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Auffälligkeiten, die für das Striatum und für den frontalen Kortex bei Nikotinabhängigkeit gezeigt wurden, könnten auf Veränderungen im meso-striatalen und meso-cortico-limbischen dopaminergen System hindeuten.<sup>122</sup>

Wie bei anderen Abhängigkeitserkrankungen (Alkohol, Amphetamine, Koffein, Kokain, Marihuana, Nikotin und Opiate),<sup>23,45,123</sup> wurde bei Nikotinkonsum eine vermehrte dopaminerge Aktivität im Striatum beobachtet.<sup>16,54,61,124</sup> Durch die andauernde Ausschüttung von Dopamin würden Hirnregionen aktiviert werden, die bei der Abhängigkeitsentwicklung und dem zwanghaften Verlangen nach der Substanz eine wichtige Rolle spielten, so Adinoff et al.<sup>45,54</sup> Zu diesen Regionen gehörte unter anderem auch das VS, dem hierbei die Funktion zugeschrieben wird eine Verbindung zwischen der hervorgerufenen Motivation und der erforderlichen Handlung zum Konsum der Substanz zu erzeugen.<sup>16,45,125</sup>

Die Dopaminausschüttung im VS beim Rauchen einer Zigarette wird durch die Bindung von Nikotin an nACh-Rezeptoren vermittelt.<sup>52,53</sup> Insbesondere handelt es sich um Rezeptoren mit  $\alpha 4\beta 2$ -Untereinheiten, die nach Nikotinbindung in einen funktionell inaktiven Zustand versetzt wurden und so nicht mehr durch den physiologischen



Transmitter ACh aktiviert werden können.<sup>50</sup> Verschiedene Studien konnten eine höhere Dichte im Sinne einer Hochregulation dieser Rezeptoren im Kortex und im Striatum bei Rauchern zeigen.<sup>15,57,126</sup>

Allerdings scheint bei chronischem Drogenabusus die dopaminerge Funktion vermindert zu sein. So konnte nicht nur für nikotinabhängige Raucher eine reduzierte Verfügbarkeit und Sensitivität von D<sub>2</sub>-Rezeptoren im Striatum gezeigt werden,<sup>63,127</sup> die als kompensatorische Reaktion bei anhaltend erhöhter Dopaminausschüttung interpretiert wurde.<sup>45,124</sup> Fehr et al. beschrieben die verringerte striatale Verfügbarkeit von D<sub>2</sub>-Rezeptoren als Marker für eine Unterfunktion des Dopaminsystems, die auch bei Patienten mit Alkohol-, Heroin-, Kokain-, und Methamphetamin-Abhängigkeit beobachtet wurde.<sup>63</sup> Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene verminderte VS-Aktivierung bei Rauchern könnte demnach auch auf eine verringerte striatale Verfügbarkeit von D<sub>2</sub>-Rezeptoren im Rahmen einer Nikotinabhängigkeit zurückgeführt werden.

Im Belohnungssystem des Gehirns spielen neben dem VS weitere Regionen eine wichtige Rolle. Eine Aktivierung des OFC konnte in fMRT-Studien, die mit verschiedenen Paradigmen die Belohnungsverarbeitung untersuchten, für gesunde Probanden gezeigt werden.<sup>44,90,128,129</sup> Smoski et al. beschrieben eine OFC-Aktivierung während der Belohnungserwartung im MID Task.<sup>43</sup> Unterschiede zu gesunden Probanden wurden bereits bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen (ADHS<sup>71</sup>, MDD<sup>43</sup> (Major Depressive Disorder)) unter Verwendung des MID Tasks beobachtet. Auffälligkeiten der OFC-Aktivierung wurden im Zusammenhang mit Störungen der Impulsivität und Entscheidungsfindung beschrieben.<sup>45</sup>

In den Ergebnissen dieser Arbeit zeigten sich beidseits im OFC signifikante Unterschiede zwischen gesunden Rauchern und Nichtrauchern während der Erwartung von Gewinn. Nach einer exploratorischen Analyse des Gesamthirns war eine verringerte Aktivität der BA 10 beidseits bei gesunden Rauchern aufgefallen. Bereits in einer MID Task-basierten Studie von Rose et al. wurde bei Rauchern im rechten Gyrus frontalis superior / BA 10 eine geringere Aktivierungsveränderung verglichen mit Nichtrauchern beschrieben.<sup>67</sup> In einer weiterführenden Studie von Jollans et al. wurden basierend auf dem MID Task Untersuchungen der Konnektivität verschiedener Hirnregionen durchgeführt.<sup>130</sup> Bei jugendlichen Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern

zeigte sich eine erhöhte Konnektivität zwischen VS und OFC während der Erwartung von Belohnung. Dieser Befund war außerdem mit der Frequenz des Zigarettenkonsums assoziiert. Jollans et al. schlussfolgerten daraus, dass es Veränderungen in der Region des OFC gab, die im Zusammenhang mit der Frequenz des Zigarettenkonsums standen.<sup>130</sup> Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten ebenfalls auf Auffälligkeiten in der Region der BA 10. Somit stehen diese Ergebnisse im Gegensatz zu den von Martin-Soelch et al. publizierten Daten, die zwar eine verringerte Aktivierung für das VS, jedoch nicht für den OFC gesunder Raucher zeigten.<sup>90</sup>

Auch in einer belohnungsbasierten Untersuchung, die nicht den MID Task verwendete, konnte bei Probanden mit Nikotinabhängigkeit eine geringere Aktivierung des OFC während der Belohnungserwartung gezeigt werden.<sup>65</sup> Des Weiteren war eine herabgesetzte Aktivität des OFC mit einer Verminderung von D<sub>2</sub>-Rezeptoren im Striatum abhängiger Probanden assoziiert.<sup>127</sup> Während des Entzugs von Nikotin oder anderen Drogen kam es außerdem zu einer weiter verminderten Dopaminausschüttung, da die auslösende Substanz wegfiel.<sup>55</sup> Benowitz et al. beschrieben für den Entzug, dass Aktivitäten, die einst belohnend waren, nicht länger als erfreulich empfunden wurden und das Verlangen nach der Substanz im Vordergrund stand. Sie fassten die Auffälligkeiten der Stimmung als Symptome der Anhedonie zusammen.<sup>55</sup> In einer klinischen Studie konnte für Raucher während einer 12-monatigen Abstinenz gezeigt werden, dass ca. 10-20 % eine depressive Störung entwickelten. Diese trat am häufigsten während der ersten drei Monate der Abstinenz auf.<sup>131</sup> Benowitz et al. assoziierten die Symptome der Anhedonie während des Entzugs mit einer dysfunktionalen Dopaminausschüttung.<sup>55</sup>

Ein Korrelat dieser verminderten dopaminergen Funktion könnten die Ergebnisse des MID Task in verschiedenen fMRT-Studien zu Abhängigkeitserkrankungen sein.<sup>125</sup> So wurde beispielsweise bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit nach Entgiftung eine verminderte antizipatorische VS-Verarbeitung beobachtet.<sup>91,121</sup> Eine derartig veränderte VS-Aktivität könnte Ausdruck einer verringerten Salienz natürlicher Belohnungen (wie Nahrung oder Geld) sein.<sup>45,125</sup> Anhaltender Drogen- oder Alkoholkonsum könnte dazu führen, dass die Motivation im Rahmen der Belohnungsverarbeitung nur als Antwort auf substanzverwandte Reize ausgebildet wird.<sup>45</sup>

Derartige Parallelen des chronischen Nikotinkonsums zu anderen Abhängigkeitserkrankungen weisen darauf hin, dass die Zuordnung der Raucher in eine gesunde Kontrollgruppe bei Untersuchungen des Belohnungssystems in Frage gestellt werden sollte. Balodis et al. schlagen beispielsweise eine zusätzliche Untergliederung von Probandengruppen nach Raucherstatus vor.<sup>125</sup> Sie konnten in einer Studie beobachten, dass sich die Aktivierungsmuster im MID Task zwischen Cannabis-Abhängigen, die zusätzlich Zigaretten konsumierten, und solchen, die nicht rauchten, unterschieden.<sup>125</sup> Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung der Zuordnung von Probanden und Patienten in Untergruppen abhängig vom Raucherstatus, wie es in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde. Außerdem scheinen die bei chronischem Nikotinkonsum beobachteten Veränderungen im Belohnungssystem von Dauer zu sein.<sup>67</sup> Durch die transdermale Verabreichung von Nikotin konnten in einer Studie von Rose et al. die Aktivierungsmuster gesunder Raucher nicht an die Befunde der Nichtraucher angeglichen werden. Rose et al. hatten dies in einem MID Task unter Anwendung von Nikotin- und Placebo-Pflastern im Vergleich mit gesunden Nichtrauchern beobachtet.<sup>67</sup>

### **5.3.2 Veränderte Belohnungsverarbeitung und Schizophrenie**

Entsprechend unserer Hypothese konnten im Vergleich der Gesamtgruppe der gesunden Probanden und der Patienten mit Schizophrenie unterschiedliche Aktivierungen bilateral im VS während der Belohnungserwartung beobachtet werden. Wie bereits in früheren Studien mit Schizophrenie-Patienten, die keine Medikamente einnahmen, wurde auch in der vorliegenden Arbeit eine verminderte striatale Aktivierung im MID Task gezeigt.<sup>70,93,94</sup> Juckel und Schlagenhauf et al. berichteten von einer verminderten antizipatorischen VS-Aktivierung auch bei Patienten, die Antipsychotika der ersten Generation einnahmen.<sup>85,86</sup> Bei Patienten, die mit Olanzapin (ein Antipsychotikum der zweiten Generation) behandelt wurden, konnte dieser Unterschied im VS verglichen mit gesunden Probanden allerdings nicht beobachtet werden.<sup>85-87,115,132</sup> Da sich die Stichprobe der vorliegenden Arbeit hauptsächlich aus Patienten zusammensetzte, die keine Medikamente oder Antipsychotika der ersten Generation einnahmen, wurde eine Übereinstimmung der Ergebnisse mit den erstgenannten Studien angenommen.<sup>70,93,94</sup>

Die verminderte VS-Aktivierung während der Belohnungserwartung bei Schizophrenie wurde bisher als dopaminerge Dysfunktion beschrieben.<sup>79,80</sup> Es wurde vermutet, dass bei der Erkrankung ein erhöhter Grundtonus der Dopaminausschüttung vorliegt.<sup>69</sup> Diese Vermutung wurde durch Studien gestützt, die eine erhöhte Aktivität dopaminerger Neurone im VS beschrieben.<sup>133,134</sup> Bei einer erhöhten tonischen Dopaminausschüttung würde sich die phasische Antwort auf die Erwartung einer Belohnung nicht ausreichend vom Grundtonus unterscheiden, so Heinz et al.<sup>69</sup> Das ereigniskorrelierte BOLD-Signal, das mit der fMRT gemessen wurde, wäre somit vermindert.<sup>69,70</sup> In der vorliegenden Arbeit wurden gezielt gesunde und an Schizophrenie erkrankte Nichtraucher verglichen. Hierbei wurde eine geringere Aktivierung im VS der Patienten mit signifikanten Werten gezeigt. Die Ergebnisse dieses Vergleiches hatten darüber hinaus eine höhere Signifikanz als die des Gesamt-Gruppenvergleichs. Da in diesem gezielten Vergleich ausschließlich die Daten der Nichtraucher ausgewertet wurden, war der Nikotinkonsum als mögliche Einflussvariable auf die Untersuchungsergebnisse nicht von Bedeutung.

Verschiedene Studien haben den Zusammenhang zwischen der dysfunktionalen Dopaminausschüttung bei Schizophrenie und den unterschiedlichen klinischen Symptomen der Erkrankung untersucht.<sup>44,70,93,94</sup> Nielsen et al. beschrieben beispielsweise eine Assoziation von verminderter VS-Aktivierung und der Positivsymptomatik.<sup>70</sup> Die Patienten, die von Esslinger et al. untersucht wurden, maßen bei stärker ausgeprägter Verringerung der VS-Aktivierung neutralen Reizen eine größere Bedeutung zu und zeigten ebenfalls vermehrte Positivsymptomatik.<sup>93</sup> Bezüglich der Negativsymptomatik wurde eine umgekehrte Korrelation von VS-Aktivierung und klinischer Ausprägung beobachtet.<sup>85,94</sup> Beispielsweise wurde von einer umgekehrten Korrelation zwischen VS-Aktivierung und Apathie durch Simon et al. berichtet.<sup>87</sup> Sie schlussfolgerten, dass eine veränderte Belohnungsverarbeitung zur Entwicklung einer depressiven Symptomatik bei Schizophrenie beitragen könnte.<sup>87</sup> Darüber hinaus postulierten Schmidt et al., dass Patienten mit dopaminerger Dysfunktion nicht unfähig seien Vergnügen zu erleben.<sup>135</sup> Eher scheiterten sie daran, sich von anreizenden Stimuli motivieren zu lassen, nach einer Belohnung zu streben.<sup>135</sup> In diesem Zusammenhang scheint die verminderte VS-Aktivierung das Korrelat einer dysfunktionalen Ausbildung von belohnungsbasierter Motivation zu sein, die sowohl bei Schizophrenie als auch bei Abhängigkeitserkrankungen (wie bei Nikotin) beobachtet wurde.<sup>45,69,125,135</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurden außerdem an Schizophrenie erkrankte Raucher und Nichtraucher miteinander verglichen. Die Hypothese, dass es möglicherweise einen additiven Effekt von Diagnose und Nikotinkonsum gibt, konnte allerdings nicht bestätigt werden. Es unterschied sich die Hirnaktivierung bei der Belohnungserwartung nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Auch zwischen gesunden und an Schizophrenie erkrankten Rauchern zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Erstmals wurde in der vorliegenden Arbeit eine belohnungsbasierte Hirnaktivierung mit Hilfe des MID Tasks sowohl zwischen gesunden als auch an Schizophrenie erkrankten Rauchern und Nichtrauchern untersucht. Mögliche zusammenhängende Befunde bei Nikotinabhängigkeit und Schizophrenie bezüglich des Belohnungssystems wurden bisher von AhnAllen et al. in einer Studie beschrieben, die belohnungsbasiertes Lernen untersuchte.<sup>136</sup> Bei Patienten, die schlechtere Ergebnisse im belohnungsbasierten Lernen erzielten, wurde eine Assoziation zu einem höheren Grad der Nikotinabhängigkeit beobachtet. Die Patienten mit größerer Entzugssymptomatik berichteten außerdem von vermehrter emotionaler Abstumpfung und schwererer empfundener Anhedonie.<sup>136</sup> Ein Zusammenhang von Anhedonie und größeren Schwierigkeiten, mit dem Rauchen aufzuhören wurde nicht nur für Raucher mit Schizophrenie, sondern auch für Patienten mit Depression und für gesunde Probanden beschrieben.<sup>59,131,136,137</sup>

In einer fMRT- Studie, die mit Hilfe des MID Tasks die Belohnungserwartung bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen (MDD, Schizophrenie, Alkoholabhängigkeit) untersuchte, konnte eine direkte Korrelation von depressiver Symptomatik und verminderter BOLD-Antwort im VS über nosologische Grenzen hinweg gezeigt werden.<sup>138</sup> Folglich scheint die Anhedonie als typisches klinisches Symptom der Depression ein Korrelat der dopaminergen Dysfunktion des Belohnungssystems zu sein.<sup>138</sup> Möglicherweise könnte die Anhedonie als Symptom eines verminderten Ansprechens auf motivierende Reize ein gemeinsamer Ausdruck der veränderten Belohnungserwartung bei Schizophrenie und Nikotinabhängigkeit sein.<sup>136</sup> Eine geringere VS-Aktivierung, wie sie in der vorliegenden Arbeit für diese beiden Gruppen gezeigt wurde, betont mögliche Gemeinsamkeiten der dysfunktionalen Belohnungsverarbeitung.

### 5.3.3 Verlustverarbeitung

Zu den verschiedenen Aspekten des Belohnungssystems gehören auch die Erwartung von Verlust und die Verarbeitung während der Vermeidung von Verlust. Für die Verlust-Bedingung wurde die Hypothese formuliert, dass gesunde Nichtraucher eine stärkere BOLD- Antwort aufweisen als Raucher. Die Ergebnisse die während der Antizipation von Geldverlust ermittelt wurden, stimmten mit dieser Hypothese überein. Signifikante Werte hatten sich für das linke VS ( $p = 0,002$ ) und trendweise signifikante Werte für das rechte VS ( $p = 0,007$ ) gezeigt.

Darüber hinaus konnten in einer Gesamtanalyse des Gehirns eine signifikant stärkere Aktivierung bei Nichtrauchern in Regionen gezeigt werden, für die keine a priori Hypothese bestanden hatte. Hierbei handelte es sich um die linke BA 10 ( $p = 0,000$ ) und die linke BA 38 ( $p = 0,000$ ). Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben, kann die BA 10 mit zum OFC gezählt werden.<sup>46</sup> Von einer verringerten Aktivierung des VS und OFC bei Rauchern während der Verlusterwartung wurde in bisherigen Studien nicht berichtet. Dass der OFC bei Antizipation von Verlust aktiviert wurde, konnte in einer belohnungsbasierten fMRT-Studie gezeigt werden, die gesunde Probanden untersuchte.<sup>46</sup> Untersuchungen, die die Hirnaktivierung im MID Task zwischen Rauchern und Nichtrauchern verglichen, beschrieben hauptsächlich Ergebnisse der Belohnungsverarbeitung, sodass Erkenntnisse der Verlustverarbeitung bei Nikotinabhängigkeit bislang limitiert sind.<sup>67,68,90</sup>

Bei der Alkoholabhängigkeit konnte eine geringere VS- Aktivierung während der Verlusterwartung im Vergleich mit gesunden Probanden im MID Task gezeigt werden.<sup>91,121</sup> Für die Cannabisabhängigkeit wurde hingegen von einer stärkeren VS- Aktivierung im Gegensatz zur Kontrollgruppe berichtet.<sup>139</sup> In einer Studie, die verschiedene Abhängigkeitserkrankungen gemeinsam im MID Task untersuchte (Alkohol, Nikotin, Cannabis, Kokain), konnte kein Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe bezüglich der Erwartung von Verlust festgestellt werden.<sup>140</sup> Insgesamt würden im MID Task häufig ähnliche Ergebnisse während der Belohnungs- und Verlusterwartung beobachtet werden, so Balodis et al.<sup>125</sup> Diese Beobachtung trifft auch für die vorliegende Arbeit zu.

Im Vergleich der gesamten Gruppe der gesunden Probanden mit den Schizophrenie-Patienten zeigten sich beidseits im VS nur trendweise signifikante Ergebnisse. Wurden dahingegen die Raucher aus der Analyse ausgeschlossen und nur die gesunden Nichtraucher mit den an Schizophrenie erkrankten Nichtrauchern verglichen, zeigten sich beidseits signifikante Ergebnisse für das VS. Auch diese Befunde standen im Einklang mit unserer Hypothese, dass es bei Gesunden zu einer stärkeren BOLD-Antwort als bei Patienten mit Schizophrenie während der Erwartung von Verlust kommt. Juckel et al. und Nielsen et al. hatten ebenso von einer verminderten Aktivierungsveränderung im VS bei Patienten mit Schizophrenie während der Verlusterwartung berichtet.<sup>70,94</sup> Die Besonderheit der vorliegenden Ergebnisse lag allerdings in der Veränderung der Signifikanz nach Ausschluss der Raucher aus der Analyse. Diese Beobachtung unterstreicht erneut die Bedeutung einer sorgfältigen Zuordnung von Rauchern in eine eigene Untergruppe.<sup>125</sup> Insbesondere für schwächere Effekte kann dieses Vorgehen den Unterschied zwischen signifikanten Ergebnissen und Trends ausmachen, wie es in der vorliegenden Arbeit der Fall war.

Die Hypothese, dass es durch einen möglicherweise additiven Effekt von Erkrankung und Nikotinkonsum zu Unterschieden zwischen Rauchern und Nichtrauchern mit Schizophrenie kommt, konnte nicht bestätigt werden. Gleiches gilt für den Vergleich von gesunden mit erkrankten Rauchern. Die verminderte Aktivierung im VS bei Raucher beider Gruppen, sowie Nichtrauchern mit Schizophrenie lag auf einem ähnlichen Niveau, sodass keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten.

Weitere Studien in denen die gesunden Raucher sowohl mit gesunden Nichtrauchern als auch mit anderen psychischen oder Abhängigkeitserkrankungen verglichen werden, sind notwendig, um weitere Aussagen über eine möglicherweise dysfunktionale Belohnungsverarbeitung bei Rauchern zu treffen. Außerdem sollte in Untersuchungen des Belohnungssystems insbesondere auf Nikotinkonsum als Kovariate geachtet werden. In zukünftigen Studien sollte die Frage gestellt werden, ob Raucher in Stichproben als gesunde Kontrollgruppe eingeschlossen werden können.

## 5.4 Limitationen der Promotionsarbeit

Bezüglich der Stichprobe dieser Arbeit müssen einige potentielle Einschränkungen genannt werden. Demnach könnten mögliche Unterschiede im sozioökonomischen Status und Bildungsgrad zwischen den einzelnen Gruppen die Interpretation der Ergebnisse einschränken. Es wurden zwar Männer und Frauen in die Studie eingeschlossen, um eine Aussage über gemeinsame Untersuchungsbefunde zu ermöglichen, jedoch handelte es sich insgesamt um weniger Frauen als Männer. Der Anteil an Frauen war aber in jeder der vier Gruppen gleich. Um die statistische Aussagekraft zu vergrößern, sollte in weiterführenden Studien die Größe der Stichprobe erhöht werden.

Weiterhin wurde der Raucherstatus der Probanden und Patienten erfasst, jedoch keine Einteilung nach dem Schweregrad der Abhängigkeit getroffen. Auch der Zeitpunkt, zu dem die letzte Zigarette vor der Untersuchung geraucht wurde, war sehr unterschiedlich. Aus diesem Grund können mögliche kurzfristige Wirkungen des Nikotins nicht von Langfristigen abgegrenzt werden. Hinzu kommt, dass bei Rauchern, die eine längere Zeit vor der Untersuchung keine Zigarette konsumierten, der Entzug von Nikotin möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. In zukünftigen Untersuchungen zur Nikotinabhängigkeit sollten Standards bezüglich des Rauchverhaltens vor der Untersuchung ausgearbeitet werden. Außerdem könnten durch eine Einteilung der Raucher nach dem Schweregrad der Abhängigkeit Unterschiede zwischen leichter und schwerer Abhängigkeit untersucht werden. Die Patienten mit Schizophrenie, die in die Stichprobe dieser Arbeit aufgenommen wurden, nahmen verschiedene Medikamente (Antipsychotika der ersten oder zweiten Generation) oder keine Medikation ein. Da Unterschiede der Belohnungsaktivierung bei Schizophrenie abhängig vom Medikationsstatus der Patienten gefunden wurden,<sup>88,116,141</sup> sollte in zukünftigen Studien die Beschränkung auf eine Medikamentengruppe oder eine Unterteilung der Schizophrenie-Patienten nach dem Medikationsstatus erfolgen.



## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Rauchgewohnheiten der Bevölkerung 2013. (Accessed: 14th December 2015, at [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Rauchgewohnheiten5239004139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Rauchgewohnheiten5239004139004.pdf?__blob=publicationFile).)
2. Staat & Gesellschaft - Bevölkerung - Der Mikrozensus stellt sich vor - Statistisches Bundesamt (Destatis). (Accessed: 11th December 2015, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Mikrozensus.html>.)
3. Slama, K. Global perspective on tobacco control. Part I. The global state of the tobacco epidemic. *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 12, 3–7 (2008).
4. Jha, P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat. Rev. Cancer* 9, 655–664 (2009).
5. Singer, M. V. & Adams, M. Tabak und Volksgesundheit - Zahlen und Fakten. In: Singer, M. V. & Adams, M. *Alkohol und Tabak: Grundlagen und Folgeerkrankungen*; 87 Tabellen. Stuttgart, New York, Thieme, 41–51 (2011).
6. I:\UnitPublic\WHO Global Report on Mortality Attributable to Tobacco. (Accessed: 30th January 2017, at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44815/1/9789241564434\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44815/1/9789241564434_eng.pdf).)
7. Dilling, H. & World Health Organization. Abhängigkeitssyndrom. In *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: mit Glossar und diagnostischen Kriterien ICD-10: DCR-10*. Bern, Huber, 74–76 (2006).
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: DIMDI - ICD-10-GM. (Accessed: 11th December 2015, at <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm>.)
9. Benowitz, N. L. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 83, 531–541 (2008).
10. Berridge, K. C. & Robinson, T. E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Brain Res. Rev.* 28, 309–369 (1998).

11. de Leon, J. & Diaz, F. J. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr. Res.* 76, 135–157 (2005).
12. Viswanath, H., Velasquez, K. M., Thompson-Lake, D. G. Y., Savjani, R., Carter, A. Q., Eagleman, D., Salas, R. Alterations in interhemispheric functional and anatomical connectivity are associated with tobacco smoking in humans. *Front. Hum. Neurosci.* 9, (2015).
13. Praxis Suchtmedizin Schweiz. Nikotin. Komorbidität. (Accessed: 30th January 2017, at <https://www.praxis-suchtmedizin.ch/fosumos/index.php/de/nikotin/komorbiditaet-ni.>)
14. Rauchen und psychiatrische Erkrankungen: Ein Überblick. (Accessed: 30th January 2017, at [http://www.kup.at/kup/pdf/10232.pdf.](http://www.kup.at/kup/pdf/10232.pdf))
15. McClernon, F. Neuroimaging of Nicotine Dependence: Key Findings and Application to the Study of Smoking-Mental Illness Comorbidity. *J Dual Diagn* 5(2), 168–178 (2009).
16. Dani, J. A., Jenson, D., Broussard, J. I. & De Biasi, M. Neurophysiology of Nicotine Addiction. *J. Addict. Res. X0026 Ther.* S1, (2011).
17. Quick, M. W. & Lester, R. A. J. Desensitization of neuronal nicotinic receptors. *J. Neurobiol.* 53, 457–478 (2002).
18. Schultz, W. Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *J. Neurophysiol.* 80, 1–27 (1998).
19. Schultz, W. Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav. Brain Funct. BBF* 6, 24 (2010).
20. Jensen, J., McIntosh, A. R., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., Remington, G., & Kapur, S. Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli. *Neuron* 40, 1251–1257 (2003).
21. Ostlund, S. B. & Maidment, N. T. Dopamine receptor blockade attenuates the general incentive motivational effects of noncontingently delivered rewards and reward-paired cues without affecting their ability to bias action selection. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 37, 508–519 (2012).
22. Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. R. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275, 1593–1599 (1997).

23. Di Chiara, G. & Bassareo, V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7, 69–76 (2007).
24. Martin-Soelch, C., Leenders, K. L., Chevalley, A. F., Missimer, J., König, G., Magyar, S., Schultz, W. Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 36, 139–149 (2001).
25. Schott, B. H., Minuzzi, L., Krebs, R. M., Elmenhorst, D., Lang, M., Winz, O. H., Bauer, A. Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 14311–14319 (2008).
26. Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S. & Tomasi, D. Addiction Circuitry in the Human Brain. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 52, 321–336 (2012).
27. Mense, S. ZNS - Aufbau und Organisation. ZNS - funktionelle Systeme. In: Aumüller, G. *Anatomie: 208 Tabellen*. Stuttgart, Thieme, 1104-1285, (2007).
28. Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. A. & Deakin, J. F. W. Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 303–307 (2003).
29. Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. A. & William Deakin, J. F. Instrumental responding for rewards is associated with enhanced neuronal response in subcortical reward systems. *NeuroImage* 21, 984–990 (2004).
30. Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E. & Hommer, D. fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *NeuroImage* 12, 20–27 (2000).
31. Knutson, B., Fong, G. W., Bennett, S. M., Adams, C. M. & Hommer, D. A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *NeuroImage* 18, 263–272 (2003).
32. Heimer, L. *The human brain and spinal cord: functional neuroanatomy and dissection guide*. New York, Springer, (1995).
33. Knutson, B. & Gibbs, S. E. B. Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl.)* 191, 813–822 (2007).
34. Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L. & Hommer, D. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12, 3683–3687 (2001).

35. Seymour, B., Daw, N., Dayan, P., Singer, T. & Dolan, R. Differential encoding of losses and gains in the human striatum. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 4826–4831 (2007).
36. Völlm, B., Richardson, P., McKie, S., Elliott, R., Deakin, J. F. W., & Anderson, I. M. Serotonergic modulation of neuronal responses to behavioural inhibition and reinforcing stimuli: an fMRI study in healthy volunteers. *Eur. J. Neurosci.* 23, 552–560 (2006).
37. Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W. & Hommer, D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, RC159 (2001).
38. Knutson, B. & Cooper, J. C. Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr. Opin. Neurol.* 18, 411–417 (2005).
39. Knutson, B. & Wimmer, G. E. Splitting the difference: how does the brain code reward episodes? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1104, 54–69 (2007).
40. Gottfried, J. A., O’Doherty, J. & Dolan, R. J. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 301, 1104–1107 (2003).
41. Kringelbach, M. L. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 691–702 (2005).
42. O’Doherty, J. P. Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 769–776 (2004).
43. Smoski, M. J., Rittenberg, A. & Dichter, G. S. Major depressive disorder is characterized by greater reward network activation to monetary than pleasant image rewards. *Psychiatry Res.* 194, 263–270 (2011).
44. Wilbertz, G., van Elst, L. T., Delgado, M. R., Maier, S., Feige, B., Philipsen, A., & Blechert, J. Orbitofrontal reward sensitivity and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *NeuroImage* 60, 353–361 (2012).
45. Adinoff, B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv. Rev. Psychiatry* 12, 305–320 (2004).
46. O’Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J. & Andrews, C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 4, 95–102 (2001).
47. Beaulieu, J.-M. & Gainetdinov, R. R. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol. Rev.* 63, 182–217 (2011).

48. Durieux, P. F., Bearzatto, B., Guiducci, S., Buch, T., Waisman, A., Zoli, M., de Kerchove d'Exaerde, A. D2R striatopallidal neurons inhibit both locomotor and drug reward processes. *Nat. Neurosci.* 12, 393–395 (2009).
49. Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Baler, R. & Telang, F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1, 3–8 (2009).
50. De Biasi, M. & Dani, J. A. Reward, Addiction, Withdrawal to Nicotine. *Annu. Rev. Neurosci.* 34, 105–130 (2011).
51. Berridge, K. C. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl.)* 191, 391–431 (2007).
52. Govind, A. P., Vezina, P. & Green, W. N. Nicotine-induced Upregulation of Nicotinic Receptors: Underlying Mechanisms and Relevance to Nicotine Addiction. *Biochem. Pharmacol.* 78, 756–765 (2009).
53. Dani, J. A., Jenson, D., Broussard, J. I. & De Biasi, M. Neurophysiology of Nicotine Addiction. *J. Addict. Res. Ther. Suppl* 1, (2011).
54. Jasinska, A. J., Zorick, T., Brody, A. L. & Stein, E. A. Dual role of nicotine in addiction and cognition: A review of neuroimaging studies in humans. *Neuropharmacology* 0, 111–122 (2014).
55. Benowitz, N. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 49, 57–71 (2009).
56. Nees, F. The nicotinic cholinergic system function in the human brain. *Neuropharmacology* 96, Part B, 289–301 (2015).
57. Buisson, B. & Bertrand, D. Chronic Exposure to Nicotine Upregulates the Human  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Function. *J. Neurosci.* 21, 1819–1829 (2001).
58. Lester, H. A., Xiao, C., Srinivasan, R., Son, C. D., Miwa, J., Pantoja, R., Wang, J. C. Nicotine is a Selective Pharmacological Chaperone of Acetylcholine Receptor Number and Stoichiometry. Implications for Drug Discovery. *AAPS J.* 11, 167–177 (2009).
59. Parikh, V., Kutlu, M. G. & Gould, T. J. nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives. *Schizophr. Res.* 171, 1–15 (2016).

60. Batra, A. Pharmakologische Aspekte des Nikotins. In: Singer, M. V. & Adams, M. Alkohol und Tabak: Grundlagen und Folgeerkrankungen; 87 Tabellen. Stuttgart, New York, Thieme, 132–145 (2011).
61. Salokangas, R. K., Vilkkumäki, H., Ilonen, T., Taiminen, T., Bergman, J., Haaparanta, M., Hietala, J. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *Am. J. Psychiatry* 157, 632–634 (2000).
62. Dagher, A., Bleicher, C., Aston, J. A., Gunn, R. N., Clarke, P. B., & Cumming, P. Reduced dopamine D1 receptor binding in the ventral striatum of cigarette smokers. *Synapse* N. Y. N 42, 48–53 (2001).
63. Fehr, C., Yakushev, I., Hohmann, N., Buchholz, H.-G., Landvogt, C., Deckers, H., Schreckenberger, M. Association of Low Striatal Dopamine D 2 Receptor Availability With Nicotine Dependence Similar to That Seen With Other Drugs of Abuse. *Am. J. Psychiatry* 165, 507–514 (2008).
64. Smolka, M. N., Budde, H., Karow, A. C. & Schmidt, L. G. Neuroendocrinological and neuropsychological correlates of dopaminergic function in nicotine dependence. *Psychopharmacology (Berl.)* 175, 374–381 (2004).
65. Bühler, M., Vollstädt-Klein, S., Kobiella, A., Budde, H., Reed, L. J., Braus, D. F., Smolka, M. N. Nicotine Dependence Is Characterized by Disordered Reward Processing in a Network Driving Motivation. *Biol. Psychiatry* 67, 745–752 (2010).
66. Martin-Sölch, C., Magyar, S., König, G., Missimer, J., Schultz, W., & Leenders, K. L. Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study. *Exp. Brain Res.* 139, 278–286 (2001).
67. Rose, E. J., Ross, T. J., Salmeron, B. J., Lee, M., Shakleya, D. M., Huestis, M. A., & Stein, E. A. Acute Nicotine Differentially Impacts Anticipatory Valence- and Magnitude-Related Striatal Activity. *Biol. Psychiatry* 73, 280–288 (2013).
68. Luo, S., Ainslie, G., Giragosian, L. & Monterosso, J. R. Striatal hyposensitivity to delayed rewards among cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend.* 116, 18–23 (2011).
69. Heinz, A. & Schlagenhauf, F. Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: Salience Attribution Revisited. *Schizophr. Bull.* 36, 472–485 (2010).
70. Nielsen, M. Ø., Rostrup, E., Wulff, S., Bak, N., Lublin, H., Kapur, S., & Glenthøj, B. Alterations of the brain reward system in antipsychotic naïve schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 71, 898–905 (2012).

71. Ströhle, A., Stoy, M., Wrase, J., Schwarzer, S., Schlagenhauf, F., Huss, M., Heinz, A. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage* 39, 966–972 (2008).
72. Kalman, D., Morissette, S. B. & George, T. P. Co-Morbidity of Smoking in Patients with Psychiatric and Substance Use Disorders. *Am. J. Addict. Am. Acad. Psychiatr. Alcohol. Addict.* 14, 106–123 (2005).
73. Berger, M., Hecht, H. & Agyemang, A. *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie*. 5. Aufl., München, Urban & Fischer, (2008).
74. Bleuler, E. *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig, Deuticke, (1911).
75. Andreasen, N. C. & Olsen, S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 789–794 (1982).
76. Ebert, D. Die Schizophrenien. In: Ebert, D. *Psychiatrie systematisch*. 7. Aufl., Bremen, UNI-MED-Verl., 155–190, (2008).
77. Krankenhauslandschaft im Umbruch - Statistisches Bundesamt (Destatis). (2008). (Accessed: 2nd January 2013, at [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressekonferenzen/2008/Krankenhaeuser/begleitheft\\_krankenhaeuser.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressekonferenzen/2008/Krankenhaeuser/begleitheft_krankenhaeuser.html).)
78. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) - Fachserie 12 Reihe 6.2.1 – 2014. (Accessed: 14th December 2015, at [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621147004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621147004.pdf?__blob=publicationFile).)
79. Heinz, A. Dopaminhypothese der Schizophrenien Neue Befunde für eine alte Theorie. *Nervenarzt* 71, 54–57 (2000).
80. Goebel, R. & Kriegeskorte, N. Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie. 22-28. Datenanalyse für funktionell bildgebende Verfahren. 31-57. Walter, H. & Braus, D. F. Schizophrenie. 235-273. In: Walter, H. & Barth, M. *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: methodische Grundlagen und klinische Anwendungen; 11 Tabellen*. Stuttgart, Schattauer, (2005).
81. Guillin, O., Abi-Dargham, A. & Laruelle, M. Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia. In: Guillin, O. & Abi-Dargham, A. *International Review of Neurobiology*. Volume 78, Academic Press, 1–39 (2007).

82. Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., Innis, R. B. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 9235–9240 (1996).
83. Schlagenhauf, F., Rapp, M. A., Huys, Q. J. M., Beck, A., Wüstenberg, T., Deserno, L., Heinz, A. Ventral striatal prediction error signaling is associated with dopamine synthesis capacity and fluid intelligence. *Hum. Brain Mapp.* 34, 1490–1499 (2013).
84. Kumakura, Y., Cumming, P., Vernaleken, I., Buchholz, H.-G., Siessmeier, T., Heinz, A., Gründer, G. Elevated [<sup>18</sup>F]Fluorodopamine Turnover in Brain of Patients with Schizophrenia: An [<sup>18</sup>F]Fluorodopa/Positron Emission Tomography Study. *J. Neurosci.* 27, 8080–8087 (2007).
85. Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Filonov, D., Wüstenberg, T., Villringer, A., Heinz, A. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl.)* 187, 222–228 (2006).
86. Schlagenhauf, F., Juckel, G., Koslowski, M., Kahnt, T., Knutson, B., Dembler, T., Heinz, A. Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine. *Psychopharmacology (Berl.)* 196, 673–684 (2008).
87. Simon, J. J., Biller, A., Walther, S., Roesch-Ely, D., Stippich, C., Weisbrod, M., & Kaiser, S. Neural correlates of reward processing in schizophrenia - Relationship to apathy and depression. *Schizophr. Res.* 118, 154–161 (2010).
88. Moran, L. V., Sampath, H., Kochunov, P. & Hong, L. E. Brain Circuits That Link Schizophrenia to High Risk of Cigarette Smoking. *Schizophr. Bull.* 39, 1373–1381 (2013).
89. Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Greicius, M. D. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 2349–2356 (2007).
90. Martin-Soelch, C., Leenders, K. L., Chevalley, A. F., Missimer, J., König, G., Magyar, S., Schultz, W. Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. *Brain Res. Rev.* 36, 139–149 (2001).



91. Beck, A., Schlagenhauf, F., Wüstenberg, T., Hein, J., Kienast, T., Kahnt, T., Wrase, J. Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biol. Psychiatry* 66, 734–742 (2009).
92. Smoski, M. J., Felder, J., Bizzell, J., Green, S. R., Ernst, M., Lynch, T. R., & Dichter, G. S. fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 118, 69–78 (2009).
93. Esslinger, C., Englisch, S., Ina, D., Rausch, F., Schirmbeck, F., Mier, D., Zink, M. Ventral striatal activation during attribution of stimulus saliency and reward anticipation is correlated in unmedicated first episode schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 140, 114–121 (2012).
94. Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Wüstenberg, T., Villringer, A., Knutson, B., Heinz, A. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *NeuroImage* 29, 409–416 (2006).
95. Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E. & Ljungberg, T. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J. Neurosci.* 12, 4595–4610 (1992).
96. Oldfield, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113 (1971).
97. First, M., Spitzer, R., Gibbon, M. & Williams, J. Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders (SCID-II). Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc. (1997).
98. First, M., Spitzer, R., Gibbon, M. & Williams, J. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition with Psychotic Screen (SCID-I/P W/PSY SCREEN). NewYork, NewYork State Psychiatric Institute (2001).
99. Schmidt, K. & Metzler, P. Wortschatztest WST. Weinheim, Beltz Test (1992).
100. Beck, A. T. & Steer, R. A. Beck-Depressions-Inventar (BDI): Testhandbuch. 2. Aufl., Bern, Huber (2005).
101. Bühl, A. Kreuztabellen & Mittelwertvergleiche. In: Bühl, A. SPSS 16: Einführung in die moderne Datenanalyse. 11. Aufl., München, Pearson Studium, 247-281, 303-316 (2008).
102. Gaus, W. & Muche, R. Chi-Quadrat-Test und andere Tests für qualitative Zielgrößen & t-Test. In: Gaus, W. & Muche, R. Medizinische Statistik:

- angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. Stuttgart, Schattauer, 281-295, 321-327 (2014).
103. Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C. & Fagerström, K. O. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br. J. Addict.* 86, 1119–1127 (1991).
  104. Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W. & Hommer, D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 1529-2401 (2001).
  105. Stoy, M., Schlagenhaut, F., Sterzer, P., Bempohl, F., Hägele, C., Suchotzki, K., Ströhle, A. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 26, 677–688 (2012).
  106. Smith, R. & McCarthy, S. Physics of magnetic resonance. *J. Reprod Med* 37 (1), 19–26 (1992).
  107. Schild, H. H. MRI made easy. 2. Aufl., Berlin, Schering (1997).
  108. Poustchi-Amin, M., Mirowitz, S. A., Brown, J. J., McKinstry, R. C. & Li, T. Principles and Applications of Echo-planar Imaging: A Review for the General Radiologist. *Radiographics* 21, 767–779 (2001).
  109. DeLaPaz, R. L. Echo-planar imaging. *Radiographics* 14, 1045–1058 (1994).
  110. Stippich, C., Heiland, S., Tronnier, V., Mohr, A. & Sartor, K. [Functional magnetic resonance imaging: Physiological background, technical aspects and prerequisites for clinical use]. *RöFo Fortschritte Auf Dem Geb. Röntgenstrahlen Nukl.* 174, 43–49 (2002).
  111. Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S. & Glynn, P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 14, 68–78 (1990).
  112. Boynton, G. M., Engel, S. A., Glover, G. H. & Heeger, D. J. Linear Systems Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging in Human V1. *J. Neurosci.* 16, 4207–4221 (1996).
  113. Friston, K. J., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. & Turner, R. Characterizing dynamic brain responses with fMRI: a multivariate approach. *NeuroImage* 2, 166–172 (1995).

114. Picciotto, M. R., Zoli, M., Rimondini, R., Léna, C., Marubio, L. M., Pich, E. M., Changeux, J. P. Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 391, 173–177 (1998).
115. Waltz, J. A., Schweitzer, J. B., Ross, T. J., Kurup, P. K., Salmeron, B. J., Rose, E. J., Stein, E. A. Abnormal Responses to Monetary Outcomes in Cortex, but not in the Basal Ganglia, in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35, 2427–2439 (2010).
116. Jogems-Kosterman, B. J., Zitman, F., Van Hoof, J. J. & Hulstijn, W. Psychomotor slowing and planning deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 48, 317–333 (2001).
117. Heinz, A., Knable, M. B., Coppola, R., Gorey, J. G., Jones, D. W., Lee, K.-S., & Weinberger, D. R. Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability - an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 31, 19–26 (1998).
118. Murray, G., Corlett, P., Clark, L., Pessiglione, M., Blackwell, A., Honey, G., Fletcher, P. Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol. Psychiatry* 13, 239–276 (2008).
119. Kapur, S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 13–23 (2003).
120. Peters, J., Bromberg, U., Schneider, S., Brassens, S., Menz, M., Banaschewski, T., Büchel, C. Lower ventral striatal activation during reward anticipation in adolescent smokers. *Am J Psychiatry* 168(5), 540–9 (2011).
121. Wrase, J., Schlagenhauf, F., Kienast, T., Wüstenberg, T., Birmpohl, F., Kahnt, T., Heinz, A. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *NeuroImage* 35, 787–794 (2007).
122. Martin-Soelch, C., Missimer, J., Leenders, K. L. & Schultz, W. Neural activity related to the processing of increasing monetary reward in smokers and nonsmokers. *Eur. J. Neurosci.* 18, 680–688 (2003).
123. Gardner, E. L. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv. Psychosom. Med.* 30, 22–60 (2011).
124. Smolka, M. N., Budde, H., Karow, A. C. & Schmidt, L. G. Neuroendocrinological and neuropsychological correlates of dopaminergic function in nicotine dependence. *Psychopharmacology (Berl.)* 175, 374–381 (2004).

125. Balodis, I. M. & Potenza, M. N. Anticipatory Reward Processing in Addicted Populations: A Focus on the Monetary Incentive Delay Task. *Biol. Psychiatry* 77, 434–444 (2015).
126. Mukhin, A. G., Kimes, A. S., Chefer, S. I., Matochik, J. A., Contoreggi, C. S., Horti, A. G., Stein, E. A. Greater Nicotinic Acetylcholine Receptor Density in Smokers Than in Nonsmokers: A PET Study with 2-18F-FA-85380. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 49, 1628–1635 (2008).
127. Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J. & Swanson, J. M. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol. Psychiatry* 9, 557–569 (2004).
128. Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. A. & Deakin, J. F. W. Differential Response Patterns in the Striatum and Orbitofrontal Cortex to Financial Reward in Humans: A Parametric Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J. Neurosci.* 23, 303–307 (2003).
129. Liu, X., Hairston, J., Schrier, M. & Fan, J. Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1219–1236 (2011).
130. Jollans, L., Zhipeng, C., Icke, I., Greene, C., Kelly, C., Banaschewski, T., Whelan, R. Ventral Striatum Connectivity During Reward Anticipation in Adolescent Smokers. *Dev. Neuropsychol.* 41, 6–21 (2016).
131. Tsoh, J. Y., Humfleet, G. L., Muñoz, R. F., Reus, V. I., Hartz, D. T., & Hall, S. M. Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am. J. Psychiatry* 157, 368–374 (2000).
132. Nielsen, M. O., Rostrup, E., Wulff, S., Bak, N., Broberg, B.V., Lublin, H., Improvement of brain reward abnormalities by antipsychotic monotherapy in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 1195–1204 (2012)
133. Abi-Dargham, A., van de Giessen, E., Slifstein, M., Kegeles, L. S. & Laruelle, M. Baseline and Amphetamine-Stimulated Dopamine Activity Are Related in Drug-Naïve Schizophrenic Subjects. *Biol. Psychiatry* 65, 1091–1093 (2009).
134. Howes, O. D. & Kapur, S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophr. Bull.* 35, 549–562 (2009).
135. Schmidt, K., Nolte-Zenker, B., Patzer, J., Bauer, M., Schmidt, L. G., & Heinz, A. Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in

- depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry* 34, 66–72 (2001).
136. AhnAllen, C. G., Liverant, G. I., Gregor, K. L., Kamholz, B. W., Levitt, J. J., Gulliver, S. B., Kaplan, G. B. The relationship between reward-based learning and nicotine dependence in smokers with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 196, 9–14 (2012).
  137. Leventhal, A. M., Waters, A. J., Kahler, C. W., Ray, L. A. & Sussman, S. Relations between anhedonia and smoking motivation. *Nicotine Tob. Res.* 11, 1047–1054 (2009).
  138. Hägele, C., Schlagenhaut, F., Rapp, M., Sterzer, P., Beck, A., Birmphohl, F., Heinz, A. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl.)* 232, 331–341 (2015).
  139. Nestor, L., Hester, R. & Garavan, H. Increased ventral striatal BOLD activity during non-drug reward anticipation in cannabis users. *NeuroImage* 49, 1133–1143 (2010).
  140. Bjork, J. M., Smith, A. R. & Hommer, D. W. Striatal sensitivity to reward deliveries and omissions in substance dependent patients. *NeuroImage* 42, 1609–1621 (2008).
  141. Schlagenhaut, F., Dinges, M., Beck, A., Wüstenberg, T., Friedel, E., Dembler, T., Heinz, A. Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory dependent functional activation. *Schizophr Res* 118(1-3), 189–200 (2010).

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Jasmin Fink, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich motivationaler Prozesse bei Rauchern und Nichtrauchern - im Zusammenhang mit der dysfunktionalen Belohnungsverarbeitung bei Schizophrenie - eine fMRT-Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

Unterschrift

## LEBENS LAUF

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

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



## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Heinz für die Überlassung des Themas und für die langjährige, zuverlässige, kompetente und freundliche Betreuung und Förderung bedanken.

Insbesondere bedanke ich mich von ganzem Herzen bei Dr. Claudia Hägele für ihre stetige, geduldige, engagierte und großartige Unterstützung. Ohne sie wäre die Entstehung der Arbeit so nicht möglich gewesen. Deshalb bin ich für die kompetente Anleitung und Beratung von Anfang an sehr dankbar.

Auch Dr. Anne Beck gilt mein besonderer Dank für die wertvollen und ermutigenden Anregungen zu Analyse und Interpretation der Daten. Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Bildgebung insbesondere Patricia Pelz und Lydia Romund möchte ich für die Möglichkeit zur Mitarbeit in einem sehr kollegialen und freundschaftlichen Klima danken. Außerdem danke ich allen Studienteilnehmern für die engagierte und uneigennützigte Teilnahme.

Meiner Familie und meinem Freundeskreis möchte ich herzlich für die langjährige positiv motivierende Unterstützung danken. Besonderer Dank gebührt hierbei meiner Freundin Julia für ihre kritische und doch optimistische Art, meinem Freund Christian für die tägliche emotionale Unterstützung und meinen Eltern Norbert und Doreen, die mir mit ihrer liebevollen und ideellen Zuwendung diesen Lebensweg und meine bisherige Ausbildung ermöglichten.