

Aus dem  
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz

**Habilitationsschrift**

**Neuronale Grundlagen kognitiver Defizite  
bei Patienten mit schizophrenen Psychosen  
- Untersuchungen mittels multimodaler Bildgebung  
und computationaler Modellierung**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von  
**Dr. med. Florian Schlagenhaut, M.A.**  
geboren am [REDACTED] in Düsseldorf

Eingereicht: Juli 2015

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Werner Strik, Bern
2. Gutachter: Prof. Dr. Peter Falkai, München

## Inhalt

<b>1. Einleitung</b> .....	3
<b>2. Eigene Arbeiten</b> .....	7
2.1. Gestörte Arbeitsgedächtnisleitung und verminderte fronto-parietale effektive Konnektivität bei schizophrenen Patienten.....	7
Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhauf F (2012): Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. <i>Journal of Neuroscience</i> . 32(1):12-20.	
2.2. Reduzierte ventral striatale Prädiktionsfehlersignale bei unbehandelten Schizophrenen Patienten .....	17
Schlagenhauf F*, Huys Q J*, Deserno L, Rapp MA, Beck A, Heinze HJ, Dolan R, Heinz A (2014): Striatal Dysfunction During Reversal Learning in Unmedicated Schizophrenia Patients. <i>Neuroimage</i> . 89: 171-80.	
2.3. Zusammenhang zwischen Prädiktionsfehlersignalen, aberranter Salienz und Dopaminsynthesekapazität .....	28
Boehme B, Deserno L, Gleich T, Katthagen T, Pankow A, Behr J, Buchert R, Roiser JP, Heinz A, Schlagenhauf F (2015): Aberrant salience is related to reduced reinforcement learning signals and elevated dopamine synthesis capacity in healthy adults. <i>Journal of Neuroscience</i> . 35(28):10103-11.	
2.4. Zusammenhang zwischen Dopaminsynthesekapazität und Prädiktionsfehlersignal im ventralen Striatum.....	38
Schlagenhauf F*, Rapp MA*, Huys QJM, Beck A, Wüstenberg T, Deserno L, Buchholz HG, Kalbitzer J, Buchert R, Bauer M, Kienast T, Cumming P, Plotkin M, Kumakura Y, Grace AA, Dolan RJ, Heinz A (2013): Ventral striatal prediction error signaling is associated with dopamine synthesis capacity and fluid intelligence. <i>Human Brain Mapping</i> . 34(6):1490-9.	
2.5. Zusammenhang zwischen der striatalen Dopaminsynthesekapazität und dem Ausmaß zielgerichteter Verhaltenskontrolle.....	49
Deserno L, Huys QJM, Boehme R, Buchert R, Heinze HJ, Grace AA, Dolan RJ, Heinz A, Schlagenhauf F (2015). Ventral Striatal Dopamine Reflects Behavioral and Neural Signatures of Model-Based Control during Sequential Decision Making. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 112(5):1595-600.	
<b>3. Diskussion</b> .....	56
<b>4. Zusammenfassung</b> .....	66
<b>5. Literaturangaben</b> .....	67
<b>Danksagung</b> .....	73
<b>Erklärung</b> .....	74

## Abkürzungen

BOLD	Blood-oxygen-level dependent
DCM	Dynamic Causal Modelling
FDOPA	[ <sup>18</sup> F]-Fluoro-Dihydroxyphenylalanin
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-aminobutyric acid
dIPFC	dorsolateraler Präfrontalkortex
HMM	Hidden Markov Modell
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
LTD	Long-term depression
LTP	Long-term potentiation
mPFC	medialer Präfrontalkortex
OFC	Orbitofrontalkortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RL	Reinforcement Learning
RPE	Reward prediction error
SAT	Salience Attribution Task
TD	temporal difference
VS	ventrales Striatum

## 1. Einleitung

Kraepelin beschrieb Ende des 19. Jahrhunderts die “dementia praecox” als eine eigene Form der Psychose, die zu frühzeitigen, schwerwiegenden Einschränkungen führt, und grenzte diese von der tertiären Syphilis und den zyklischen, manisch-depressiven Psychosen ab (Insel, 2010). Der Begriff der Schizophrenie wurde dann durch Bleuler zu Beginn des 20. Jahrhunderts eingeführt. Die schizophrenen Psychosen sind gekennzeichnet durch psychotische Symptome sog. Positivsymptome wie Wahn und Halluzinationen, motivationale und affektive Veränderungen wie affektive Verflachung und sozialer Rückzug sowie kognitive Störungen (Insel, 2010). Die Schizophrenie stellt nach den affektiven Störungen die viert wichtigste psychiatrische Erkrankung gemessen an behinderungsbereinigten Lebensjahren (Disability-Adjusted Life Years, sog. DALY) dar (Whiteford et al., 2015).

Die Ätiologie der Schizophrenie ist weiterhin unzureichend verstanden. Im neurodevelopmentalen Modell der Schizophrenie wird eine komplexe Interaktion genetischer Disposition mit unterschiedlichen Umweltfaktoren zu kritischen Zeitpunkten der individuellen Entwicklung angenommen. Innerhalb dieses Modells wird davon ausgegangen, dass abnorme Prozesse der neuronalen Reifung und Differenzierung in der frühen Ontogenese im Zusammenspiel mit verschiedenen Umweltfaktoren zum Ausbruch der Erkrankung im frühen Erwachsenenalter führen. Aus epidemiologischen Studien zählen zu solchen Risikofaktoren u.a. perinatale Noxen (Brown and Derkits, 2010), Kindheitstraumata (Varese et al., 2012), Migration wohl v.a. in Verbindung mit Exklusionserfahrungen (Bourque et al., 2011), städtischer Lebensraum (Heinz et al., 2013) sowie Stresserfahrung (Beards et al., 2013). Zudem ist der Konsum von psychoaktiven Substanzen wie Cannabis als Risikofaktor identifiziert worden (Semple et al., 2005).

Kognitive Störungen sind ein wichtiges Charakteristikum der schizophrenen Psychosen und wurden als solches bereits von Bleuler und Kraepelin beschrieben (Green and Harvey, 2014). Sowohl chronisch schizophrene Patienten (Heinrichs and Zakzanis, 1998) als auch Patienten mit der ersten psychotischen Episode zeigen kognitive Defizite (Mesholam-Gately et al., 2009). Bereits im Prodromalstadium sind kognitive Defizite wie solche des Arbeitsgedächtnisses nachweisbar und deren Ausmaß ist prädiktiv für den Übergang in eine Psychose (Fusar-Poli et al., 2012). Wie in prospektiven Studien gezeigt sind kognitive Defizite von entscheidender Bedeutung für das Funktionsniveau und den funktionellen Outcome im Verlauf der Erkrankung und sind ein besserer Prädiktor als die Positivsymptomatik (Green, 1996, Green, 2006). Allerdings hat die derzeit verfügbare medikamentöse Therapie mit antipsychotischer Medikation kaum einen Effekt auf diese Defizite (Keefe, 2007).

Kognitive Defizite bei Patienten mit Schizophrenie wurden mit Hilfe unterschiedlichster neurokognitiver Tests beschrieben und umfassen verschiedene Dimensionen (Heinrichs and Zakzanis, 1998, Keefe and Harvey, 2012). Dabei muss berücksichtigt werden, dass viele der verwendeten neuropsychologischen Testverfahren mehr als eine einzelne isolierte Domäne erfassen. Entsprechend einer Expertengruppe im Rahmen der sog. MATRICS Initiative (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) des *National Institute of Mental Health* in den USA wurden die folgenden sieben Domänen kognitiver Funktion als relevant für die

Schizophrenieforschung empfohlen: Arbeitsgedächtnis, Prozessierungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, verbales Lernen und Gedächtnis, visuelles Lernen und Gedächtnis, Problemlösen und soziale Kognition (Green et al., 2004). In der vorliegenden Habilitationsschrift wird der Fokus auf zwei sich ergänzende Aspekte kognitiver Funktionen gelegt: zum einen die Fähigkeit, Informationen über eine gewisse Zeit stabil aufrechtzuerhalten, wie im Konstrukt des Arbeitsgedächtnisses abgebildet, und zum anderen die Fähigkeit, Informationen flexibel anzupassen (van Schouwenburg et al., 2010). Während kognitiver Aufgaben ist eine richtige Balance zwischen einer stabilen Aufrechterhaltung und einer flexiblen Anpassung von Informationen und ihrer neuronalen Repräsentation von zentraler Bedeutung. Eine Störung dieser basalen Mechanismen kann sich in kognitiven Defiziten wie Lern- und Gedächtnisstörungen zeigen oder auch zu einer fehlerhaften Bedeutungszuschreibung auf eigentlich neutrale Umweltreize wie beim psychotischen Erleben beitragen.

Die Fähigkeit relevante Information über einen bestimmten Zeitraum verfügbar zu halten wird auf neuronaler Ebene durch ein fronto-parietales kortikales Netzwerk realisiert. Bei Patienten mit Schizophrenie ist eine Dysfunktion dieses Netzwerkes während Arbeitsgedächtnisaufgaben durch funktionell bildgebende Studien gezeigt worden (Lee and Park, 2005, Glahn et al., 2005, Heinz et al., 2003). Auf zellulärer Ebene wurde eine persistierende Aktivität von PFC Neuronen mit einer Aufrechterhaltung von Information im Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht (Goldman-Rakic, 1995). Diese persistierende Aktivität von PFC Neuronen wird durch das mesokortikale dopaminerge System beeinflusst, wobei eine Aktivität präfrontaler D1 Rezeptoren das Aufrechterhalten von Information verstärkt. Eine Hypofunktion kortikaler D1 Rezeptoren wurde mit einer Instabilität einer solchen kortikalen Repräsentation in Verbindung gebracht, was zu einem Einfluss von normalerweise ignorierten Stimuli führen könnte (Seamans and Yang, 2004). Eine kortikale dopaminerge Hypofunktion bei schizophrenen Patienten könnte demnach zu Defiziten im Arbeitsgedächtnis beitragen.

Eine flexible Anpassung von Informationen aufgrund neuer Erfahrungen ist ebenfalls zentral für eine erfolgreiche Interaktion mit der Umwelt und ein wichtiger Aspekt kognitiver Fähigkeiten. Umweltreize müssen auf ihre Bedeutsamkeit wie beispielsweise ihren Belohnungswert hin interpretiert und die entsprechenden neuronalen Repräsentationen müssen kontinuierlich angepasst werden, um eine flexible Verhaltensanpassung zu ermöglichen. Die Erfahrungen von positiver oder negativer Rückmeldung nach bestimmten Umweltreizen oder Verhaltensweisen führt dazu, dass entsprechende Erwartungen aufgebaut werden. Das Eintreffen oder Ausbleiben der Erwartung kann dann durch einen Erwartungsfehler (Prädiktionsfehler) abgeglichen und die Erwartung angepasst werden. Auf neuronaler Ebene kann dieser Vorgang als ein basaler Prozess neuronaler Plastizität aufgefasst werden. Die beteiligten neuronalen Strukturen umfassen fronto-striatale Regelkreise, bei denen das Striatum für die flexible Informationsverarbeitung und Verhaltensanpassung eine wichtige Rolle spielt. Das Striatum besteht aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen und bildet die Eingangsstruktur der Basalganglien. Es erhält Afferenzen vom Kortex, Thalamus, Hippokampus und Amygdala. Efferente Verbindungen gehen vom Striatum vorwiegend zum Globus pallidus und zur Substantia nigra pars reticulata sowie dem ventralen tegmentalen Areal im Mesenzephalon (Haber and Behrens, 2014, Haber and Knutson, 2010). Projektionen vom Thalamus zum Cortex schließen den Kreislauf der cortico-striato-thalamo-cortikalen Schleifen (Alexander et al., 1986, Haber and Behrens, 2014). Aszendierende dopaminerge Projektionen aus dem Mesenzephalon (VTA und SN) innervieren

das Striatum und modulieren glutamaterge Signale aus dem Thalamus und Kortex an GABAerge Interneurone (medium spiny neurons, MSN). Dabei ist der Effekt dieses Neuromodulators abhängig vom Rezeptortyp: D1 Rezeptoren erhöhen die dendritische Exzitabilität auf striato-nigralen Neuronen, wohingegen D2 Rezeptoren einen gegenteiligen Effekt auf striato-pallidalen Neuronen haben. Dieser antagonistische Effekt bezieht sich auch auf die synaptische Plastizität. D1 Rezeptoren vermitteln eine Langzeitpotenzierung (LTP) auf striato-nigralen Neuronen des direkten Pfades und D2 Rezeptoren tragen zu einer Langzeitdepression (LTD) auf striato-pallidalen Neuronen im indirekten Pfad bei (Shen et al., 2008).

Das phasische Aktivitätsmuster dopaminergener Neurone im Mesenzephalon kodiert ein Prädiktionsfehlersignal wie tierexperimentell in Einzelzelleitungen gezeigt werden konnte (Schultz, 1997). Dabei wurde beobachtet, dass dopaminerge Neurone initial auf das Eintreffen einer unerwarteten Belohnung aktivieren. Nachdem die Belohnung mehrmals mit einem zuvor dargebotenen Hinweisreiz im Sinne einer Konditionierung gepaart wurde, tritt die Aktivierung nicht mehr beim Eintreffen der Belohnung, sondern beim Eintreffen des konditionierten Hinweisreizes auf. Es konnte gezeigt werden, dass dieses phasische dopaminerge Aktivitätsmuster einem TD Prädiktionsfehlersignal folgt, also den Unterschied zwischen der erwarteten und der tatsächlich eingetroffenen Belohnung zu einem bestimmten Zeitpunkt abbildet (Schultz, 1997, Waelti et al., 2001). Die Mehrheit der dopaminergen Neurone (75-80%) im Mittelhirn zeigt ein Aktivierungsmuster, das mit einem RPE kompatibel ist (Schultz, 2013). Allerdings scheint es auch Subpopulationen zu geben (<15%), welche auf Bestrafung reagieren und somit ein Salienzsignal abbilden (Schultz, 2013). Mit Hilfe optogenetischer Methodik konnte gezeigt werden, dass eine experimentell herbeigeführte phasische Aktivierung der dopaminergen Neuronen zu einer Verhaltensverstärkung führt (Steinberg et al., 2013). Dies bestätigt die dopaminerge Basis früher elektrischer Selbststimulationsexperimente dopaminerg innervierter Hirnareale (Schultz, 2013).

Störungen im dopaminergen System sind ein zentraler Mechanismus in der Entstehung psychotischer Symptome (Goldman-Rakic and Selemon, 1997, Heinz, 2002, Heinz and Schlagenhauf, 2010, Carlsson, 1977). Eine zentrale Rolle von Dopamin in der Entstehung der Psychose wurde aufgrund der psychotomimetischen Wirkung dopaminagonistischer Substanzen wie Amphetamin sowie der antipsychotischen Wirksamkeit D2-antagonistischer Pharmaka wie Chlorpromazin postuliert. In vivo Messungen des dopaminergen Systems schizophrener Patienten mittels nuklearmedizinischer Verfahren haben, meta-analytisch gesichert, eine Hyperaktivität der striatalen dopaminergen Neurotransmission gezeigt (Howes et al., 2012). Die Theorie der aberranten Salienzattribuierung als wichtiger Mechanismus der Entstehung psychotischer Symptome wurde mit einer Überfunktion des subkortikalen dopaminergen Systems bei schizophrenen Patienten in Verbindung gebracht (Heinz, 2002, Kapur, 2003). Eine dysregulierte, chaotische Dopaminausschüttung könnte demnach zu einer Zuschreibung von Bedeutsamkeit auf eigentlich neutrale Umweltreize führen im Sinne der aberranten Salienzhypothese der Schizophrenie.

Die Wichtigkeit des dopaminergen Systems wird zudem durch genomweite Assoziationsstudien gestützt, welche Gene mit Relevanz für die dopaminerge Neurotransmission identifiziert haben, beispielsweise solche für Dopamin D2-Rezeptoren (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014). Neben einer Dysfunktion des dopaminergen Systems bei schizophrenen Psychosen

gibt es auch Hinweise auf Veränderungen verschiedener anderer Transmittersysteme wie beispielsweise dem glutamatergen oder dem GABAergen System (Gonzalez-Burgos and Lewis, 2012).

In der vorliegenden Habilitationsschrift liegt der Fokus auf dem dopaminergen System und auf kognitiven Funktionen, die mit der dopaminergen Neurotransmission in Verbindung stehen. Da die dopaminerge Neurotransmission beim Menschen nicht direkt beobachtbar ist, wurde die Positronen-Emissions-Tomographie mit dem Liganden  $[18F]FDOPA$  verwendet, um ein Maß für die präsynaptische Aktivität des dopaminergen Systems für jeden Probanden zu ermitteln. Durch die Verabreichung von schwach radioaktiv markierten Substraten, welche als Vorstufen in der Dopaminsynthesekaskade dienen, kann auf die Aktivität bestimmter an der Dopaminsynthese beteiligter Enzyme geschlossen werden. Bei der PET emittiert das verwendete Radiopharmakon bei Zerfall ein Positron, woraufhin durch Zusammentreffen dieses Positrons mit einem Elektron zwei Photonen in einem Winkel von 180 Grad ausgesandt werden. Diese Gammastrahlung wird durch ringförmig angeordnete Detektoren vom PET registriert und genutzt, um auf die Verteilung des Radiopharmakons im Körper zu schließen und entsprechende Schnittbilder zu erstellen. Die Dopaminsynthesekapazität  $K_i$  reflektiert die Kapazität des Hirngewebes,  $[18F]$ Fluorodopamin aus  $[18F]FDOPA$  aus dem Plasma zu synthetisieren und dieses Produkt in Vesikeln der Präsynapse dopaminerge Axone zu speichern. Daher ist  $K_i$  ein Surrogatmaß für die Aktivität des Enzyms DOPA-Decarboxylase und wird als ein Index der Dopaminsynthesekapazität angesehen (Kumakura and Cumming, 2009).

In der hier vorgelegten Arbeit wurden ausgewählte kognitive Funktionen bei Patienten mit einer Schizophrenie auf behavioraler und neuronaler Ebene mittels funktioneller bildgebender Verfahren untersucht, um die neuronalen Grundlagen kognitiver Störungen bei Patienten mit Schizophrenie zu untersuchen. Dabei wurden computationale Modelle zur Charakterisierung sowohl des Verhaltens als auch der zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen eingesetzt. In der ersten Studie wurde die Aktivierung im dIPFC sowie dessen Konnektivität bei schizophrenen Patienten während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht. In der zweiten Studie wurde die neuronale Verarbeitung von Fehlersignalen bei schizophrenen Patienten untersucht, welche für eine flexible und zielgerichtete Verhaltensanpassung wichtig sind. In den Studien drei, vier und fünf wurde der Zusammenhang solcher Fehlersignale mit interindividuellen Unterschieden der aberranten Salienzattribution, der kognitiven Flexibilität sowie der dopaminergen Neurotransmission gemessen mit  $FDOPA$  PET bei gesunden Kontrollen untersucht.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Gestörte Arbeitsgedächtnisleitung und verminderte fronto-parietale effektive Konnektivität bei schizophrenen Patienten

Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhauf F (2012): Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *Journal of Neuroscience*. 32(1):12-20.

Patienten mit Schizophrenie weisen kognitive Störungen wie eine Verminderung der Arbeitsgedächtnisleistung auf, was insbesondere für die Prognose von großer Bedeutung ist. In Bildgebungsstudien wurden veränderte Aktivierungen in dem fronto-parietalen Netzwerk, welches Arbeitsgedächtnisaufgaben vermittelt, bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden beschrieben. Allerdings zeigten sich widersprüchliche Befunde mit Hypo-, Hyperaktivität oder keinen Aktivierungsunterschieden (Glahn et al., 2005). Diese widersprüchlichen Befunde könnten durch Unterschiede in der Arbeitsgedächtniskapazität zwischen Patienten und Kontrollen bedingt sein. Als übergreifender Mechanismus wurde eine Veränderung in der Konnektivität der beteiligten Netzwerke, eine sog. Dyskonnektivität, bei schizophrenen Patienten postuliert.

Eine Stichprobe schizophrener Patienten sowie eine Kontrollgruppe wurden mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie während einer 2-zurück Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht. Beide Gruppen wurden entsprechend ihrer Arbeitsgedächtnisleistung in Subgruppen aufgeteilt. Lokale Aktivierungen wurden auf Gruppenunterschiede sowie auf eine Interaktion zwischen Gruppe und Arbeitsgedächtnisleistung untersucht. Die effektive Konnektivität innerhalb des fronto-parietalen Netzwerkes wurde mit Hilfe von *Dynamic Causal Modelling* (DCM) Analysen untersucht und zwischen den Gruppen verglichen. Hierbei wurden verschiedene Drei-Regionen-Modelle mit visuellem Kortex, parietalem Kortex und dlPFC untersucht, welches über bidirektionale intrinsische Verbindungen verknüpft war. Die Modelle unterschieden sich dahingehend, welche Verbindungen über modulatorische Einflüsse der Arbeitsgedächtnisaufgabe verfügten und wurden durch Bayesiansche Modellvergleiche verglichen.

Schizophrene Patienten zeigten eine geringere Leistung während der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Die neuronale Aktivierung war zwischen allen Patienten nicht verschieden zu den gesunden Kontrollen, allerdings zeigte sich eine Gruppe x Arbeitsgedächtnisleistung Interaktion im rechten dlPFC. Diese Interaktion kam dadurch zustande, dass Gesunde mit einer besseren Arbeitsgedächtnisleistung weniger Aktivierung zeigten, wobei Patienten mit einer besseren Arbeitsgedächtnisleistung mehr Aktivierung im dlPFC aufwiesen. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese einer ineffizienten neuronalen Aktivierung in der Gruppe der schizophrenen Patienten. Die DCM Konnektivitätsanalyse ergab eine signifikant verminderte arbeitsgedächtnisabhängige Modulation der Verbindung vom rechten dlPFC zum rechten parietalen Kortex in der Patientengruppe verglichen mit den Gesunden, unabhängig von der Arbeitsgedächtnisleistung. Der Befund einer verminderten fronto-parietalen Konnektivität unterstützt die Vorstellung einer Dyskonnektivität als wesentlichem pathophysiologischen Mechanismus.



Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F (2012):

**Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia.**

*Journal of Neuroscience.* 32(1):12-20.

<https://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3405-11.2012>

## 2.2. Reduzierte ventral striatale Prädiktionsfehlersignale bei unbehandelten schizophrenen Patienten

Schlagenhauf F\*, Huys Q J\*, Deserno L, Rapp MA, Beck A, Heinze HJ, Dolan R, Heinz A (2014): Striatal Dysfunction During Reversal Learning in Unmedicated Schizophrenia Patients. *NeuroImage*. 89: 171-80.

Schizophrene Patienten zeigen auf behavioraler Ebene Defizite in der flexiblen Verhaltensanpassung bei einfachen Belohnungslernaufgaben. Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie wurden schizophrene Patienten ohne antipsychotische Medikation mit einer gesunden Stichprobe während einer probabilistischen Reversal-Learning Aufgabe im fMRT verglichen.

Bei dieser Aufgabe wählten die Probanden zwischen zwei abstrakten Stimuli, wobei ein Stimulus mit einer hohen und einer mit einer niedrigen Belohnungswahrscheinlichkeit verbunden war. Die Belohnungswahrscheinlichkeit kehrte sich im Verlauf der Aufgabe unangekündigt und für den Probanden nicht vorhersagbar um. Die Analysen des Verhaltens und der fMRT Daten erfolgte mit Hilfe computationaler Lernmodelle in Kombination mit formalen Modellvergleichen.

Auf behavioraler Ebene zeigten die Kontrollen nach einem Wechsel der Belohnungskontingenz innerhalb von wenigen Trials eine Verhaltensanpassung, die bei den schizophrenen Patienten reduziert war. Auf neuronaler Ebene zeigte die Gruppe der schizophrenen Patienten eine reduzierte Kodierung des Prädiktionsfehlersignals im ventralen Striatum verglichen mit den Kontrollprobanden. Eine detaillierte Verhaltensanalyse erfolgte mit Hilfe computationaler Lernmodelle in Kombination mit formalen Modellvergleichen. Sowohl Patienten mit erhaltener Verhaltensanpassung als auch gesunde Kontrollen zeigten eine kognitive Strategie entsprechend eines Hidden-Markov Modells. Dies deutete darauf hin, dass die Mehrheit der Probanden ein internes Modell des Paradigmas benutzte, das ein abruptes Umdrehen der Belohnungswahrscheinlichkeiten abbildet. Allerdings zeigte sich, dass eine Subgruppe von Patienten nicht gut durch dieses Modell erklärt wurde. Diese Subgruppe zeichnete sich durch verminderte Verhaltensanpassung und höhere Positivsymptomatik aus. Auf neuronaler Ebene hatten sowohl Patienten mit erhaltener als auch mit fehlender Verhaltensanpassung eine reduzierte striatale Aktivierung in Reaktion auf informatives Feedback im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Die Patienten mit fehlender Verhaltensanpassung zeigten zudem eine verminderte präfrontale Aktivierung, welche nicht bei der Patientengruppe mit der erhaltenen Verhaltensanpassung gefunden wurde.

Diese Studie erbrachte erstmals den Befund einer reduzierten neuronalen Kodierung striataler Prädiktionsfehler bei schizophrenen Patienten ohne die mögliche Konfundierung durch antipsychotische Medikation oder Strategie beim Bearbeiten der Aufgabe. Eine Störung dieses basalen Mechanismus könnte wesentlich zu kognitiven Defiziten sowie zu einer veränderten Salienzattribution bei Patienten mit einer Schizophrenie beitragen.

Schlagenhauf F\*, Huys Q J\*, Deserno L, Rapp MA, Beck A, Heinze HJ, Dolan R, Heinz A (2014):

**Striatal Dysfunction During Reversal Learning in Unmedicated Schizophrenia Patients.**

*Neuroimage*. 89: 171-80.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.034>

### 2.3. Zusammenhang zwischen Prädiktionsfehlersignalen, aberranter Salienz und Dopaminsynthesekapazität

Boehme B, Deserno L, Gleich T, Katthagen T, Pankow A, Behr J, Buchert R, Roiser JP, Heinz A, Schlagenhauf F (2015): Aberrant salience is related to reduced reinforcement learning signals and elevated dopamine synthesis capacity in healthy adults. *Journal of Neuroscience*. 35(28):10103-11.

Die Zuschreibung von Bedeutsamkeit auf eigentlich neutrale Umweltreize wird als aberrante Salienz bezeichnet. Aberranter Salienzattribution wird bei der Entstehung von psychotischen Symptomen eine wichtige Rolle zugeschrieben und wurde mit einer Dysfunktion des dopaminergen Systems in Verbindung gebracht (Heinz, 2002, Kapur, 2003). In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen aberranter Salienz, Prädiktionsfehlersignalen und der Dopaminsynthesekapazität in einer multimodalen Bildgebungsstudie an Gesunden untersucht.

Der *Salience Attribution Task* (SAT, Roiser et al., 2009) wurde zur Messung des individuellen Ausmaßes aberranter Salienz genutzt. Das Prädiktionsfehlersignal wurde während einer modifizierten Reversal-Learning Aufgabe mittels model-basierter fMRT Analysen ermittelt. In einer Subgruppe wurde ebenfalls FDOPA PET zur Bestimmung der Dopaminsynthesekapazität durchgeführt.

Ein Prädiktionsfehlersignal wurde in einem frontostriatalen Netzwerk in der gesamten Gruppe repräsentiert. Im ventralen Striatum sowie im linken OFC wurde ein niedrigeres Prädiktionsfehlersignal bei Probanden mit hoher aberranter Salienz beobachtet. Die Dopaminsynthesekapazität im ventralen Striatum war negativ mit der aberranten Salienz korreliert.

Diese Studie ergab erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen interindividuellen Unterschieden in der Attribuierung von aberranter Salienz mit behavioralen und neuronalen Korrelaten des Belohnungslernens und der dopaminergen Neurotransmission bei gesunden Probanden. Dies legt ähnliche Zusammenhänge auch bei Patienten mit einer Psychose nahe.

Boehme B, Deserno L, Gleich T, Katthagen T, Pankow A, Behr J, Buchert R, Roiser JP, Heinz A, Schlagenhauf F (2015):

**Aberrant salience is related to reduced reinforcement learning signals and elevated dopamine synthesis capacity in healthy adults.**

*Journal of Neuroscience*. 35(28):10103-11.

<https://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0805-15.2015>

## 2.4. Zusammenhang zwischen Dopaminsynthesekapazität und Prädiktionsfehlersignal im ventralen Striatum

Schlagenhauf F\*, Rapp MA\*, Huys QJM, Beck A, Wüstenberg T, Deserno L, Buchholz HG, Kalbitzer J, Buchert R, Bauer M, Kienast T, Cumming P, Plotkin M, Kumakura Y, Grace AA, Dolan RJ, Heinz A (2013): Ventral striatal prediction error signaling is associated with dopamine synthesis capacity and fluid intelligence. *Human Brain Mapping*. 34(6):1490-9.

In einer multimodalen Bildgebungsstudie wurde der Zusammenhang zwischen dem neuronalen Prädiktionsfehlersignal (RPE) und der dopaminergen Neurotransmission getestet. Dazu wurde eine Stichprobe gesunder Probanden mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie und FDOPA PET untersucht. Im fMRT absolvierten die Probanden eine probabilistische Reversal-Learning Aufgabe, wie sie auch in der zweiten Studie verwendet wurde. Dabei wählten die Probanden zwischen zwei Optionen, von denen eine mit einer höheren Gewinnwahrscheinlichkeit verbunden war und die Belohnungskontingenzen sich im Verlauf der Aufgabe unangekündigt änderten. Das Verhalten der Probanden wurde durch ein computationales Lernmodell beschrieben. Bei diesem Rescorla-Wagner Modell wird der Belohnungswert für die ausgewählte Option nach erhaltener Rückmeldung durch einen Prädiktionsfehler anpasst. Diese im Lernmodell berechneten Prädiktionsfehler wurden zur Auswertung der fMRT Daten verwendet. Eine Teilstichprobe wurde zudem mit FDOPA PET zur Bestimmung der Dopaminsynthesekapazität untersucht. Als Maß für die individuelle kognitive Leistungsfähigkeit wurde ein fluides Intelligenzmaß mit Hilfe einer umfangreichen neuropsychologische Testbatterie gebildet.

Eine Kodierung des Prädiktionsfehlers wurde im bilateralen ventralen Striatum beobachtet. Dieses striatale BOLD RPE Signal korrelierte positiv mit der fluiden Intelligenz. Dieser Zusammenhang blieb signifikant, wenn in den Analysen für Alter und Unterschiede im individuellen Modellfit kontrolliert wurde legt eine Rolle des ventralen Striatums bei interindividuellen Unterschieden in der kognitiven Flexibilität nahe. Personen mit hoher kognitiver Flexibilität könnten multiple Lern- und Kontrollsysteme stärker neuronal repräsentieren.

Der Zusammenhang zwischen dem lokalen BOLD RPE Signal und der lokalen Dopaminsynthesekapazität wurde voxelweise mit Hilfe der *Biological Parametric Mapping Toolbox* getestet. Hierbei zeigte sich im rechten Striatum eine inverse Korrelation zwischen dem BOLD RPE Signal und der präsynaptische Dopaminsynthesekapazität.

Der hier bei Gesunden gefundene inverse Zusammenhang zwischen BOLD RPE und der Dopaminsynthesekapazität im ventralen Striatum legt einen ähnlichen Zusammenhang bei schizophrenen Patienten nahe, bei denen sowohl ein verminderter BOLD RPE als auch eine erhöhte Dopaminsynthesekapazität beschrieben wurde.

Schlagenhauf F\*, Rapp MA\*, Huys QJM, Beck A, Wüstenberg T, Deserno L, Buchholz HG, Kalbitzer J, Buchert R, Bauer M, Kienast T, Cumming P, Plotkin M, Kumakura Y, Grace AA, Dolan RJ, Heinz A (2013):

**Ventral striatal prediction error signaling is associated with dopamine synthesis capacity and fluid intelligence.**

*Human Brain Mapping.* 34(6):1490-9.

<https://dx.doi.org/10.1002/hbm.22000>

## 2.5. Zusammenhang zwischen der striatalen Dopaminsynthesekapazität und dem Ausmaß zielgerichteter Verhaltenskontrolle

Deserno L, Huys QJM, Boehme R, Buchert R, Heinze HJ, Grace AA, Dolan RJ, Heinz A, Schlagenhauf F (2015). Ventral Striatal Dopamine Reflects Behavioral and Neural Signatures of Model-Based Control during Sequential Decision Making. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112(5):1595-600.

Entsprechend einer langen Theorietradition werden zwei unterschiedliche Lern- und Kontrollsysteme unterschieden (Dolan and Dayan, 2013). Das zielgerichtete System wählt eine Handlung entsprechend ihrer Konsequenz flexibel aus. Im Gegensatz dazu zeichnet sich eine habituelle Handlung durch eine rigide Wiederholung von zuvor Belohntem aus. Beide Systeme sind für die Verhaltenssteuerung wichtig, wobei interindividuelle Unterschiede in der Balance zwischen ihnen bestehen. Mit Hilfe einer sequentiellen Entscheidungsaufgabe können diese beiden Mechanismen unterschieden werden (Daw et al., 2011). Hier wurde der Zusammenhang zwischen striataler Dopaminsynthesekapazität gemessen mit FDOPA-PET und dem Ausmaß zielgerichteter vs. habitueller Verhaltenskontrolle und ihrer jeweiligen neuronalen Signaturen im Striatum und Präfrontalkortex bei Gesunden untersucht.

Die Datenauswertung erfolgte wie auch in den vorherigen Studien mittels computationaler Lernmodelle. Durch modellbasierte fMRT Analysen wurde die neuronale Repräsentation zielgerichteter, sog. modellbasierter und habitueller, sog. modellfreier Prädiktionsfehler analysiert und auf einen Zusammenhang mit der striatalen Dopaminsynthesekapazität untersucht.

Interindividuelle Unterschiede in der striatalen präsynaptischen Dopaminsynthesekapazität waren mit der Balance zwischen habitueller und zielgerichteter Verhaltenskontrolle assoziiert. Probanden mit höherem  $K_i$  im ventralen Striatum zeigten mehr modellbasierte Verhaltenskontrolle. Auf neuronaler Ebene war die ventral striatale Dopaminsynthesekapazität negativ mit dem modellfreien Prädiktionsfehler im ventralen Striatum und positiv mit dem modellbasierten Prädiktionsfehler im lateralen Präfrontalkortex korreliert.

Diese Studie legt nahe, dass eine stärkere modellbasierte Verhaltenskontrolle von Individuen mit höherer Dopaminsynthesekapazität durch eine verstärkte neuronale Repräsentation modellbasierter Signale im PFC mitbedingt sein könnte. Dieser Zusammenhang zwischen Dopaminsynthesekapazität und zielgerichteter Verhaltenskontrolle ist Bedeutsam für Erkrankungen mit einer Veränderung des dopaminergen Systems wie beispielsweise Suchterkrankungen oder schizophrenen Psychosen.



Deserno L, Huys QJM, Boehme R, Buchert R, Heinze HJ, Grace AA, Dolan RJ, Heinz A, Schlagenhaut F (2015).

**Ventral Striatal Dopamine Reflects Behavioral and Neural Signatures of Model-Based Control during Sequential Decision Making.**

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 112(5):1595-600.

<https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1417219112>

### 3. Diskussion

In der vorliegenden Habilitationsschrift wurden die neuronalen Grundlagen kognitiver Funktionen bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen mit Hilfe multimodaler, funktioneller Bildgebungsmethoden untersucht. Schizophrene Patienten zeigten Defizite in der Arbeitsgedächtnisleistung sowie in der flexiblen Verhaltensanpassung. Bei schizophrenen Patienten wurden eine Störung fronto-parietaler Netzwerke während der Aufrechterhaltung von Informationen im Arbeitsgedächtnis sowie eine reduzierte Kodierung von Fehlersignalen in fronto-striatalen Regelkreisen während der flexiblen Verhaltensanpassung gefunden. Bei gesunden Probanden waren interindividuelle Unterschiede in der dopaminergen Neurotransmission mit der neuronalen Repräsentation von Prädiktionsfehlersignalen sowie dem Ausmaß aberranter Salienz und flexibler und zielgerichteter Verhaltenskontrolle verbunden. Im Folgenden werden diese Befunde zusammenfassend diskutiert.

#### 3.1. Störung des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit Schizophrenie

##### Arbeitsgedächtnisstörung auf behavioraler Ebene

Das Arbeitsgedächtnis wird als eine Form des Kurzzeitgedächtnisses konzeptualisiert, welches über die bloße Aufrechterhaltung von Information hinausgeht und auch eine Bearbeitung von im Arbeitsgedächtnis gespeicherter Information umfasst. Eine solche kurzzeitige, aktive Aufrechterhaltung und Manipulation von Information ist fundamental für zielgerichtetes Verhalten (Baddeley, 1992, Cowan, 2008). Damit ist diese Funktion von hoher Alltagsrelevanz, da das kurzzeitige Aufrechterhalten von Inhalten im Arbeitsgedächtnis, um diese zu bearbeiten, für eine Vielzahl von alltäglichen Verrichtungen notwendig ist. Das Arbeitsgedächtnis kann mit Hilfe unterschiedlicher Paradigmen (Sternberg, 2-zurück) und in unterschiedlichen Modalitäten untersucht werden. In der in der ersten Studie verwendeten numerischen, 2-zurück Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigten schizophrene Patienten eine verminderte Leistung (Deserno et al., 2012). Dies entspricht dem vielfach replizierten Befund einer Arbeitsgedächtnisstörung bei schizophrenen Patienten unabhängig von Modalität, verwendetem Stimulusmaterial oder Verzögerungszeiten (Lee and Park, 2005). Störungen im Arbeitsgedächtnis wurden sowohl bei chronisch schizophrenen Patienten (Heinrichs and Zakzanis, 1998) als auch bereits bei Patienten mit einer erstmaligen psychotischen Episode (Mesholam-Gately et al., 2009) beschrieben. Zudem wurde gezeigt, dass das Ausmaß der Arbeitsgedächtnisstörung prädiktiv für den Übergang in eine Psychose ist (Fusar-Poli et al., 2012). Dies legt nahe, dass eine Störung basaler kognitiver Funktionen wie die des Arbeitsgedächtnisses ein wichtiger ätiopathologischer Mechanismus bei der Entstehung einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis ist. Die Wichtigkeit kognitiver Störungen wird weiterhin unterstrichen durch deren Relevanz für die Prognose v.a. im Hinblick auf das soziale Funktionsniveau (Green, 1996). Auf neuronaler Ebene wurde eine Dysfunktion v.a. des dorsolateralen Präfrontalkortex als zugrundeliegender Mechanismus der Arbeitsgedächtnisstörung angesehen (Goldman-Rakic and Selemon, 1997).

### Veränderte Aktivierung im dorsolateralen Präfrontalkortex

Aus Läsionsstudien sowie aus funktionellen Bildgebungsstudien ist bekannt, dass der dlPFC für die Funktion des Arbeitsgedächtnisses fundamental ist (Goldman-Rakic and Selemon, 1997, Glahn et al., 2005). Weitere am Arbeitsgedächtnis beteiligte Hirnareale sind u.a. der parietale Kortex sowie der Hippokampus (Castner et al., 2004, Goldman-Rakic and Selemon, 1997).

In der ersten Studie aktivierten während der Arbeitsgedächtnisaufgabe sowohl die Gesunden als auch die schizophrenen Patienten ein dorso-parietales Netzwerk ohne signifikanten Gruppenunterschied (Deserno et al., 2012). Die bisherigen Befunde zu Aktivierungsunterschieden in fronto-parietalen Arealen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden sind sehr heterogen (Glahn et al., 2005). Es wurden sowohl eine verminderte, eine erhöhte als auch nicht signifikant unterschiedliche Aktivierung beschrieben. Als Erklärung wurde ein nicht linearer Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnisanforderung und Aktivierung postuliert, so dass eine Auslastung bis zu einem bestimmten Punkt zu einer steigenden Aktivierung und nach Überschreiten der individuellen Kapazität zu einer verminderten Aktivierung führt. Dieser Zusammenhang kann durch eine invertierte U-Kurve beschrieben werden. Um die unterschiedlichen Befunde bei schizophrenen Patienten zu verstehen, wird angenommen, dass eine solche umgekehrte U-Kurve bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden nach links verschoben ist (Tan et al., 2007, Potkin et al., 2009, Heinz et al., 2003, Callicott et al., 1999). Je nach Arbeitsgedächtniskapazität der untersuchten Stichprobe können daher entweder eine Unter- oder Überaktivierung oder kein Aktivierungsunterschied beobachtet werden. Es wurde daher die Hypothese einer verminderten Effizienz der neuronalen Aktivierung im dlPFC bei schizophrenen Patienten postuliert (Callicott et al., 1999). Die Patienten benötigen demnach mehr Aktivierung, um eine der gesunden Stichprobe vergleichbare Arbeitsgedächtnisleistung zu erzielen. Unsere Ergebnisse, wonach die dlPFC Aktivierung mit höherer Arbeitsgedächtnisleistung in Patienten ansteigt und in Gesunden abfällt sowie der quadratische Zusammenhang zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und der Aktivierung im dlPFC, bestätigen diese Hypothese. Eine vermehrte Aktivierung des fronto-parietalen Netzwerkes in schizophrenen Patienten während kognitiver Aufgaben könnte zum einen ein Hinweis auf ein vermindertes Signal-zu-Rausch Verhältnis sein oder als kompensatorische Rekrutierung größerer Netzwerke interpretiert werden (Winterer and Weinberger, 2004). Eine solche verminderte funktionelle Effizienz des dlPFC bei Patienten mit Schizophrenie könnte ein zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismus für die beobachteten kognitiven Defizite sein.

Die gefundene Gruppe x Arbeitsgedächtnisbedingung Interaktion im ventromedialen Kortex (BA11) beruhte auf einer verminderten Deaktivierung in der Patientengruppe während der Kontrollbedingung (0-zurück). Ähnliche Befunde einer fehlerhaften Deaktivierung bei schizophrenen Patienten wurden auch im Rahmen anderer kognitiver Aufgaben sowie in Untersuchungen des Ruhenetzwerkes gefunden (Pomarol-Clotet et al., 2010).

### Fronto-parietale Dyskonnektivität

Neben einer veränderten lokalen Aktivierung wurde die Konnektivität zwischen den an kognitiven Leistungen beteiligten Hirnregionen für die Entstehung kognitiver Defizite als wichtig angesehen (Stephan et al., 2009). Daher wurde in der ersten Studie die effektive Konnektivität mittels *Dynamic*

*Causal Modelling* (DCM) untersucht (Stephan et al., 2010, Friston et al., 2003). Hierbei handelt es sich um ein mathematisches Modellverfahren, das basierend auf bestimmten Annahmen vom gemessenen BOLD Signal auf die zugrundeliegende neuronale Aktivierung und die Interaktion zwischen definierten Hirnregionen schließt. DCM-Modelle sind generative Modelle der Hirnfunktion, welche neurobiologisch interpretierbare Parameter erzeugen wie z.B. die effektive Stärke der synaptischen Verbindung zwischen neuronalen Verbänden und ihre kontextabhängige Veränderung. Dabei wird ein auf der Bayesschen Statistik beruhender Ansatz verwendet, der das empirische Wissen über die Verteilung möglicher Parameterwerte berücksichtigt. Somit werden *a-posteriori*-Wahrscheinlichkeitsverteilungen für die Parameter berechnet und Vergleiche zwischen alternativen DCM-Modellen ermöglicht.

In der vorgelegten Arbeit (Deserno et al., 2012) wurde ein einfaches Drei-Regionen-Modell mit dem visuellen Kortex als Eingangsregion sowie dem dlPFC und dem parietalen Kortex mit jeweils bidirektionalen Verbindungen untersucht. Mit Hilfe von Bayesianischen Modellvergleichen wurde bestimmt, welche Verbindungen in Abhängigkeit von der Arbeitsgedächtnisaufgabe (2-zurück) verändert werden. Ein solcher sog. Modulationseffekt zeigt eine aufgabenabhängige veränderte Konnektivität zweier Hirnregionen an und ist daher bei kognitiven Aufgaben am meisten von Interesse. In unserer Studie zeigte sich, dass die arbeitsgedächtnisabhängige effektive Konnektivität vom dlPFC zum parietalen Kortex sowie vom visuellen zum parietalen Kortex bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu den Gesunden vermindert war.

Die Modellfamilie mit einer Modulation der Verbindung vom dlPFC zum parietalen Kortex erklärte die beobachteten Daten am besten. Dies stimmt mit Befunden überein, wonach der dlPFC bei der Erneuerung von Regeln aktiviert wird, während der parietale Kortex bei einfacher Repräsentation neuer Stimuli aktiviert (Montejo and Courtney, 2008). Die hier verwendete Arbeitsgedächtnisaufgabe erforderte ein blockweises Anpassen der Regel, d.h. entweder die 2-zurück oder die 0-zurück Aufgabe auszuführen. Durch das hier verwendete Blockdesign konnte ein differentieller Einfluss von Stimulus- und Regelupdate auf die Konnektivität nicht untersucht werden. Allerdings kann die Modulation der Verbindung zwischen dlPFC und parietalem Kortex im Rahmen eines Regelupdate interpretiert werden. Diese Interpretation stimmt mit Theorien überein, die eine hierarchische Beziehung verschiedener kortikaler Areale annehmen und dem dlPFC eine Rolle in der Kontrolle anderer Regionen zusprechen (D'Esposito, 2007, Badre and D'Esposito, 2009). Dieser Modulationseffekt war bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant vermindert. Dies könnte auf eine verminderte synaptische Plastizität, insbesondere glutamaterger NMDA vermittelter Aktivierung, hinweisen (Stephan et al., 2006). Unsere Befunde können als eine Konsequenz einer NMDA Hypofunktion interpretiert werden. Dieser verminderte Einfluss des dlPFC als eine zentrale Kontrollregion bei kognitiven Aufgaben könnte somit zur ineffizienten neuronalen Aktivierung und zur beobachteten Verschiebung der invertierten U-Kurve bei schizophrenen Patienten beitragen. Eine Dyskonnektivität des dlPFC könnte somit ein spezifischer Mechanismus sein, der zu kognitiven Defiziten bei schizophrenen Patienten beiträgt.

Mit Hilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung wurden Veränderungen in der strukturellen Konnektivität beschrieben, die unseren Befund einer Dyskonnektivität bei schizophrenen Patienten unterstützen. So wurde eine Verminderung des superioren longitudinalen Faszikulus, der den frontalen und den

parietalen Kortex verbindet, beschrieben (Sun et al., 2015) und die Stärke der thalamo-kortikalen Konnektivität zeigte einen Zusammenhang mit der Arbeitsgedächtnisleistung (Marenco et al., 2012).

Veränderungen der Konnektivität während Arbeitsgedächtnisaufgaben bei schizophrenen Patienten wurde bereits mehrfach mittels anderer Analysemethoden untersucht. Dabei wurde u.a. eine reduzierte Konnektivität zwischen Präfrontalkortex und Hippokampus beschrieben (Meyer-Lindenberg et al., 2005). Unser Befund einer reduzierten effektiven Konnektivität vom dIPFC zum parietalen Kortex wurde in einer Stichprobe mit erkrankten schizophrenen Patienten repliziert (Schmidt et al., 2013). Dies ist wichtig im Hinblick auf beschriebene Medikationseffekte typischer und atypischer Antipsychotika auf das BOLD Signal während Arbeitsgedächtnisaufgaben bei Patienten mit Schizophrenie (Schlagenhauf et al., 2010, Schlagenhaut et al., 2008b).

### **3.2. Reduzierte Kodierung von Fehlersignalen, verminderte kognitive Flexibilität und erhöhte aberrante Salienz**

#### Beeinträchtigung im Reversal Learning auf behavioraler Ebene

In der zweiten Studie wurden schizophrene Patienten ohne aktuelle antipsychotische Medikation während einer Reversal-Learning Aufgabe im fMRT untersucht. Dabei zeigte sich ein behaviorales Defizit im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Schlagenhauf et al., 2014). Das flexible Anpassen des Verhaltens an sich verändernde Umgebungsbedingungen wie hier eine Änderung der Belohnungskontingenz, kann als ein Maß für kognitive Flexibilität angesehen werden. Auf behavioraler Ebene wurde eine solche Verminderung der flexiblen Verhaltensanpassung bei schizophrenen Patienten mehrfach repliziert (Culbreth et al., 2015, Waltz and Gold, 2007, Hutton et al., 1998, Murray et al., 2008a, Waltz et al., 2013). Schizophrene Patienten erreichten bei Reversal-Learning Aufgaben weniger häufig das Lernkriterium nach einem Kontingenzwechsel und erzielten daher insgesamt weniger erfolgreich bearbeitete Reversalblöcke (Culbreth et al., 2015, Murray et al., 2008a). Ein Defizit im Reversal-Learning ist bereits bei Ersterkrankten nachweisbar (Murray et al., 2008a, Hutton et al., 1998) und ist stabil über den Verlauf der Erkrankung (Leeson et al., 2009).

Um dieses beobachtete behaviorale Defizit genauer zu charakterisieren, wurden in der zweiten Studie (Schlagenhauf et al., 2014) computationale Reinforcement Learning Modelle angewendet. Allgemein gefasst beschreibt Reinforcement Learning, wie ein Akteur (sog. Agent) durch Interaktion mit seiner Umwelt lernt, ein bestimmtes Ziel zu erreichen (Sutton, 1998). Hierfür muss der Akteur seine Umwelt wahrnehmen und die Möglichkeit haben den Zustand der Umwelt durch seine Aktion zu beeinflussen. Das Lernen des optimalen Verhaltens geschieht nicht durch explizite Instruktion, sondern basierend auf einem aus der Umwelt stammenden Belohnungssignal. Dabei kann die Belohnung erst mit Verzögerung auftreten und es kann Unsicherheit über den Zustand der Umwelt beim Akteur bestehen. Ein RL Algorithmus ist durch eine bestimmte Strategie, durch Funktionen zur Bestimmung von Belohnung und Bildung der Erwartungswerte sowie ggf. durch ein explizites Modell der Umwelt charakterisiert. Die Strategie (eng. *policy*) beschreibt, welche Aktion der Akteur in einem bestimmten Zustand der Welt ausführen wird. Die Belohnung (definiert durch eine sog. *reward*

*function*) zeigt den aktuellen Wert eines bestimmten Zustandes der Welt an. Der Erwartungswert bildet die insgesamt in einem bestimmten Zustand der Welt für den Akteur zu erwartende Belohnung ab und wird durch eine sog. *value function* berechnet. Diese Erwartungswerte werden vom Akteur gelernt und dazu genutzt zu entscheiden, welche der verfügbaren Aktionen aktuell optimal ist. Ein weiterer Bestandteil mancher RL Algorithmen ist ein explizites Modell der Umwelt, welches die Veränderung der Umwelt von einem Zustand in den nächsten beschreibt. Solche sog. modellbasierten RL Algorithmen erlauben planvolle Vorhersagen in dem Sinne, dass Aktionen ausgewählt werden basierend auf einer Vorhersage zukünftiger Zustände der Umwelt, bevor diese erlebt wurden. Damit gehen diese RL Algorithmen über einfaches Versuch und Irrtum Lernen hinaus und beschreiben komplexere, zielgerichtete (eng. *goal-directed*) Lernstrategien.

Die in der Studie an unbehandelt schizophrenen Patienten (Schlagenhauf et al., 2014) verwendeten RL Modelle umfassten verschiedene einfache Rescorla-Wagner Modelle sowie komplexere Hidden Markov Modelle (HMM), welche mittels Bayesschen statistischen Methoden verglichen wurden. Dies ermöglichte es, die durch die Probanden verwendete Strategie mathematisch quantifizierbar abzubilden sowie durch Schätzung der freien Modellparameter spezifische Verhaltensunterschiede beschreiben zu können.

Das HMM beruht darauf, dass ein Proband sein Verhalten entsprechend seiner Überzeugung über den aktuellen Zustand der Aufgabe auswählt. In dem hier verwendeten Task kann der Zustand bspw. sein, dass der linke Stimulus der häufiger belohnt ist (Zustand 1) oder dass der rechte Stimulus häufiger belohnt wird (Zustand 2). Durch die probabilistische Aufgabenstruktur mit nicht informativen Rückmeldungen ist der aktuelle Zustand, also welche Bedingung gerade im Experiment vorliegt, allerdings nicht direkt beobachtbar und wird daher als latent bezeichnet. Die Überzeugung, welcher Zustand gerade vorliegt, muss aus den zurückliegenden Entscheidungen und den daraus resultierten Belohnungen erschlossen werden.

Über alle Probanden war das HMM das Modell, welches die Daten am besten erklärte. Allerdings war dies nicht für alle Probanden der Fall. Das HMM enthielt drei freie Parameter: zwei bildeten die Sensitivität gegenüber Belohnung bzw. Bestrafung ab und der dritte Parameter gab an, wie wahrscheinlich ein Wechsel des Zustandes der Aufgabe von einem Durchgang zum nächsten vom Probanden angenommen wurde (sog. Zustandsübergangswahrscheinlichkeit). In Bezug auf die freien Modellparameter des HMM zeigten die schizophrenen Patienten eine signifikante Veränderung dieses dritten Parameters, der die Zustandsübergangswahrscheinlichkeit beschreibt. Dies deutet darauf hin, dass die Patienten mehr Reversals annahmen als die Gesunden, was sich auf Verhaltensebene in den Rohdaten als vermehrtes Hin- und Herwechseln zwischen den beiden Optionen zeigte. Die Patienten überschätzten demnach die Häufigkeit des Wechselns der Belohnungskontingenz und damit der Volatilität der Aufgabenstruktur.

Basierend auf dem Modellfit des HMM konnten zwei Subgruppen innerhalb der untersuchten schizophrenen Patienten unterschieden werden: Eine Gruppe wendete wie die Gesunden eine komplexere durch das HMM beschriebene Strategie an. Die andere Subgruppe wurde durch dieses Modell nicht erklärt und war relativ betrachtet am besten durch ein einfaches Rescorla-Wagner Modell erklärt. Diese letztere Subgruppe zeigte wenig Verhaltensanpassung nach einem Reversal in den Rohdaten. Klinisch war diese Gruppe durch höhere Positivsymptomatik charakterisiert, auch

wenn für Unterschiede in Aufmerksamkeit und anderen neuropsychologischen Testleistungen statistisch kontrolliert wurde. Die erste Subgruppe mit der erhaltenen Verhaltensanpassung zeigte die gleiche Strategie während der Lernaufgaben wie die Gesunden, war allerdings behavioral schlechter als die gesunden Kontrollen und zeigten einen höheren Wert für den Parameter der Zustandsübergangswahrscheinlichkeit. Nach einem Kontingenzwechsel passte diese Subgruppe das Verhalten genauso schnell an wie die Gesunden (zu sehen in den Lernkurven der Rohdaten), behielt dieses richtige Verhalten jedoch nicht bei und wurde z.B. durch probabilistische Fehler zum Wechsel der Antwort gebracht. Dies stimmt mit Befunden überein, die Schwierigkeiten schizophrener Patienten im Umgang mit probabilistischen Informationen beschrieben haben (Horan et al., 2008, Gomar et al., 2011, Weickert et al., 2010). Das vermehrte Wechseln der Antwort von schizophrenen Patienten wurde auch in anderen Studie zum Reversal-Learning beschrieben (Waltz et al., 2013). Dieser Befund stimmt nicht mit Befunden einer vermehrten Perseveration bei schizophrenen Patienten überein (Crider, 1997). Unsere Ergebnisse sprechen eher dafür, dass der Verhaltensunterschied durch ein nicht Aufrechterhalten der richtigen Verhaltensoption bedingt durch eine Überschätzung der Reversals zustande kam, auch in der Gruppe von Patienten mit gleicher Strategie wie die Gesunden. Unterschiede in den verwendeten Paradigmen insbesondere im Hinblick auf die probabilistische Struktur und Häufigkeit der Kontingenzwechsel innerhalb der jeweiligen Aufgabe sowie Unterschiede im Hinblick auf die Patientencharakteristik könnten Gründe für diese Inkonsistenz sein.

#### Reduzierte neuronale Kodierung von Prädiktionsfehlern bei Patienten mit Schizophrenie

Wie oben dargestellt, wird innerhalb des RL Ansatzes der Erwartungswert von einem Akteur dazu genutzt, um eine bestimmte Aktion zwischen verschiedenen Alternativen auszuwählen. Lernen besteht aus einem kontinuierlichen Abgleichen dieser Erwartungswerte mit den tatsächlich eingetroffenen Ereignissen und erfolgt durch ein Fehlersignal. Ein solches Fehlersignal bildet die Abweichung der Höhe des erhaltenen Belohnungswertes von der Höhe des Erwartungswertes in jedem Durchgang ab. Der Prädiktionsfehler, also die Differenz zwischen erhaltener und erwarteter Belohnung, wird dazu genutzt, den Erwartungswert des nächsten Durchganges anzupassen, um die neue Erfahrung zu integrieren, wobei der Einfluss des Prädiktionsfehlers auf den neu gebildeten Erwartungswert durch die Lernrate skaliert wird (Sutton, 1998).

In der zweiten Studie zeigten die schizophrenen Patienten eine verminderte neuronale Kodierung des Prädiktionsfehlers im Vergleich zu Gesunden im bilateralen ventralen Striatum (Schlagenhauf et al., 2014). Eine verminderte Kodierung eines Prädiktionsfehlers bei schizophrenen Patienten wurde auch in anderen Studien während klassischen und operanten Lernaufgaben beschrieben (Romaniuk et al., 2010, Corlett et al., 2007, Murray et al., 2008b, Gradin et al., 2011). Dabei unterscheiden sich diese Studien allerdings im Hinblick auf die verwendete Modulierung des Prädiktionsfehlers z.B. in der Bestimmung der freien Parameter des Lernmodells. Aus methodischer Sicht erscheint es wichtig, ein RL Modell zur Auswertung der Bildgebungsdaten heranzuziehen, welches das beobachtete Verhalten der Probanden tatsächlich abbildet. Dies kann durch die Berechnung der Anpassungsgüte des Modells bestimmt werden, welche quantifiziert, wie gut das Modell die beobachteten Daten erklärt. Dies sollte zumindest überzufällig geschehen.

Durch seine Verbindungen mit motorischen sowie limbischen Regionen stellt das Striatum eine wesentliche Struktur beim Lernen von motivational relevanten Stimuli dar. Eine veränderte Aktivierung des ventralen Striatums bei schizophrenen Patienten ist im Rahmen anderer Belohnungsparadigmen auch ohne Modellierung eines Prädiktionsfehlers beschrieben worden (für Übersicht siehe: Winton-Brown et al., 2014, Deserno et al., 2013). So zeigten schizophrene Patienten ohne antipsychotische Medikation eine verminderte Aktivierung des ventralen Striatums bei der Antizipation von monetärer Belohnung (Schlagenhauf et al., 2009, Juckel et al., 2006b) sowie während klassischer Konditionierung (Waltz et al., 2009, Romaniuk et al., 2010, Jensen et al., 2008) und instrumenteller Lernaufgaben (Murray et al., 2008b).

Ein Medikationseffekt durch antidopaminerg wirksame Pharmaka ist in der hier untersuchten Stichprobe auszuschließen. Dies erscheint wichtig, da der Einfluss dopaminergischer Medikation auf die striatale BOLD Antwort sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Schizophrenie gezeigt wurde (Pessiglione et al., 2006, Schlagenauf et al., 2008a, Juckel et al., 2006a). Der hier erstmals erhobene Befund einer gestörten neuronalen Kodierung eines Belohnungsfehlersignales bei Patienten mit einer Schizophrenie ohne die mögliche Konfundierung durch Medikationseffekte ist im Hinblick auf die Wichtigkeit dieses Signal für die Verhaltensanpassung in einer sich verändernden Umwelt von großer Bedeutung. Prädiktionsfehlersignale sind für verschiedene funktionelle System wie Wahrnehmung, Kognition und Motivation relevant und werden ubiquitär in subkortikalen und kortikalen Strukturen kodiert (den Ouden et al., 2012, Friston, 2005). Einer Veränderung von Prädiktionsfehlersignalen, welche sich auf verschiedenen Hierarchieebenen der Informationsverarbeitung zeigen kann, wurden im Rahmen der sog. *predictive coding* Theorie eine zentrale Rolle bei der Entstehung von psychotischen Symptomen zugesprochen (Fletcher and Frith, 2009, Adams et al., 2013).

#### Kodierung von Prädiktionsfehlersignalen und aberrante Salienz

In der dritten Studie wurde der Zusammenhang zwischen der neuronalen Kodierung von Prädiktionsfehlern und dem Ausmaß aberranter Salienz bei Gesunden untersucht. Salienz bezeichnet die Eigenschaft eines Reizes, Aufmerksamkeit und Erregung („arousal“) auf sich zu ziehen und begünstigt dessen neuronale Verarbeitung sowie eine behaviorale Reaktion auf einen solchen salienten Reiz. Ein salientes Ereignis kann sowohl appetitiv als auch aversiv sein und ein Saliensignal ist daher im Unterschied zu einem Prädiktionsfehler ungerichtet. Es werden verschiedene Eigenschaften von Salienz unterschieden (Schultz, 2013): die physikalischen Eigenschaften, die Neuheit oder Unerwartetheit eines Reizes sowie die motivationale Salienz. Letztere wird als „*incentive salience*“ bezeichnet und beschreibt die motivationale Komponente in der Reaktion auf einen Reiz (Robinson and Berridge, 1993, Berridge, 2012). Dies ist eng verbunden mit der einflussreichen Unterscheidung zwischen einer „wanting“ und „liking“ Komponente in der Belohnungsverarbeitung (Berridge et al., 2009). Ein mit *incentive salience* aufgeladener Reiz führt zu einer emotionalen Reaktion, die auf das Erlangen des Reizes ausgerichtet ist („wanting“) und von der hedonischen Reaktion des „likings“ abgegrenzt wird. Die *incentive salience* Komponente kann dazu führen, dass die behaviorale Reaktion auf einen Reiz anders ausfällt als durch den erlernten Belohnungswert zu erwarten wäre (Berridge, 2012). Im Rahmen des psychotische Erlebens kommt es



zu einer fehlerhaften Salienzattribution auf eigentlich neutrale und unbedeutende Reize, was in Anlehnung an die Theorie der *incentive salience* als *aberrant salience* bezeichnet wurde und mit einer Dysregulation des dopaminergen Systems in Zusammenhang gebracht wurde (Heinz, 2002, Kapur, 2003).

Der *Saliency Attribution Task* (SAT, Roiser et al., 2009) wurde in der dritten Studie (Boehme et al., 2015) zur Messung des individuellen Ausmaßes aberranter Salienz genutzt. Bei dieser Reaktionszeitaufgabe müssen die Probanden bei einem Zielreiz möglichst schnell eine Taste drücken, um einen probabilistischen Geldgewinn zu erhalten. Die Verfügbarkeit des Geldgewinns wird durch zuvor präsentierte Hinweisreize angekündigt. Diese Hinweisreize unterschieden sich hinsichtlich zweier Stimulusdimensionen (Form und Farbe), wobei nur eine Dimension die Verfügbarkeit von Geldgewinn anzeigt und somit relevant ist. Beispielsweise führen blaue Symbole meistens zu Geldgewinn und rote Symbole meistens nicht, wohingegen die Dimension Form (Haushaltsgegenstand oder Tier) irrelevant, da nicht prädiktiv für die Möglichkeit des Geldgewinns, ist. Eine schnellere Reaktion nach den blauen im Vergleich zu den roten Symbolen ist daher adaptiv. Aberrante Salienz wird in diesem Test operationalisiert als eine Differenzierung innerhalb der irrelevanten Stimulusdimension. Wir konnten zeigen, dass dieses Maß für implizite aberrante Salienz bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden erhöht ist (Pankow et al., 2015). Der in der dritten Studie beobachtete negative Zusammenhang zwischen aberranter Salienz und relevantem Prädiktionsfehlersignal bei Gesunden (Boehme et al., 2015) könnte auf einen allgemeinen Mechanismus hindeuten, der auch für die aberrante Salienzattribution bei Patienten mit Schizophrenie relevant ist. Aufgrund des korrelativen Befundes ist allerdings weder eine kausale Beziehung noch die Richtung der Beziehung ableitbar. Es ist vorstellbar, dass eine dysregulierte dopaminerge Neurotransmission alle Stimuli mit Salienz attribuiert, so dass die Kodierung aufgabenrelevanter Signale reduziert ist und auf behavioraler Ebene aberrante Salienz vermehrt auftritt (Lodge and Grace, 2007, Goto and Grace, 2008, Mizrahi et al., 2012, Abi-Dargham et al., 2000).

Befunde bisheriger Studien mit anderen Paradigmen ohne eine direkte Operationalisierung des Konstruktes aberrante Salienz wie im SAT wurden ebenfalls im Rahmen der aberranten Salienztheorie interpretiert. Dabei wurde beispielsweise die striatale Aktivierung während der Antizipation von motivational relevanten Ereignissen mit der Attribution von Salienz in Verbindung gebracht (Winton-Brown et al., 2014). So zeigte sich auf neuronaler Ebene bei schizophrenen Patienten während der Antizipationsphase eine verringerte striatale BOLD Antwort bei Antizipation von möglichem Geldgewinn (Juckel et al., 2006b).

### **3.3. Zusammenhang mit der dopaminergen Neurotransmission**

Da die dopaminerge Neurotransmission beim Menschen nicht direkt beobachtbar ist, wurde in den Studien drei, vier und fünf die Positronen-Emissions-Tomographie mit dem Liganden [18F]FDOPA verwendet, um ein Maß für die präsynaptische Aktivität des dopaminergen Systems für jeden Probanden zu ermitteln (Kumakura and Cumming, 2009).

Ein Zusammenhang zwischen dem RPE aus dem RL-Lernmodell und dem BOLD Signal im Striatum kann als Maß dafür gesehen werden, wie stark ein solches Fehlersignal in diesem Areal neuronal kodiert wird. Die neuronale Kodierung eines einfachen Belohnungsfehlers (aus einem Rescorla-Wagner Modell stammend) war negativ assoziiert mit der Dopaminsynthesekapazität im Striatum in zwei unabhängigen Stichproben von Gesunden mit unterschiedlichen Paradigmen, wie in den Studien vier und fünf gezeigt (Schlagenhauf et al., 2013, Deserno et al., 2015). Da, wie oben ausgeführt, dopaminerge Neurone einen RPE in ihrem Aktivitätsmuster kodieren, erscheint der gefundene inverse Zusammenhang zunächst kontraintuitiv. Zur Interpretation dieses inversen Zusammenhanges muss zunächst berücksichtigt werden, dass die mittels FDOPA PET gemessene Dopaminsynthesekapazität sich fundamental von elektrophysiologischen Maßen aus Einzelzelleitungen dopaminerger Neurone unterscheidet. Die Dopaminsynthesekapazität  $K_i$  reflektiert die Kapazität des Hirngewebes  $[18F]$ Fluorodopamin aus FDOPA aus dem Plasma zu synthetisieren und dieses Produkt in Vesikeln der Präsynapse dopaminerger Axone zu speichern. Daher ist  $K_i$  ein Surrogatmaß für die Aktivität des Enzyms DOPA-Decarboxylase und wird als sein Index für die Dopaminsynthesekapazität angesehen (Kumakura and Cumming, 2009). Als solches ist es ein über die Zeit stabiles Maß der präsynaptischen dopaminergen Funktion (Egerton et al., 2010). Veränderungen im BOLD Signal sind mit einer Änderung der postsynaptischen Potentiale und nicht mit der präsynaptischen Aktivität verbunden (Logothetis and Pfeuffer, 2004). Aufgrund kombinierter tierexperimenteller Studien mittels direkter Dopaminmessung (Mikrodialyse oder zyklischer Voltametrie) und Messung der BOLD Antwort wurde eine Zunahme der BOLD Antwort im NAcc mit der postsynaptischen Aktivität von Dopaminerezeptoren (v.a. D1) in Verbindung gebracht (Knutson and Gibbs, 2007). Der gefundene inverse Zusammenhang eines in diesem Sinne zumindest teilweise dopaminerg interpretierbaren BOLD Prädiktionsfehlersignales mit der Dopaminsynthesekapazität könnte auf eine Regulation zwischen postsynaptischer und präsynaptischer dopaminergen Aktivität hinweisen. Hierzu passt, dass eine negative Korrelation zwischen präsynaptischer Dopaminsynthesekapazität und D2 Rezeptorverfügbarkeit beschrieben wurde (Ito et al., 2011), was als Hinweis auf einen kompensatorischen Zusammenhang – möglicherweise vermittelt durch D2 Autorezeptoren – interpretiert wurde. Dies legt nahe, dass präsynaptische D2 Autorezeptoren eine Balance zwischen prä- und postsynaptischen Aspekten der dopaminergen Neurotransmission vermitteln, was durch einen inversen Zusammenhang zwischen Dopaminsynthesekapazität und Dopaminfreisetzung imponiert. In der dritten Studie wurde in einer gesunden Stichprobe keine signifikante Korrelation zwischen Dopaminsynthesekapazität und Prädiktionsfehlerkodierung während einer modifizierten Reversal-Learning Aufgabe beobachtet (Boehme et al., 2015). Dies könnte an Unterschieden in der verwendeten Aufgabe sowie der Modellierung liegen. In dieser Studie zeigte sich allerdings ein positiver Zusammenhang zwischen Dopaminsynthesekapazität und aberranter Salienz, gemessen im SAT, welcher allerdings nur in einem eng umschriebenen Bereich des ventralen Striatums beobachtet wurde.

Unser Befund aus der fünften Studie, dass modellbasierte Verhaltenskontrolle höher ist bei Probanden mit einer höheren präsynaptischen Dopaminsynthesekapazität im rechten ventralen Striatum (Deserno et al., 2015), eröffnet eine weitere Interpretationsmöglichkeit. Entsprechend einer langen Theorietradition werden in den kognitiven Neurowissenschaften zwei Formen des Lernens und der Verhaltenskontrolle unterschieden (Dolan and Dayan, 2013). Das habituelle System zeichnet

sich durch eine rigide Wiederholung von Reaktionen, die zuvor belohnt wurden aus und benötigt wenig kognitive Ressourcen. Das zielgerichtete System erlaubt eine flexible Verhaltensanpassung durch Planen aufgrund einer Repräsentation der Umwelt wie z.B. der Konsequenzen verschiedener möglicher Handlungen. Dieses zielgerichtete System benötigt viele kognitive Ressourcen. Beide Systeme können gleichzeitig koexistieren und neuronal repräsentiert sein. Tatsächlich zeigt sich in den gleichen neuronalen Strukturen eine Repräsentation von habituellen (sog. modellfreien) und zielgerichteten (sog. modellbasierten) Lernsignalen (Daw et al., 2011). Da beide Lernsysteme parallel tätig sind, ist eine Abwägung und Auswahl zwischen möglicherweise widersprüchlichen Handlungspräferenzen erforderlich.

Ein wichtiges Prinzip bei der Abstimmung zwischen den verschiedenen Entscheidungssystemen könnte auf der jeweiligen Unsicherheit der Vorhersagen aus den unterschiedlichen Kontrollsystemen beruhen, so dass das Entscheidungssystem mit der geringsten Unsicherheit zum Einsatz kommt (sog. *uncertainty based competition*) (Daw et al., 2005). Entsprechend dieser Theorie wäre es möglich, dass eine höhere Dopaminaktivität diesen Effekt hervorruft: entweder durch einen direkten verstärkenden Einfluss auf das modellbasierte, einen direkten hemmenden Einfluss auf das modellbasierte System oder durch einen Einfluss auf die Entscheidungsinstanz (eng. *Arbitrator*) zwischen beiden. Der von uns beobachtete positive Zusammenhang zwischen dopaminergem Aktivität und modellbasierter Verhaltenskontrolle wurde auch in einer behavioralen Studie gezeigt. Gesunde zeigten nach Verabreichung von L-DOPA im Vergleich zu Placebo mehr modellbasierte Verhaltenskontrolle während derselben sequentiellen Entscheidungsaufgabe (Wunderlich et al., 2012).

Entsprechend der Theorie der *uncertainty based competition* wäre es möglich, dass Probanden mit hoher VS Dopaminsynthesekapazität modellbasierte Erwartungswerte mit höherer Sicherheit schätzen konnten, was durch die von uns beobachtete stärkere Kodierung modellbasierter Lernsignale im lateralen PFC bei Probanden mit hoher Dopaminsynthesekapazität nahegelegt wird. Letzteres könnte daraufhin deuten, dass modellbasierte Signale mit höherer Präzision im PFC repräsentiert wurden und dadurch das modellbasierte System größeren Einfluss auf die Verhaltenskontrolle ausüben konnte. Dies stimmt mit Theorien überein, welche die Rolle von Dopamin im PFC in der Stabilisierung von Information und dem Erhöhen eines Signal-zu-Rausch Verhältnisses sehen (Seamans and Yang, 2004). Eine Wirkung der striatalen Dopaminsynthesekapazität auf das modellfreie System wird durch den inversen Zusammenhang mit dem modellfreien RPE im VS nahegelegt. Hierzu könnte eine erhöhte Unsicherheit im modellfreien System beitragen. Beispielsweise könnte eine höhere Lernrate innerhalb des modellfreien Systems zu einer schnelleren Anpassung der modellfreien Erwartungswerte führt, so dass eine Mittelung über weniger Durchgänge erfolgt, was die Unsicherheit der Erwartungen des modellfreien Systems erhöht (Niv et al., 2005, Glimcher, 2011). Als weitere Möglichkeit kommt ein Einfluss auf eine neuronale Entscheidungsinstanz in Betracht, welche die Verlässlichkeit der beiden Systeme entsprechend der Sicherheit ihrer Schätzer repräsentiert und mit Aktivität in kortikalen Arealen wie dem frontopolaren Kortex und dem inferioren lateralen PFC in Verbindung gebracht wurde (Lee et al., 2014).

## 4. Zusammenfassung

Für an einer Schizophrenie erkrankte Patienten ist eine Veränderung basaler kognitiver Funktionen von besonderer Bedeutung. Kognitive Defizite haben eine große Alltagsrelevanz und in longitudinalen Studien wurde gezeigt, dass das kognitive Funktionsniveau ein wichtiger Prädiktor für den Krankheitsverlauf ist. In der vorliegenden Habilitationsschrift wurden die neuronalen Grundlagen gestörter kognitiver Funktionen bei Patienten mit einer Schizophrenie durch die Anwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie, neurochemischer Bildgebung sowie in Verbindung mit computationalen Methoden untersucht.

Schizophrene Patienten zeigten eine reduzierte Arbeitsgedächtnisleistung im Vergleich mit Gesunden. In der Patientengruppe war die Aktivierung im dorsolateralen Präfrontalkortex in Abhängigkeit von der Arbeitsgedächtnisleistung verändert. Dies bestätigt Theorien einer verminderten Effizienz der Informationsverarbeitung im Präfrontalkortex bei schizophrenen Patienten. Die Modulation der arbeitsgedächtnisabhängigen effektiven Konnektivität zwischen dem dorsolateralen Präfrontalkortex zum parietalen Kortex war in Patienten im Vergleich zu Gesunden vermindert. Die Dyskonnektivität des dlPFC bestand bei den Patienten unabhängig von der individuellen Arbeitsgedächtnisleistung und könnte einen zugrundeliegenden Mechanismus ineffizienter regionaler Aktivierung sein. Während einer probabilistischen Reversal Learning Aufgabe zeigten schizophrene Patienten eine verringerte Verhaltensanpassung. Durch Anwendung detaillierter computationaler Modelle konnte die von den einzelnen Probanden verwendete Lernstrategie detailliert charakterisiert werden. Eine Subgruppe von Patienten zeigte eine einfachere, weniger komplexe Strategie. Die Aktivierung des ventralen Striatums war in der Gruppe der schizophrenen Patienten bei der Verarbeitung relevanter Fehlersignale vermindert. Bei Gesunden war die Kodierung von Prädiktionsfehlersignalen mit dem Ausmaß der präsynaptischen Dopaminsynthesekapazität im ventralen Striatum, gemessen mit FDOPA PET, negativ assoziiert. Zudem zeigte sich, dass die verwendete Lernstrategie im Sinne eines eher einfacheren, habituellen Systems oder eines komplexeren, zielgerichteten Systems mit interindividuellen Unterschieden in der striatalen Dopaminsynthesekapazität zusammen hing. Die bei schizophrenen Patienten beschriebene striatale dopaminerge Hyperaktivität könnte daher zur reduzierten Kodierung von Prädiktionsfehlersignalen bei schizophrenen Patienten beitragen und einen wesentlichen Mechanismus kognitiver Defizite darstellen. Zudem zeigten Probanden mit hoher aberranter Salienz eine verminderte Kodierung von Prädiktionsfehlern.

Diese Ergebnisse zeigen, dass funktionell bildgebende Verfahren in Kombination mit computationalen Methoden geeignet sind, die neuronalen Grundlagen veränderter Kognition bei an einer Schizophrenie erkrankten Patienten abzubilden. Dies ermöglicht ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen psychiatrischer Erkrankungen und könnte zu einer mechanistisch informierten und klinisch relevanten Klassifikation psychiatrischer Erkrankungen beitragen (Brodersen et al., 2013).

## 5. Literaturangaben

- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM & Laruelle M (2000) Increased baseline occupancy of d2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **97**(14):8104-8109.
- Adams RA, Stephan KE, Brown HR, Frith CD & Friston KJ (2013) The computational anatomy of psychosis. *Frontiers in psychiatry* **4**47.
- Alexander GE, DeLong MR & Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience* **9**357-381.
- Baddeley A (1992) Working memory. *Science* **255**(5044):556-559.
- Badre D & D'Esposito M (2009) Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? *Nature reviews. Neuroscience* **10**(9):659-669.
- Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S, Dewey ME, Fisher HL & Morgan C (2013) Life events and psychosis: A review and meta-analysis. *Schizophr Bull* **39**(4):740-747.
- Berridge KC (2012) From prediction error to incentive salience: Mesolimbic computation of reward motivation. *The European journal of neuroscience* **35**(7):1124-1143.
- Berridge KC, Robinson TE & Aldridge JW (2009) Dissecting components of reward: 'Liking', 'wanting', and learning. *Current opinion in pharmacology* **9**(1):65-73.
- Boehme R, Deserno L, Gleich T, Katthagen T, Pankow A, Behr J, Buchert R, Roiser JP, Heinz A & Schlagenhauf F (2015) Aberrant salience is related to reduced reinforcement learning signals and elevated dopamine synthesis capacity in healthy adults. *J. Neurosci.* **35**(28):10103-11.
- Bourque F, van der Ven E & Malla A (2011) A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychological medicine* **41**(5):897-910.
- Brodersen KH, Deserno L, Schlagenhauf F, Lin Z, Penny WD, Buhmann JM & Stephan KE (2013) Dissecting psychiatric spectrum disorders by generative embedding. *NeuroImage. Clinical* **4**98-111.
- Brown AS & Derkits EJ (2010) Prenatal infection and schizophrenia: A review of epidemiologic and translational studies. *The American journal of psychiatry* **167**(3):261-280.
- Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, Goldberg TE & Weinberger DR (1999) Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional mri. *Cerebral cortex* **9**(1):20-26.
- Carlsson A (1977) Does dopamine play a role in schizophrenia? *Psychological medicine* **7**(4):583-597.
- Castner SA, Goldman-Rakic PS & Williams GV (2004) Animal models of working memory: Insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacology* **174**(1):111-125.
- Corlett PR, Murray GK, Honey GD, Aitken MR, Shanks DR, Robbins TW, Bullmore ET, Dickinson A & Fletcher PC (2007) Disrupted prediction-error signal in psychosis: Evidence for an associative account of delusions. *Brain : a journal of neurology* **130**(Pt 9):2387-2400.
- Cowan N (2008) What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Progress in brain research* **169**323-338.
- Crider A (1997) Perseveration in schizophrenia. *Schizophr Bull* **23**(1):63-74.
- Culbreth AJ, Gold JM, Cools R & Barch DM (2015) Impaired activation in cognitive control regions predicts reversal learning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 10.1093/schbul/sbv075.
- D'Esposito M (2007) From cognitive to neural models of working memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **362**(1481):761-772.
- Daw ND, Gershman SJ, Seymour B, Dayan P & Dolan RJ (2011) Model-based influences on humans' choices and striatal prediction errors. *Neuron* **69**(6):1204-1215.
- Daw ND, Niv Y & Dayan P (2005) Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nature neuroscience* **8**(12):1704-1711.
- den Ouden HE, Kok P & de Lange FP (2012) How prediction errors shape perception, attention, and motivation. *Frontiers in psychology* **3**548.

- Deserno L, Boehme R, Heinz A & Schlagenhauf F (2013) Reinforcement learning and dopamine in schizophrenia: Dimensions of symptoms or specific features of a disease group? *Frontiers in psychiatry* **4**:172.
- Deserno L, Huys QJ, Boehme R, Buchert R, Heinze HJ, Grace AA, Dolan RJ, Heinz A & Schlagenhauf F (2015) Ventral striatal dopamine reflects behavioral and neural signatures of model-based control during sequential decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **112**(5):1595-1600.
- Deserno L, Sterzer P, Wustenberg T, Heinz A & Schlagenhauf F (2012) Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **32**(1):12-20.
- Dolan RJ & Dayan P (2013) Goals and habits in the brain. *Neuron* **80**(2):312-325.
- Egerton A, Demjaha A, McGuire P, Mehta MA & Howes OD (2010) The test-retest reliability of 18f-dopa pet in assessing striatal and extrastriatal presynaptic dopaminergic function. *Neuroimage* **50**(2):524-531.
- Fletcher PC & Frith CD (2009) Perceiving is believing: A bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature reviews. Neuroscience* **10**(1):48-58.
- Friston K (2005) A theory of cortical responses. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **360**(1456):815-836.
- Friston KJ, Harrison L & Penny W (2003) Dynamic causal modelling. *Neuroimage* **19**(4):1273-1302.
- Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, Howes O, Stieglitz RD, Vita A, McGuire P & Borgwardt S (2012) Cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta-analysis. *Archives of general psychiatry* **69**(6):562-571.
- Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE & Velligan DI (2005) Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human brain mapping* **25**(1):60-69.
- Glimcher PW (2011) Understanding dopamine and reinforcement learning: The dopamine reward prediction error hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **108** Suppl 3:15647-15654.
- Goldman-Rakic PS (1995) Cellular basis of working memory. *Neuron* **14**(3):477-485.
- Goldman-Rakic PS & Selemon LD (1997) Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* **23**(3):437-458.
- Gomar JJ, Pomarol-Clotet E, Sarro S, Salvador R, Myers CE & McKenna PJ (2011) Procedural learning in schizophrenia: Reconciling the discrepant findings. *Biol Psychiatry* **69**(1):49-54.
- Gonzalez-Burgos G & Lewis DA (2012) Nmda receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophr Bull* **38**(5):950-957.
- Goto Y & Grace AA (2008) Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends in neurosciences* **31**(11):552-558.
- Gradin VB, Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Stickle C, Milders M, Reid I, Hall J & Steele JD (2011) Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain : a journal of neurology* **134**(Pt 6):1751-1764.
- Green MF (1996) What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American journal of psychiatry* **153**(3):321-330.
- Green MF (2006) Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry* **67**(10):e12.
- Green MF & Harvey PD (2014) Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn* **1**(1):e1-e9.
- Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, Fenton WS, Frese F, Goldberg TE, Heaton RK, Keefe RS, Kern RS, Kraemer H, Stover E, Weinberger DR, Zalcman S & Marder SR (2004) Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The nimh-matrices conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* **56**(5):301-307.
- Haber SN & Behrens TE (2014) The neural network underlying incentive-based learning: Implications for interpreting circuit disruptions in psychiatric disorders. *Neuron* **83**(5):1019-1039.

- Haber SN & Knutson B (2010) The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **35**(1):4-26.
- Heinrichs RW & Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* **12**(3):426-445.
- Heinz A (2002) Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia--psychopathological and behavioral correlates. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* **17**(1):9-16.
- Heinz A, Deserno L & Reininghaus U (2013) Urbanicity, social adversity and psychosis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association* **12**(3):187-197.
- Heinz A, Romero B, Gallinat J, Juckel G & Weinberger DR (2003) Molecular brain imaging and the neurobiology and genetics of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* **36 Suppl 3S152-157**.
- Heinz A & Schlagenhauf F (2010) Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: Saliency attribution revisited. *Schizophr Bull* **36**(3):472-485.
- Horan WP, Green MF, Knowlton BJ, Wynn JK, Mintz J & Nuechterlein KH (2008) Impaired implicit learning in schizophrenia. *Neuropsychology* **22**(5):606-617.
- Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A & Kapur S (2012) The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of general psychiatry* **69**(8):776-786.
- Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR & Joyce EM (1998) Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological medicine* **28**(2):463-473.
- Insel TR (2010) Rethinking schizophrenia. *Nature* **468**(7321):187-193.
- Ito H, Kodaka F, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Shimada H & Suhara T (2011) Relation between presynaptic and postsynaptic dopaminergic functions measured by positron emission tomography: Implication of dopaminergic tone. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **31**(21):7886-7890.
- Jensen J, Willeit M, Zipursky RB, Savina I, Smith AJ, Menon M, Crawley AP & Kapur S (2008) The formation of abnormal associations in schizophrenia: Neural and behavioral evidence. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **33**(3):473-479.
- Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Filonov D, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Kienast T, Gallinat J, Wrase J & Heinz A (2006a) Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology* **187**(2):222-228.
- Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J & Heinz A (2006b) Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* **29**(2):409-416.
- Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American journal of psychiatry* **160**(1):13-23.
- Keefe RS (2007) Cognitive deficits in patients with schizophrenia: Effects and treatment. *The Journal of clinical psychiatry* **68 Suppl 148-13**.
- Keefe RS & Harvey PD (2012) Cognitive impairment in schizophrenia. *Handbook of experimental pharmacology* 10.1007/978-3-642-25758-2\_2(213):11-37.
- Knutson B & Gibbs SE (2007) Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology* **191**(3):813-822.
- Kumakura Y & Cumming P (2009) Pet studies of cerebral levodopa metabolism: A review of clinical findings and modeling approaches. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* **15**(6):635-650.
- Lee J & Park S (2005) Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of abnormal psychology* **114**(4):599-611.
- Lee SW, Shimojo S & O'Doherty JP (2014) Neural computations underlying arbitration between model-based and model-free learning. *Neuron* **81**(3):687-699.

- Leeson VC, Robbins TW, Matheson E, Hutton SB, Ron MA, Barnes TR & Joyce EM (2009) Discrimination learning, reversal, and set-shifting in first-episode schizophrenia: Stability over six years and specific associations with medication type and disorganization syndrome. *Biol Psychiatry* **66**(6):586-593.
- Lodge DJ & Grace AA (2007) Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **27**(42):11424-11430.
- Logothetis NK & Pfeuffer J (2004) On the nature of the bold fmri contrast mechanism. *Magnetic resonance imaging* **22**(10):1517-1531.
- Marenco S, Stein JL, Savostyanova AA, Sambataro F, Tan HY, Goldman AL, Verchinski BA, Barnett AS, Dickinson D, Apud JA, Callicott JH, Meyer-Lindenberg A & Weinberger DR (2012) Investigation of anatomical thalamo-cortical connectivity and fmri activation in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **37**(2):499-507.
- Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV & Seidman LJ (2009) Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology* **23**(3):315-336.
- Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Egan MF, Weinberger DR & Berman KF (2005) Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* **62**(4):379-386.
- Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, Suridjan I, Ng A, Boileau I, Pruessner JC, Remington G, Houle S & Wilson AA (2012) Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biological psychiatry* **71**(6):561-567.
- Montejo CA & Courtney SM (2008) Differential neural activation for updating rule versus stimulus information in working memory. *Neuron* **59**(1):173-182.
- Murray GK, Cheng F, Clark L, Barnett JH, Blackwell AD, Fletcher PC, Robbins TW, Bullmore ET & Jones PB (2008a) Reinforcement and reversal learning in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* **34**(5):848-855.
- Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G, Jones PB, Bullmore ET, Robbins TW & Fletcher PC (2008b) Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Molecular psychiatry* **13**(3):239, 267-276.
- Niv Y, Duff MO & Dayan P (2005) Dopamine, uncertainty and td learning. *Behavioral and brain functions : BBF* **16**.
- Pankow A, Katthagen T, Diner S, Deserno L, Boehme R, Kathmann N, Gleich T, Gaebler M, Walter H, Heinz A & Schlagenhauf F (2015) Aberrant salience is related to dysfunctional self-referential processing in psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. Jul 20. pii: sbv098.
- Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ & Frith CD (2006) Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* **442**(7106):1042-1045.
- Pomarol-Clotet E, Canales-Rodriguez EJ, Salvador R, Sarro S, Gomar JJ, Vila F, Ortiz-Gil J, Iturria-Medina Y, Capdevila A & McKenna PJ (2010) Medial prefrontal cortex pathology in schizophrenia as revealed by convergent findings from multimodal imaging. *Molecular psychiatry* **15**(8):823-830.
- Potkin SG, Turner JA, Brown GG, McCarthy G, Greve DN, Glover GH, Manoach DS, Belger A, Diaz M, Wible CG, Ford JM, Mathalon DH, Gollub R, Lauriello J, O'Leary D, van Erp TG, Toga AW, Preda A, Lim KO & Fbirt (2009) Working memory and dlpcf inefficiency in schizophrenia: The fbirt study. *Schizophr Bull* **35**(1):19-31.
- Robinson TE & Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain research. Brain research reviews* **18**(3):247-291.
- Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HE, Barnes TR, Friston KJ & Joyce EM (2009) Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychological medicine* **39**(2):199-209.
- Romaniuk L, Honey GD, King JR, Whalley HC, McIntosh AM, Levita L, Hughes M, Johnstone EC, Day M, Lawrie SM & Hall J (2010) Midbrain activation during pavlovian conditioning and delusional symptoms in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* **67**(12):1246-1254.



- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* **511**(7510):421-427.
- Schlagenhauf F, Dinges M, Beck A, Wustenberg T, Friedel E, Dembler T, Sarkar R, Wrase J, Gallinat J, Juckel G & Heinz A (2010) Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: Effects on working memory dependent functional activation. *Schizophr Res* **118**(1-3):189-200.
- Schlagenhauf F, Huys QJ, Deserno L, Rapp MA, Beck A, Heinze HJ, Dolan R & Heinz A (2014) Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients. *Neuroimage* **89**:171-180.
- Schlagenhauf F, Juckel G, Koslowski M, Kahnt T, Knutson B, Dembler T, Kienast T, Gallinat J, Wrase J & Heinz A (2008a) Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine. *Psychopharmacology* **196**(4):673-684.
- Schlagenhauf F, Rapp MA, Huys QJ, Beck A, Wustenberg T, Deserno L, Buchholz HG, Kalbitzer J, Buchert R, Bauer M, Kienast T, Cumming P, Plotkin M, Kumakura Y, Grace AA, Dolan RJ & Heinz A (2013) Ventral striatal prediction error signaling is associated with dopamine synthesis capacity and fluid intelligence. *Human brain mapping* **34**(6):1490-1499.
- Schlagenhauf F, Sterzer P, Schmack K, Ballmaier M, Rapp M, Wrase J, Juckel G, Gallinat J & Heinz A (2009) Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: Relevance for delusions. *Biol Psychiatry* **65**(12):1032-1039.
- Schlagenhauf F, Wustenberg T, Schmack K, Dinges M, Wrase J, Koslowski M, Kienast T, Bauer M, Gallinat J, Juckel G & Heinz A (2008b) Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to olanzapine: Effects on bold response during attention and working memory. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* **18**(8):589-599.
- Schmidt A, Smieskova R, Aston J, Simon A, Allen P, Fusar-Poli P, McGuire PK, Riecher-Rossler A, Stephan KE & Borgwardt S (2013) Brain connectivity abnormalities predating the onset of psychosis: Correlation with the effect of medication. *JAMA psychiatry* **70**(9):903-912.
- Schultz W (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science* **275**(5306):1593-1599.
- Schultz W (2013) Updating dopamine reward signals. *Current opinion in neurobiology* **23**(2):229-238.
- Seamans JK & Yang CR (2004) The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in neurobiology* **74**(1):1-58.
- Semple DM, McIntosh AM & Lawrie SM (2005) Cannabis as a risk factor for psychosis: Systematic review. *Journal of psychopharmacology* **19**(2):187-194.
- Shen W, Flajolet M, Greengard P & Surmeier DJ (2008) Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* **321**(5890):848-851.
- Steinberg EE, Keiflin R, Boivin JR, Witten IB, Deisseroth K & Janak PH (2013) A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nature neuroscience* **16**(7):966-973.
- Stephan KE, Baldeweg T & Friston KJ (2006) Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **59**(10):929-939.
- Stephan KE, Friston KJ & Frith CD (2009) Dysconnection in schizophrenia: From abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* **35**(3):509-527.
- Stephan KE, Penny WD, Moran RJ, den Ouden HE, Daunizeau J & Friston KJ (2010) Ten simple rules for dynamic causal modeling. *Neuroimage* **49**(4):3099-3109.
- Sun H, Lui S, Yao L, Deng W, Xiao Y, Zhang W, Huang X, Hu J, Bi F, Li T, Sweeney JA & Gong Q (2015) Two patterns of white matter abnormalities in medication-naive patients with first-episode schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging and cluster analysis. *JAMA psychiatry* [10.1001/jamapsychiatry.2015.0505](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0505).
- Sutton RSB, A. G. (1998) Reinforcement learning: An introduction., A Bradford Book.
- Tan HY, Callicott JH & Weinberger DR (2007) Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cerebral cortex* **17** Suppl 1i171-181.
- van Schouwenburg M, Aarts E & Cools R (2010) Dopaminergic modulation of cognitive control: Distinct roles for the prefrontal cortex and the basal ganglia. *Current pharmaceutical design* **16**(18):2026-2032.

- Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, van Os J & Bentall RP (2012) Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* **38**(4):661-671.
- Waelti P, Dickinson A & Schultz W (2001) Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* **412**(6842):43-48.
- Waltz JA & Gold JM (2007) Probabilistic reversal learning impairments in schizophrenia: Further evidence of orbitofrontal dysfunction. *Schizophr Res* **93**(1-3):296-303.
- Waltz JA, Kasanova Z, Ross TJ, Salmeron BJ, McMahon RP, Gold JM & Stein EA (2013) The roles of reward, default, and executive control networks in set-shifting impairments in schizophrenia. *PLoS one* **8**(2):e57257.
- Waltz JA, Schweitzer JB, Gold JM, Kurup PK, Ross TJ, Salmeron BJ, Rose EJ, McClure SM & Stein EA (2009) Patients with schizophrenia have a reduced neural response to both unpredictable and predictable primary reinforcers. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **34**(6):1567-1577.
- Weickert TW, Goldberg TE, Egan MF, Apud JA, Meeter M, Myers CE, Gluck MA & Weinberger DR (2010) Relative risk of probabilistic category learning deficits in patients with schizophrenia and their siblings. *Biol Psychiatry* **67**(10):948-955.
- Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V & Vos T (2015) The global burden of mental, neurological and substance use disorders: An analysis from the global burden of disease study 2010. *PLoS one* **10**(2):e0116820.
- Winterer G & Weinberger DR (2004) Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends in neurosciences* **27**(11):683-690.
- Winton-Brown TT, Fusar-Poli P, Ungless MA & Howes OD (2014) Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends in neurosciences* 10.1016/j.tins.2013.11.003.
- Wunderlich K, Smittenaar P & Dolan RJ (2012) Dopamine enhances model-based over model-free choice behavior. *Neuron* **75**(3):418-424.

## Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich in den zurückliegenden Jahren meines wissenschaftlichen Werdegangs begleitet haben. Mein besonderer Dank gilt meinem akademischen Mentor Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz, der mit seiner Begeisterung und Kompetenz mein Interesse für das dopaminerge System sowie die Anwendung neurowissenschaftlicher Verfahren auf klinisch relevante Fragestellungen in der Psychiatrie geweckt hat. Seine kontinuierliche Unterstützung und Förderung sowie gleichzeitige Ermöglichung einer eigenständigen Entwicklung hat entscheidend zum Gelingen der hier vorgelegten Arbeiten beigetragen.

Weiterhin möchte ich danken Prof. Dr. Dr. Michael Bauer, Dr. Anne Beck, Dr. Ralph Buchert, Dr. Eva Friedel, Dr. Quentin Huys, Dr. Katharina Schmack, Prof. Dr. Philipp Sterzer, Prof. Dr. Dr. Michael Rapp, Dr. Torsten Wüstenberg, den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Lernen und Kognition insbesondere Rebecca Böhme, Dr. Lorenz Deserno, Claudia Gählsdorf, Teresa Katthagen, Jakob Kaminski, Dr. Stefan Paul Koch, Anne Pankow, sowie vielen anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie dem Max-Planck Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig insbesondere den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe dort.

Weiterhin möchte ich allen Probanden für ihre Teilnahme an den hier berichtet Studien danken.

Meiner Familie danke ich für ihre Zeit und Unterstützung beim alltäglichen, kontinuierlichen Balanceakt um die Vereinbarkeit von Elternschaft und wissenschaftlicher Arbeit.

## Erklärung

### § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift