

Aus dem  
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Mitte  
Direktor: Professor Dr. Andreas Heinz

**Habilitationsschrift**

**Bildgebende Untersuchungen des Belohnungs- und  
emotionalen Systems. Eine Basis für das Verständnis von  
Patienten mit Persönlichkeitsstörung und kombinierter  
Abhängigkeitserkrankung**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Thorsten Kienast**

**Eingereicht: Februar 2010**  
**Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich**  
**1. Gutachter: Prof. Dr. med. Martin Bohus**  
**2. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Bleich**

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
<b>1 Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1 Bildgebende Verfahren	5
1.1.1 Funktionelle Kernspintomographie	6
1.1.2 Positronen-Emissions-Tomographie	7
1.2 Verarbeitung emotionaler Stimuli	14
1.3 Verarbeitung verhaltensverstärkender, belohnender Stimuli	18
1.4 Bildgebende Untersuchungen bei Persönlichkeitsstörungen	20
1.4.1 Einführung in das Thema Persönlichkeitsstörungen	20
1.4.2 Neurobiologie und Persönlichkeitsstörungen	23
1.4.3 Impulsivität und Aggressivität	24
1.4.4 Störung der Affektregulation	25
1.4.5 Angst	25
1.5 Bildgebende Untersuchungen bei Abhängigkeitserkrankungen	26
1.5.1 Toleranzentwicklung	27
1.5.2 Sensitivierung	27
1.5.3 Reizinduziertes Verlangen	28
1.5.4 Kontrollverlust	30
1.6 Persönlichkeitsstörungen und Sucht als Komorbidität	31
<b>2 Ergebnisse eigener Arbeiten</b>	<b>33</b>
2.1 Berechnung der Dopamin-Speicherkapazität in Neuronen emotionsverarbeitender Strukturen	33
2.2 Verarbeitung emotionaler Stimuli	43
2.2.1 Dopamin, Amygdala und die Verarbeitung aversiver emotionaler Stimuli	43
2.2.2 Dopamin-Verfügbarkeit, Dopamin D2-Rezeptoren und die Verarbeitung aversiver emotionaler Stimuli	46
2.3 Verarbeitung verhaltensverstärkender, belohnender Stimuli	69
2.4 Persönlichkeitsstörungen und Sucht als Komorbidität	99
<b>3 Diskussion</b>	<b>106</b>
<b>4 Zusammenfassung</b>	<b>111</b>
<b>5 Literaturangaben</b>	<b>113</b>
<b>6 Danksagung</b>	<b>134</b>
<b>7 Erklärung</b>	<b>135</b>

## Abkürzungen

[18F]DMFP	= [18F]Fluoro-Desmethoxyfallyprid
[18F]FDOPA	= [18F]Fluoro-3,4-dihydroxyphenyl-L-alanine
[18F]OMFD	= [18F]O-methyl-FDOPA
ACC	= Anteriorer Cingulärer Kortex
ASP	= Antisoziale Persönlichkeitsstörung
BOLD	= Blood-Oxygenation-Level-Dependent Haemodynamic Reponse
BPS	= Borderline Persönlichkeitsstörung
cAMP	= cyclo Adenosin Monophosphat
CT	= Computer Tomographie
dACC	= dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
DBT	= Dialektisch Behaviorale Therapie
DFST	= Duale Fokus Schema-Therapie
DMFP	= [18F]Fluoro-Desmethoxyfallyprid
DSM-IV-TR	= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision
f	= Frauen
FDG	= [18F]-Fluorodeoxyglukose
FDOPA	= [18F]Fluoro-3,4-dihydroxyphenyl-L-alanine
fMRT	= Funktionelle Magnetresonanztomographie
HF-Impulse	= Hochfrequenzimpulse
IAPS	= International Affective Picture System
ICD-10	= International Classification of Diseases, Tenth Edition
m	= Männer
MHz	= Megahertz
MPFC	= Medialer Präfrontaler Kortex
MR	= Magnetresonanz
MRT	= Magnetresonanztomographie
n	= „number“: Gruppengröße als ganze Zahl angegeben
OR	= Odds Ratio
PANSS	= Positive and Negative Syndrome Scale
PET	= Positronen-Emissions-Tomographie
PS	= Persönlichkeitsstörung
SPECT	= Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie
TAC	= Time Activity Curve (Zeit Aktivitätskurve)
Vd	= Dopamin Steady State Speicherkapazität
z.B.	= zum Beispiel

# 1 Einleitung

Klinisch gesehen ist das Vorliegen einer Kombination aus Substanzkonsum und Persönlichkeitsstörung (PS) häufig anzutreffen. So erfüllen etwa 60% aller Patienten mit Substanzkonsum zusätzlich die Kriterien einer oder mehrerer Persönlichkeitsstörungen (Rounsaville et al., 1998). Mit 46% entfällt dabei der größte Teil auf die Gruppe komorbider Cluster B Persönlichkeitsstörungen, also jener Gruppe von PS, die einen hohen Anteil an impulsivem Verhalten aufweisen. Am häufigsten findet sich bei 27% die Diagnose einer antisozialen Persönlichkeitsstörung (ASP) und bei 18% aller Patienten die einer Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS). Komorbiditäten aus dem Cluster C, Persönlichkeitsstörungen mit ängstlichem Profil, sind mit etwa 24% nur geringfügig häufiger als solche aus dem Cluster A (19%), deren Stil in die Kategorie „sonderbar bis exzentrisch“ einzuordnen ist (Rounsaville et al., 1998). Aus Sicht der Hauptdiagnose Persönlichkeitsstörungen liegt eine komorbide Abhängigkeitserkrankung nach den Daten des National Comorbidity Survey bei Patienten mit BPS (Odds Ratio (OR) = 7,9) bei ASP (OR = 7,2), bei Cluster C PS (OR = 2,0) und bei Cluster A (OR = 1,8) vor (Lenzenweger et al., 2007).

Trotz Häufigkeit der Komorbidität Abhängigkeitserkrankung und Persönlichkeitsstörung gibt es derzeit keine Untersuchungen in denen die korrespondierenden neuronalen Netzwerke beschrieben sind, die den Dysfunktionalitäten auf individueller Erlebens- und Verhaltensebene dieser Klientel entsprechen könnten. Wertvolle Erkenntnisse liefern jedoch Studien, in denen die neuropathologische Signatur von jeweils einer der beiden Diagnosegruppen, Abhängigkeitserkrankung oder Persönlichkeitsstörung, oder aber Gesunde untersucht wurden. Solche Befunde können zum tieferen Verständnis und zur Hypothesenbildung für die Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen beitragen. Das Ziel der Arbeit ist eine Synopsis dieser Befunde zu erstellen und so eine Arbeitsgrundlage für die zukünftige Erforschung organischer Korrelate dieser komplex erkrankten Patienten zu liefern.

Diese Arbeit gibt zunächst einen Überblick über die aktuelle Forschung zum Thema Neurobiologie der Verarbeitung von Stimuli mit emotionaler Valenz und von Belohnungsreizen. Beschriebene Gruppen sind Gesunde, Patienten mit Persönlichkeitsstörung oder Patienten mit Abhängigkeitserkrankung. Ein Schwerpunkt ist die Beteiligung des dopaminergen Systems an diesen Prozessen. Im zweiten Teil werden eigene Arbeiten vorgestellt, mit denen ein Beitrag zum neurobiologischen und klinischen Verständnis zu diesem Sachverhalt gegeben wurde (Siessmeier et al., 2006; Heinz et al., 2007; Kumakura et al., 2007; Wrase et al., 2007; Kienast et al., 2008a; Kienast et al., 2008b; Kienast und Förster, 2008; Beck et al., 2009). Abschließend wird eine Zusammenfassung aktueller therapeutischer Interventionsmöglichkeiten gegeben.

Bearbeitete Hypothesen der eigenen Arbeiten sind:

*Globale Hypothese:*

Neurobiologische Strukturen oder Systeme, die entscheidend an der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen beteiligt sind, sind auch an der Verarbeitung aversiver emotionaler Reize beteiligt.

*Nebenhypothesen:*

- 1) Eine neu entwickelte, evaluierte mathematische Methode zur Berechnung der regionalen Dopamin Speicherkapazität im Gehirn ist für die Erörterung neurobiologischer Fragestellungen in Amygdala geeignet.
- 2) Das dopaminerge Neurotransmittersystem in Amygdala und Nucleus accumbens ist an der Verarbeitung emotionaler Stimuli beteiligt.
- 3) Der anteriore cinguläre Kortex (ACC) und Amygdala sind an der Verarbeitung emotionaler Stimuli beteiligt. Das Ausmaß ihrer Beteiligung ist von der funktionellen Kapazität des dopaminergen Systems in Amygdala und Nucleus accumbens abhängig.
- 4) ACC und Nucleus accumbens sind an Craving, impulsivem Verhalten und Konsumrückfällen bei Süchtigen beteiligt.
- 5) Psychotherapeutisch wirksame Verfahren für Patienten mit der Komorbidität von Persönlichkeitsstörung und Abhängigkeitserkrankung trainieren die Fähigkeit dysfunktionale Handlungsimpulse zu reduzieren.

## 1.1 Bildgebende Verfahren

Funktionell bildgebende Methoden wie die fMRT und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erlauben die interaktive Untersuchung neuronaler Strukturen. Ergebnisse von Studien, die mit diesen Methoden durchgeführt wurden, konnten in den letzten Jahren das Verständnis um die neurobiologischen Prozesse bei der Emotions- und Belohnungsforschung deutlich verbessern. Sie ergänzen die derzeit gängigen bildgebenden Methoden der konventionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und Computertomographie (CT) und lassen innerhalb ihres methodischen Rahmens zu, Aussagen über regionale neuronale Funktionen während der Ausführung einfacher Aufgaben am lebenden Menschen zu treffen (Kienast und Heinz, 2005). Wichtige Erkenntnisse aus solchen Befunden sind beispielsweise die Beschreibung von funktionellen neuronalen Netzwerken, die bei der Verarbeitung emotionaler aber auch belohnungsrelevanter Reize beteiligt sind (Phan et al., 2004; Domes et al., 2007; Wrase et al., 2007; Kraus et al., 2009). Mit Hilfe geeigneter Paradigmen ist es bei Patienten möglich dysfunktional arbeitende Netzwerkelemente oder Konnektivitäten zu identifizieren. Persönlichkeitsmarker als State- oder Trait-Parameter, aber auch die momentane

Befindlichkeit einer Person können mittels Paper-Pencil-Untersuchungen zeitnah um die bildgebende Untersuchung erfasst und so als Regressor in die Auswertung miteinbezogen werden (Kienast et al., 2008a).

### **1.1.1 Funktionelle Kernspintomographie**

Durch die Anwendung spezifischer sensorischer, motorischer, emotionaler oder kognitiver Paradigmen lassen sich beim lebenden Menschen gezielt neuronale Netzwerke aktivieren. Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (Kernspintomographie) erlaubt nicht nur die Lokalisation der eingebundenen Hirnregionen sondern ebenfalls eine statistische Aussage über die Zusammenarbeit der Netzwerkelemente untereinander (Konnektivität) (Goebel und Kriegskorte, 2005). Im Folgenden sollen einige Schlüsselverfahren dieser Methodik skizziert werden

*1. Das statische externe Magnetfeld:* Die entscheidende Rolle kommt bei den Messungen dem Eigendrehimpuls von Protonen (Spin) zu. Genauer betrachtet werden mit Hilfe des Magnetfeldes die Protonenspin im Gewebe des untersuchten Organs manipuliert. Das magnetische Moment der Spin interagiert mit dem statischen Magnetfeld des Tomographen und richtet sich parallel oder antiparallel zu dessen Feldlinien aus. Bei diesem Prozess wird Energie freigesetzt. Die Spinnmagnetisierung entspricht einer Kreiselbewegung des Protonenspins (Präzession) mit einer charakteristischen Frequenz (Larmorfrequenz). Die Larmorfrequenz verhält sich proportional zur Magnetfeldstärke und beträgt bei z.B. 1,5 Tesla ca. 63 MHz. Die Summe aller Spins liefert einen messbaren Magnetisierungsvektor in Längsrichtung (z-Achse) parallel zum aufgebauten externen Magnetfeld (Abragam, 1989).

*2. Die Kernspinresonanz:* In der Kernspinresonanz erfährt der Magnetisierungsvektor durch kurze, lamorfrequente magnetische Hochfrequenzimpulse (HF-Impulse) eine genau vorhersagbare Auslenkung in x/y-Ebene (Kippwinkel  $\alpha$ ) relativ zum statischen Magnetfeld. Diese hervorgerufene kreisende Auslenkung der Spins in x/y-Ebene hängt nun direkt von der Dauer und Stärke des Impulses ab. Die kreisende Bewegung induziert in einer Empfängerspule ein Signal proportional zur Larmorfrequenz. Schließlich gelangen Spins mit den Zeitkonstanten  $T_1$  und  $T_2$  zurück aus der x/y-Ebene in ihre feldparallele Ausgangslage. Das statische Magnetfeld übernimmt die Führung über die Auslenkung der Spins und versucht, sie zurück in ihre ursprüngliche z-Richtung zu kippen. Mit Abnahme der transversalen Magnetisierung nimmt auch das MR-Signal langsam ab (Abragam, 1989).

Spin und damit das MR-Signal sind durch kleinste lokale Felder, wie sie zum Beispiel durch benachbarte Spin aufgebaut werden, beeinflussbar (Mansfield und Morris, 1982). Bei kleinen Gewebemolekülen und lockerem Atomverband sowie geringer Beweglichkeit ist die Energieabgabe geringer, da hier weniger Interaktionen bestehen.  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten sind hier länger. Andererseits stoßen große Moleküle in dichter

Umgebung vermehrt an benachbarte Moleküle, haben dadurch einen größeren Energieaustausch und geringere  $T_1$ - und  $T_2$ -Werte. Somit besitzen verschiedene Gewebearten, wie sie im Gehirn vorliegen, unterschiedliche Relaxationszeiten. Dies ist die Basis für die Schaffung des Bildkontrastes für die typische, anatomische kernspintomographische Aufnahme (Abragam, 1989). Ebenso führen regional unterschiedliche Magnetisierungen (Suszeptibilitätsunterschiede) zu unterschiedlichen Larmorfrequenzen und einer Signaldephasierung, die mit Hilfe der so genannten  $T_2^*$ -Relaxationszeit (Gradientenechosequenzen) lokalisiert werden können. Suszeptibilitätsunterschiede sind die Grundlage für funktionelle kernspintomographische Untersuchungen dar (Mansfield und Morris, 1982).

Grundlage für die Messbarkeit einer vermuteten regionalen Neuronenaktivität ist die hervorgerufene lokale Änderung des regionalen Sauerstoffverbrauchs (Blood-Oxygenation-Level-Dependent / Haemodynamic Response: BOLD-Response) (Schneider et al., 1996; Posse und Schneider, 2001), die mit Hilfe eines künstlichen, starken Magnetfeldes wie es von einem Tomographen aufgebaut wird, räumlich zugeordnet werden kann. Mit der Entdeckung des BOLD-Effekts wurde es möglich, funktionelle Abläufe im Gehirn mit einer hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung zu lokalisieren (Ogawa et al., 1990; Ogawa et al., 1992). Grundlage für diesen Effekt sind lokale Veränderungen im Oxygenierungsgrad des Blutes dessen Magnetisierbarkeit sich dadurch ändert und mit Hilfe von Gradienten-Echo-Sequenzen beschrieben werden kann. Basis sind die paramagnetischen Eigenschaften von Desoxyhämoglobin (stark magnetisierbar) und Oxyhämoglobin (schwach magnetisierbar) – die als körpereigenes Kontrastmittel verwendet werden (Mansfield und Morris, 1982).

### **1.1.2 Positronen-Emissions-Tomographie**

Molekulare Bildgebung, ein relativ neuer Forschungsbereich der Neurowissenschaften, bietet sehr gute Möglichkeiten um das Verständnis neurobiologischer Prozesse auch bei psychiatrischen Erkrankungen zu erforschen. Dies betrifft vor allem die Erweiterung des Wissens über Stoffwechselforgänge innerhalb von Nervenzellen (z.B. Cumming et al., 1999). So können beispielsweise durch die Untersuchung von Neurotransmittersystemen dynamische Vorgänge im lebenden menschlichen Gehirn aufgedeckt und mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit funktionellen Vorgängen zugeordnet werden. Grundlegendes Prinzip ist die Emission von Gammastrahlen ausgewählter, applizierter Radionuklide (Tracer), die sich mit hoher Affinität an molekularen Strukturen des Gehirns anreichern und deren emittierte Strahlung von externen Gammakameras detektiert wird. Durch einen komplexen Rechenprozess kann die Strahlung dem Ort der Anreicherung zugeordnet werden (Mottaghy und Krause, 2005). Radiotracer für PET und Single-Photonen-Emissions-

Computer-Tomographie (SPECT) werden intravenös appliziert und gelangen über den Blutstrom in das Gehirn. Während bei der Technik der SPECT ein einzelner Gammastrahl aus dem Zerfall des Nuklids emittiert wird, werden bei der PET Radionuklide verwendet, deren Zerfall ein freigesetztes Positron zwei Gammastrahlen emittiert, die sich nahezu in einem 180°-Winkel voneinander entfernen (Mottaghy und Krause, 2005). SPECT wird aufgrund ihrer weniger aufwändigen Technologie überwiegend in klinischen Fragestellungen eingesetzt. PET hat sich wegen ihrer höheren räumlichen und zeitlichen Auflösung im Einsatz für die Klärung wissenschaftlicher Fragestellungen bewährt.

Historisch wurde die molekulare Bildgebung zunächst für die Untersuchung grundlegender physiologischer Prozesse wie der Messung des zerebralen Blutflusses genutzt (Mottaghy und Krause, 2005). SPECT-Studien mit dem Vergleich regionaler Blutflussunterschiede während der Durchführung von Aufgaben und Ruhebedingung waren der Beginn der Ära für die funktionelle Kartierung menschlicher Gehirnaktivität.

In den 1980er Jahren wurde die Methode des [<sup>18</sup>F]-Fluorodeoxyglukose (FDG) PET entwickelt, die sich in der Hirnforschung rasch etablierte. Die Anwendung von FDG-PET erlaubt eine Aussage über den momentanen Glukoseverbrauch von Zellen und somit der Aktivität von Neuronen in einer bestimmten Region (z.B. Giordani et al., 1990). Der neue Einsatz von FDG-PET war vor allem ein Durchbruch für die bildgebende Tumormedizin, da nun die Lokalisierung und Therapiekontrolle von Tumoren mit hohem Metabolismus deutlich verbessert war (z.B. Di Chiro et al., 1988). Für die Erforschung spezifischer neuronaler Mechanismen sind jedoch Tracer mit einer höheren Spezifität notwendig. [<sup>18</sup>F]Fluoro-3,4-Dihydroxyphenyl-L-Alanin (FDOPA) war eines der ersten Radionuklide, das einen sinnvollen Einsatz bei der Untersuchung von Neurotransmitter-Systemen zuließ. Pharmakokinetisch überwindet FDOPA die Blut-Hirn-Schranke. Während FDG in allen lebenden Zellen gefangen und metabolisiert wird, ist die Akkumulation von FDOPA abhängig von der Präsenz des Enzyms DOPA-Decarboxylase, das sich überwiegend in Dopamin produzierenden Neuronen befindet. Die Hypothese war nun: Je größer der Bedarf an Dopamin ist und damit auch seine Ausschüttung in den synaptischen Spalt, desto höher ist die Aktivität der DOPA-Decarboxylase und damit die Akkumulation radioaktiven Dopamins in den synaptischen Vesikeln der Zelle. Die Menge an aufgenommenem FDOPA ist proportional zur Höhe des Signals der PET-Untersuchung (Cumming und Gjedde, 1998).

Klinisch wurde FDOPA erstmalig und sehr erfolgreich für die Diagnostik von Morbus Parkinson sowie anderer degenerativer Erkrankungen nigrostriataler Neuronen eingesetzt (Eidelberg et al., 1990). Erst zu einem späteren Zeitpunkt kam der Einsatz zur Erforschung der Beteiligung des Dopaminsystems bei Schizophrenie hinzu (Elsinga et al., 2006). Während für Patienten mit Morbus Parkinson eine Abnahme des PET-Signals charakteristisch ist, zeigen Patienten mit einer produktiven Schizophrenie eine Zunahme

gegenüber gesunden Personen, wenngleich die Abgrenzung der Signalstärke zu Gesunden hier aufgrund eines großen Überlappungsbereichs nicht immer einfach zu treffen ist (Elsinga et al., 2006). Die genannten Befunde wurden häufig repliziert und tragen einen Teil zum neurobiologischen Verständnis dieser Erkrankungen bei. Vor diesem Hintergrund sind in den letzten Jahren eine Vielzahl weiterer PET- und SPECT-Tracer entwickelt worden, alle mit dem Ziel, weitere Elemente der Neurotransmission wie beispielsweise Rezeptoren oder Transporter zu markieren, und so eine Aussage über deren mögliche Beteiligung bei neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen zu ermöglichen. Erst in jüngerer Zeit wurde der Einfluss von Dopamin auf komplexe Konstrukte wie Emotion, Persönlichkeit und auf die Mechanismen von Abhängigkeitserkrankungen untersucht (Mottaghy und Krause, 2005; Elsinga et al., 2006).

## **Das dopaminerge System**

### *Dopamin*

Seit etwa 1959 ist bekannt, dass Dopamin Funktionen als Neurotransmitter übernimmt (Carlsson, 1959). Diese Entdeckung war ein Meilenstein für das pathophysiologische Verständnis und die Entwicklung einer symptomatischen Therapie des Morbus Parkinson. Weitere Beobachtungen beschreiben einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Dysfunktion des dopaminergen Systems und Störungen von Antrieb / Motivation, Hedonie sowie Kognition. Hier scheinen jedoch nicht wie bei Morbus Parkinson nigrostriatale Strukturen betroffen zu sein, sondern dopaminerge Neurone des ventralen Tegmentum sowie dopaminerge Afferenzen im präfrontalen Kortex (Wiesel, 1989; Swerdlow, 2001; Parsey und Mann, 2003).

Dopaminerge Neurone entspringen drei Regionen. Während Efferenzen aus der Substantia nigra im wesentlichen Putamen und Caudatum versorgen, versorgen Neurone aus dem ventralen Tegmentum überwiegend das ventrale Striatum und den präfrontalen Kortex. Bei Primaten überlappen die Zielregionen dieser beiden Systeme anatomisch jedoch deutlich (Lyndbalta und Haber, 1994). Als dritte Region entspringen Neurone dem Nucleus arcuatus aus dem Hypothalamus. Diese Neuronengruppe nimmt Einfluss auf das neuroendokrine System (Belousov und van den Pol, 1997).

Die regionale Aufnahmekapazität dopaminergener Neurone kann mit dem PET-Tracer [18F]Fluoro-3,4-dihydroxyphenyl-L-alanine ([<sup>18</sup>F]FDOPA oder FDOPA) untersucht werden. Dieser Tracer gibt Auskunft über die momentane Aktivität des Enzyms DOPA-Decarboxylase, das die intrazelluläre Bereitstellung des aktiven Transmitters Dopamin reguliert und sich innerhalb dopaminergener Neurone befindet. Die Hypothese ist, dass ein hoher regionaler Bedarf an Dopamin mit einer hohen regionalen Aktivität der DOPA-Decarboxylase einhergeht und viel Dopamin bereitgestellt wird. DOPA und seine radioaktiv

markierte Form, FDOPA sind Vorstufen des Dopamins, werden in die Zelle aufgenommen und dort decarboxyliert. Der so generierte Neurotransmitter Dopamin kann nun nicht mehr aus der Zelle entweichen und wird in intrazellulären Vesikeln bis zur kontrollierten Ausschüttung gespeichert. Der akkumulierte modifizierte Tracer [<sup>18</sup>F]Fluorodopamin emittiert Gammastrahlen, erlaubt eine Aussage über die regionale Aufnahmekapazität und bietet ein approximal quantifizierbares Maß für die Dopamin-Syntheserate, von dem angenommen wird, dass es eine relative Auskunft über die Aktivität dieses Transmittersystems auf regionaler Ebene geben kann (Cumming und Gjedde, 1998).

### *Dopamin D2-Rezeptoren*

Nachdem 1952 mit Chlorpromazin, einer dopaminrezeptoraffinen Substanz, das erste wirksame Neuroleptikum zur Behandlung psychotischer Patienten gefunden war (Delay et al., 1952), gerieten Dopaminrezeptoren in den Fokus neurowissenschaftlicher Interessen (Creese et al., 1976). In den 70er Jahren wurden erstmalig intrazelluläre neurochemische Kaskaden beschrieben, die nach Aktivierung dopaminerger Rezeptoren angestoßen werden (Kebabian und Greengard, 1971; Greengard, 2001). Bis in die 1990er Jahre konnte eine Vielzahl verschiedener Dopaminrezeptoren bestimmt werden, die derzeit in die beiden Kategorien D1-ähnliche und D2-ähnliche Rezeptortypen mit regional unterschiedlichen Verteilungsmustern kategorisiert werden (Kebabian et al., 1984, Callier et al., 2003). Zu den D1-ähnlichen Rezeptoren werden die Typen D1A-1D und D5, zu den D2-ähnlichen Rezeptoren D2, D3 und D4 gezählt. Die relative Dichte von D1-ähnlichen Rezeptoren im Verhältnis zu D2-ähnlichen Rezeptoren ist beispielsweise im präfrontalen Kortex zugunsten der D1-ähnlichen Rezeptoren erhöht. Dahingegen ist die Dichte von D2-ähnlichen Rezeptoren beim Menschen im Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens erhöht. Obwohl D1- und D2-Rezeptoren auf molekularer Ebene einander entgegengesetzte Effekte besitzen, ist die gemeinsame Aktivierung bei komplexen Aufgaben oft synergistisch (Verhoeff, 1999).

Die Mehrzahl striataler Dopamin D2-Rezeptoren befinden sich auf den 'Spiny Neurons' des Corpus striatum. Ihre Aktivierung beeinflusst die Informationsvermittlung in bestimmten striato-thalamo-kortikalen Schleifen (Groenewegen et al., 1993). Die spezifischen Effekte des Dopamin D2-Rezeptors erfolgen über Adenylat-Zyklase vermittelte Second-Messenger-Kaskaden sowie über die indirekte Modulation spannungsgesteuerter Ionenkanäle (Lledo et al., 1992; Seabrook et al., 1994; Missale et al., 1998; Callier et al., 2003). Verschiedene Radiotracer erlauben eine Untersuchung von Dopamin D2-Rezeptoren mit Hilfe von PET und SPECT. Die wichtigsten sind im Folgenden aufgeführt: [<sup>11</sup>C]FLB 457, [<sup>11</sup>C]methylspiron, [<sup>11</sup>C]racloprid, [<sup>18</sup>F]fallyprid, [<sup>18</sup>F]desmethoxyfallyprid ([<sup>18</sup>F]DMFP), [<sup>123</sup>I]iodobenzamin (IBZM)

und [<sup>123</sup>I]-Iisuride. Die meisten Radiotracer eignen sich vor allem für die Darstellung der Dopamin D2-Rezeptorverfügbarkeit im Striatum (Talbot und Laruelle, 2002).

### **Dopamin und die Verarbeitung von belohnungs- und emotionalen Reizen**

#### *Belohnungserleben, Reizhervorhebung, Hedonie und das dopaminerge System*

Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass Belohnungserleben als Ergebnis des Zusammenspiels verschiedener neuropsychologischer Faktoren, im Wesentlichen Motivation und Hedonie, zu werten ist (Berridge, 1996; Robinson und Berridge, 1993). Dopaminerge Projektionen mesolimbischen und mesostriatalen Ursprungs scheinen nach heutigem Wissen an der Entstehung von Belohnungserleben beteiligt zu sein (Wise, 1996; Koob und Le Moal, 1997). Primäre Belohnungsreize wie Nahrung, Sexualität, aber auch abhängigkeiterzeugende Drogen können diese Systeme ebenso wie elektrische Stimulatoren und sekundäre Belohnungsreize aktivieren (Kiyatkin et al., 1993; Pfau et al., 1995; Schultz, 1997). Ergebnisse funktioneller bildgebender Untersuchungen wie PET und fMRT weisen auch beim Menschen auf die Beteiligung dopaminerger Zielregionen wie dem Nucleus accumbens, dem Neostriatum und dem präfrontalen Kortex hin (Koepp, et al., 1989; Volkow et al., 1997; Heinz et al., 2004). Insgesamt betrachtet sind die genauen neuronalen Mechanismen für Belohnungserleben, Hedonie und Anreizhervorhebung jedoch noch nicht geklärt.

Interessante Ansätze bietet die Anhedonie-Hypothese. Obwohl in einigen Teilen revidiert, ist sie ein Versuch, den möglichen Einfluss des dopaminergen Systems auf individuelles Verhalten und emotionales Erleben zu erklären (Wise, 1982). Nach dieser Theorie ist es das dopaminerge System, das einen Teil des Gefühls von Freude, ausgelöst durch die Präsentation primärer und sekundärer Verstärker, vermittelt. Analog dieser Hypothese verursacht eine Blockade dopaminerger Rezeptoren die Abschwächung dieses Effektes (Kienast und Heinz, 2006). Es wird weiterhin angenommen, dass bei Abhängigkeitserkrankten die Suppression dopaminerger Neurotransmission während eines Suchtmittelentzugs Ursache für die berichtete Reduktion des hedonischen Lebensgefühls sein könnte. Dieser Effekt könnte wiederum Ursache für einen Konsumrückfall süchtiger Personen sein, da durch den erneuten Konsum das dopaminerge Defizit ausgeglichen wird (Koob et al., 1997; Koob und Le Moal, 1997). Viele Ergebnisse deuten darauf hin, dass die hier entscheidende Region im ventralen Striatum, dem Nucleus accumbens liegt (Di Chiara und Tanda, 1997). Einige Forschergruppen vertreten ebenfalls die Auffassung, dass Dopamin die belohnenden Aspekte eines Belohnung versprechenden Stimulus codiert. Es ist aber auffällig, dass bei diesen Arbeiten keine genaue Unterscheidung zwischen der verhaltensverstärkenden Eigenschaft des Stimulus und seiner hedonischen Wirkung getroffen wird (Hsiao und Smith, 1995; Nader et al., 1997).

Antizipation, Bereitschaft, Appetenz, Belohnungslernen, Fehlererkennung und Motivation sind Funktionen, deren Ausprägung vermutlich ebenfalls durch mesolimbische dopaminerge Neuronen moduliert wird (Blackburn et al., 1992; Aosaki et al., 1994; Aosaki et al., 1995; Montague 1996; Schultz, 1997; Schultz et al., 1997; Di Chiara, 1998). Sehr gute Hinweise gibt es für die dopaminerge Beteiligung an der Konditionierung von neutralen Reizen mit einem appetitiven Reiz und späterer Anreizhervorhebung dieser neu konditionierten Stimuli. Diese Grundannahme ist die Basis für die „Incentive Saliency“-Hypothese (Robinson und Berridge, 1993; Berridge, 1996).

Die „Incentive Saliency“-Hypothese schlägt vor, dass Belohnungserleben in die Komponenten

- 1) nichthedonisches Verlangen ('wanting') und
- 2) hedonisches Genießen ('liking')

unterteilt wird. Beide Komponenten werden gemäß dieser Hypothese von zwei verschiedenen neuronalen Systemen gesteuert. So steuert das dopaminerge System das 'wanting' (Verlangen, Motivation), das opioiderge System das 'liking' (Genießen) (Berridge und Robinson, 1998; Robinson und Berridge, 2001). Tatsächlich stützen Ergebnisse pharmakologischer und elektrophysiologischer Studien diese Annahme (Schultz, 1986; Robinson und Berridge, 1993; Martel und Fantino, 1996; Schultz und Dickinson, 2000). Dabei scheinen dopaminerge Neurone spezifisch auf solche Stimuli zu reagieren, die alarmierend bzw. aktivierend wirken und die Aufmerksamkeit auf sich ziehen. Weitere Untersuchungen weisen auf die Beteiligung des dopaminergen Systems bei der Anreizhervorhebung drogenassoziierter Stimuli und dadurch ausgelösten, erhöhten Verlangen (Craving) und Drogensuchverhalten bei Süchtigen hin (Kiyatkin et al., 1993; Gratton und Wise, 1994).

Korrelate des 'wanting' und 'liking' können für die angewandten Stimuli auch auf biologischer Ebene gemessen werden (Berridge, 1996). Es gibt hier eine Reihe gut evaluierter, spezifischer und affektbezogener Paradigmen für die Untersuchung beim Menschen. Am bekanntesten sind Präsentationen von Photos mit Gesichtern, die eine bestimmte emotionale Qualität ausdrücken sowie Präsentationen von Photos des International Affective Picture Systems (IAPS), deren emotionale Valenz und Arousal für jeweils repräsentative Stichproben erhoben worden sind (Ekman et al., 1969; Ito et al., 1998). Auch Tiere zeigen objektivierbare Reaktionen auf Reize unterschiedlicher emotionaler Valenz wie zum Beispiel typische Zungenbewegungen nach Gabe von Zuckerlösungen und Abwendung nach Gabe bitterer Geschmacksstoffe (Berridge und Robinson, 1998). Wurden während der Experimente zusätzlich  $\mu$ -opioid Agonisten oder auch Benzodiazepine systemisch oder direkt in den Nucleus accumbens appliziert, zeigten sich hedone Reaktionsmuster verstärkt und aversive Reaktionen gehemmt (Treit und Berridge, 1990; Doyle et al., 1993; Clark und

Squire, 1998; Soderpalm und Hansen, 1998). Diese Ergebnisse sprechen auch für die Beteiligung von GABAergen und opioidergen Transmitter-Systemen. Anatomische Läsionsstudien zeigten, dass die Produktion aversiver Reaktionen auf aversive Stimuli ebenfalls durch den lateralen Thalamus und das ventrale Pallidum beeinflusst werden (Cromwell und Berridge, 1994). Weiterhin führte die pharmakologische Irritation des mesolimbischen dopaminergen Systems zu einer Veränderung von Antrieb und Anreizintensität, jedoch nicht der individuellen hedonen Reaktion (Wise, 1982; Treit und Berridge 1990; Sills et al., 1993; Berridge, 1996).

Zusammengefasst gibt es Hinweise, dass verschiedene Neurotransmittersysteme an der Verschlüsselung des belohnenden Wertes von Stimuli beteiligt sind. Es spricht viel dafür, dass dopaminerge Neurone eine entscheidende Rolle bei der Verschlüsselung und Hervorhebung belohnender Stimuli spielen und an der Fokussierung von Aufmerksamkeit beteiligt sind.

#### *Emotionales Erleben und das dopaminerge System*

Der Einfluss von Dopamin auf die Verarbeitung emotional valenter Stimuli ist bisher nur wenig untersucht. Die besten Berichte stammen von Untersuchungen bei Patienten mit parkinsonscher Erkrankung. Neuropathologisches Kennzeichen dieses Krankheitsbildes ist der Niedergang der dopaminergen Fasern des nigrostriatalen Systems. Ein klinisches Charakteristikum bei den Betroffenen ist die im Verlauf der Erkrankung auftretende kontinuierliche progrediente Beeinträchtigung emotionalen Erlebens (Blonder et al., 1989; Borod et al., 1990; Pell, 1996; Dubois und Pillon, 1997; Benke et al., 1998; Breitenstein et al., 2001). Dabei hatten die Patienten im Verlauf der Erkrankung zunehmende Schwierigkeiten bei Bildung angemessener Reaktionen auf emotionale Stimuli. Beispielsweise konnten sie emotionale Gesichtsausdrücke und auf emotionalen Kontext bezogene Verhaltensmuster schlechter interpretieren (Jacobs et al., 1995; Breitenstein et al., 1998; Crucian et al., 2001). Neurobiologisch gibt es hier Hinweise auf Störungen im mesencephalen Teil des dopaminergen Systems (Hori et al., 1993; Inglis und Moghaddam, 1999; Louilot und Besson, 2000; Greba et al., 2001; Rosenkranz und Grace, 2002), Strukturen des ventralen Tegmentums, der Substantia nigra pars compacta (Javoy-Agid und Agid, 1980; Chinaglia et al., 1992) und der Amygdala, einer zentralen Struktur für die Vermittlung von emotionalem Erleben und Verhalten (Phan et al., 2002). Tierexperimentelle Studien zeigen, dass sensorische Stimuli mit emotionaler Valenz das Kerngebiet der Amygdala aktivieren. Übereinstimmend mit diesen Befunden zeigen bildgebende Studien im Humanexperiment bei gesunden Probanden vor allem während der Präsentation emotional negativ valenter Stimuli eine robuste Erhöhung der BOLD-Response in Amygdala (Davidson und Irwin, 1999; Davis und Whalen, 2001). Neuroanatomisch ist Amygdala mit den

genannten Strukturen über dopaminerge Fasern verbunden. Es gibt gute Hinweise darauf, dass diese Faserverbindungen ebenfalls bei Morbus Parkinson betroffen und so mitverantwortlich für die Störung emotionalen Erlebens dieser Patienten verantwortlich sind (Braak und Braak, 2000; Tessitore et al., 2002).

## 1.2 Verarbeitung emotionaler Stimuli

Befunde bildgebender Studien haben in den letzten Jahren dazu beigetragen neurobiologische Grundlagen von Emotionen besser zu verstehen. Die Rolle von Neurotransmittersystemen, insbesondere der des dopaminergen Systems bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli ist jedoch im Gegensatz zu Belohnungserleben deutlich schlechter untersucht (Kapitel 1.1.2). Neurotopologisch konnten einige beteiligte Regionen beschrieben werden. Amygdala fällt die zentrale Rolle bei der Verarbeitung von aversiven und angstbezogenen Reizen zu (Le Doux, 1996 und 2000; Davidson und Irwin, 1999). Weitere Befunde zeigen, dass der mediale präfrontale Kortex sowie der cinguläre Kortex Bedeutung für die Durchführung emotionsbezogener Entscheidungsprozesse (Damasio, 1994) sowie für die Emotionsregulation besitzen (Davidson et al., 2000; Kienast et al., 2008a). Eine vierte Region, die Insula, scheint vornehmlich bei der Verknüpfung von somatischen mit emotionalen Informationen beteiligt (Damasio, 1999). Obwohl die besagten Regionen limbische Strukturen sind, ist heute allgemein anerkannt, dass die neuronale Verarbeitung emotionaler Informationen nicht nur in limbischen, sondern auch in anderen Regionen des Gehirns geschieht (Phan et al., 2002). Die Gesamtheit der Ergebnisse verschiedener Studien, die zur Erweiterung des Verständnisses der Funktion einzelner Strukturen oder eines Netzwerkes durchgeführt wurden, ist jedoch nur schwer in Einklang zu bringen. Der entscheidende Grund dafür ist, dass für die Durchführung solcher Untersuchungen kaum methodologische Standards existieren. Somit ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt (Phan et al., 2002).

Dennoch soll im Folgenden ein kritischer Überblick über die Befunde zur Funktionalität der oben genannten Regionen gegeben werden:

### **Amygdala**

Amygdala liegt subkortikal im medialen Abschnitt des Temporallappens und besitzt eine Schlüsselfunktion für die Verarbeitung emotionaler Stimuli. Neuroanatomische Befunde tierexperimenteller Studien beschreiben ihre Beteiligung bei der Bildung von Reaktionen auf aversiv erlebte emotionale Reize. Bildgebende Untersuchungen weisen auf die Durchführung analoger Aufgaben beim Menschen hin (Le Doux, 1996 und 2000; Taylor et al., 2000; Hariri et al., 2002). In über 60% der funktionell bildgebenden Studien bei denen

Angst induzierende Reize präsentiert wurden, wurde Amygdala aktiviert. Paradigmen in der fMRT, bei denen über visuelle oder akustische Provokation in Probanden Angst ausgelöst werden sollte, führten mehrheitlich zu einem signifikanten Anstieg des BOLD-Signals in Amygdala. Dabei korrelierte die Zunahme des Signals positiv mit der subjektiv empfundenen Angst oder aber dem Eindruck von Bedrohung der Versuchsperson (Breiter et al., 1996; Morris et al., 1996; Phillips et al., 1997; Morris et al., 1998; Phillips et al., 1998; Whalen 1998a; Isenberg et al., 1999; Phillips et al., 2001). Gut abgesichert ist die Hypothese, dass Amygdala auch an der Konditionierung aversiver Reize beteiligt ist (Le Doux, 1996; Buechel und Dolan, 2000). Die Anwendung differenzierter Paradigmen zeigt ebenfalls die Beteiligung von Amygdala bei der emotionalen Bewertung ängstlicher Gesichtsausdrücke (Adolphs, et al., 1995; Adolphs, et al., 1999), an der Beugung des momentanen Affektes hin zu ängstlichem Erleben nach Prokain-Injektion (Ketter et al., 1996) und dem durch direkte elektrische Stimulation des Kerngebietes erzeugten Gefühl der Angst bei Probanden (Halgren, et al., 1978). Amygdala spielt ebenso eine wichtige Rolle bei der Erfassung von Signalen mit bedrohlichem Charakter für das Individuum (Scott et al., 1997; Phillips et al., 1998; Isenberg, et al., 1999) wie bei der Vorbereitung und Koordination angemessener Reaktionen in Bedrohungs- und Gefahrensituationen (Kluver und Bucy, 1939; Weiskrantz, 1956; King und Cowley, 1992). Das BOLD-Signal in Amygdala ist ebenfalls erhöht, wenn der aversive Inhalt solcher Reize nicht bewusst wahrgenommen wurde (Morris et al., 1998; Whalen et al., 1998a). Weiterhin bestand ein positiver Zusammenhang zwischen der Aktivierung von Amygdala und dem subjektiv erlebten, aber auch physiologisch gemessenen Arousal der Versuchspersonen (Canli et al., 2000; Williams et al., 2001; Phan et al., 2003). Aus diesem Grund wird vermutet, dass Amygdala ebenfalls auf einer übergeordneten Ebene dazu beiträgt, potentiell bedrohliche Reize hervorzuheben, in diesem Rahmen Aufmerksamkeit und Arousal des Individuums zu erhöhen und die Kopplung des Stimulus an eine negative Bewertung zu bahnen (Whalen et al., 1998a; Davis und Whalen, 2001). Die Beteiligung von Amygdala wurde ebenfalls bei Paradigmen beschrieben, in denen die Mischemotionen von Angst evoziert werden (Adolphs et al., 1998; Winston et al., 2002). Neuere bildgebende Untersuchungen weisen jedoch auch darauf hin, dass Amygdala auf die Exposition positiv valenter, salienter Stimuli reagiert (Breiter et al., 1996; Hamann et al., 1999; Garavan et al., 2001; Hamann et al., 2002; Hamann und Mao, 2002; Liberzon et al., 2003) und an der Bildung von Handlungsimpulsen sowie Konsolidierung von Gedächtnisinhalten beteiligt ist (Le Doux, 1996; Hamann et al., 1999; Canli et al., 2000; Taylor et al., 2003). Es wird spekuliert, dass Amygdala einen bedeutenden Anteil an der Vermittlung von Salienz der Stimuli sowie der Regulation von Arousal übernimmt. Einige Arbeitsgruppen haben eine Dominanz der linken Amygdala für Reize oberhalb der Bewusstseinsschwelle beschrieben (Morris et al., 1998; Whalen et al., 1998a; Anderson und

Phelps, 2001; Killgore und Yurgelun-Todd, 2001; Phelps et al., 2001; Wright et al., 2001). Ebenso könnte es sein, dass Reize, die den Versuchspersonen nicht bewusst wurden, bevorzugt in der rechten Amygdala verarbeitet werden (Morris et al., 1998). Es gibt auch Hinweise auf geschlechtsspezifische Lateralisierungseffekte bei der Aufgabenbearbeitung (z.B. Gur et al., 1995; Killgore und Yurgelun-Todd, 2001). Aus diesem Grund ist eine geschlechtergetrennte Untersuchung bei bildgebenden oder elektrophysiologischen Studien ratsam.

Funktionell findet die Regulierung amygdalärer Impulse am ehesten „Top Down“ statt. Kortikale Areale, die in kognitionsbildende Aufgaben eingebunden sind, wirken hemmend auf amygdaläre Aktivität ein (Phan et al., 2004; Kienast et al., 2008a).

### **Medialer präfrontaler Kortex**

Etwa 50% der Ergebnisse funktioneller kernspintomographischer Untersuchungen berichten über eine Beteiligung des medialen präfrontalen Kortex (MPFC; Brodmann Areae 8,9 und 10) bei der Verarbeitung emotionaler Impulse. Dabei scheint diese Beteiligung unabhängig von der Valenz eines emotionalen Stimulus zu sein. Der MPFC übernimmt möglicherweise eine übergeordnete Funktion bei den Prozessen der Evaluation, Aufbau eines Erfahrungsschatzes und Fertigung von Antwortentwürfen, jeweils im Rahmen emotionaler Kontexte (Lane et al., 1997a; Lane et al., 1997b; Reiman et al., 1997; Drevets und Raichle 1998). So ergaben viele Untersuchungen, dass die Aktivität im MPFC bei Fokussierung auf innere Prozesse, Beschreibung der eigenen Charakterzüge, aber auch bei der Wahrnehmung emotional salienter Stimuli erhöht ist (Drevets und Raichle, 1998; Mesulam, 2000; Gusnard et al., 2001; Johnson et al., 2002; Kelley et al., 2002; Zysset et al., 2002). Bestätigt werden die Hypothesen durch Befunde bei Patienten mit Läsionen des MPFC. Hier waren Eigenwahrnehmung und Vermögen zur Selbstreflektion der Betroffenen deutlich herabgesetzt. Diese Patienten waren nach der Verletzung nicht mehr in der Lage, emotional geprägten Situationen angemessene, für sie vorteilhafte Entscheidungen zu fällen (Damasio, 1994; Damasio, 1999). Ebenfalls könnte die Aktivierung des MPFC zur Beeinflussung der emotionalen Bewertung von Situationen und damit des subjektiven Erlebens führen. Weiterhin scheint der MPFC an der kognitiven Neubewertung sowie an der kognitiven Hemmung von Reaktionen auf evokative emotionale Stimuli durch Strategien zur Emotionsregulation beteiligt zu sein (Hariri et al., 2000; Beauregard, et al., 2001).

Anatomisch verfügt der MPFC über ausgedehnte Faserverbindungen zu subkortikalen limbischen Strukturen einschließlich Amygdala. Sie moduliert vermutlich deren Einfluss an der Bildung emotionaler Impulse am ehesten im Sinne einer Top-Down-Kontrolle und stellt eine Konvergenzzone für affektive und kognitive Impulse dar (Damasio, 1994; Le Doux,

1996; Lane et al., 1997c; Abercrombie et al., 1998; Drevets et al. 1998a; Morgan und Le Doux, 1999; Taylor et al., 2003).

### **Anteriorer cingulärer Kortex**

Der anteriore cinguläre Kortex (ACC; Brodmann Areae 24, 25, 32, 33) besitzt ausgedehnte, reziproke Faserverbindungen in kortikale (z.B. Brodmann Areae 9 und 10) und subkortikale Strukturen, insbesondere zu Amygdala (Devinsky et al., 1995). Die Funktionen dieser kortikalen Region sind vielfältig und in ihrer Vollständigkeit nicht verstanden. Gängige Modelle beschreiben die Beteiligung des ACC an der Aufmerksamkeitsbildung, dem Bewusstwerden von Emotion, der Wahrnehmung intero- und exterozeptiver emotionaler Reize (Lane et al., 1998; Whalen et al., 1998b; Bush et al., 2000; Critchley et al., 2000; Critchley et al., 2001). Läsionsstudien beschreiben teilweise schwere Veränderungen des Persönlichkeitsstils von Betroffenen unter Beeinträchtigung einer Reihe von Fertigkeiten für den Umgang mit Emotionen. Häufige klinische Bilder bei Läsionen sind Apathie und emotionale Instabilität (Devinsky et al., 1995). Weitere Funktionen des ACC sind die Zuordnung von emotionaler Bewertung externer Ereignisse zu Handlungsimpulsen für den Entwurf von angemessenen Reaktionen (Bush et al., 2000). Bei konfliktreicher Diskrepanz zwischen Informationen von außen und internalisierten Überzeugungen ist die neuronale Aktivität dieser Region erhöht (Critchley et al., 2000). Als Region, die an der Decodierung der Salienz von Reizen beteiligt ist, könnte der ACC ebenfalls dazu beitragen, die Sensitivität einer Person auf spezifische Stimuli zu erhöhen und die Richtung der Aufmerksamkeit zu beeinflussen (Lane et al., 1998; Lane et al., 1999). Versuchte man, bestimmte emotionale Qualitäten den Regionen im Gehirn zuzuordnen, fiel eine besondere Beteiligung des ACC bei Depression und Trauer auf (Mayberg et al., 1997; Drevets 1998b; Lane et al., 1999; Mayberg et al., 1999).

Der ACC ist ebenfalls an kognitiven Prozessen beteiligt. Besonders erfolgreiche Paradigmen, mit denen gezielt Emotionen evoziert wurden, nutzen das Potential autobiographischer Erinnerungen. Passend dazu wurde der ACC in über 50% der fMRT Untersuchungen während des Triggers von Emotionen durch Erinnerungen aktiviert. Dagegen induzierten nur 30% der Paradigmen, in denen visuelle und 0% derer, in denen akustische Reize zur Induktion verwendet wurden, eine Erhöhung der BOLD-Response in ACC (Reiman et al., 1997; Teasdale et al., 1999; Cabeza und Nyberg, 2000). Nimmt man an, dass der ACC vor allem an kognitiven Funktionen, der Modulation von Aufmerksamkeit, der Bahnung von Exekutivfunktionen teilnimmt und anatomisch sowie funktionelle Verbindungen mit subkortikalen limbischen Strukturen besitzt, die wahrscheinlich an der Verarbeitung emotional valenter Impulse beteiligt sind, liegt die Hypothese nahe, dass ein

Teil seiner Aufgabe auch die kognitive Begleitung emotionaler Reaktionen oder vice versa sein könnte (Teasdale et al., 1999).

### **Insula**

Paradigmen, in denen autobiographische Gedächtnisinhalte zur Triggerung von Emotionen verwendet wurden, wiesen in funktionellen bildgebenden Untersuchungen um 60% häufiger eine Aktivierung der Insula auf als andere Paradigmen, die zur Induktion von Emotionen dienen (Lane et al., 1997a; Reiman et al., 1997).

Ergebnisse aus tier- und humanexperimentellen Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass die Insula an der Bewertung von sowohl intern als auch extern generierten Stimuli mit emotionaler Valenz beteiligt ist. Es wird vermutet, dass nach dem individuellen Bewertungsprozess efferente Neurone der Insula physiologische Reaktionen induzieren. Dies könnte eine Erklärung für die charakteristischen physiologischen Reaktionen sein, die mit Emotionen einhergehen (Reiman et al., 1997). Die anatomisch neuronale Verknüpfung von Insula mit Amygdala ist nachgewiesen. Über diese Pfade kommuniziert die Insula wahrscheinlich enterozeptive somatische Impulse, die durch emotionale Stimuli induziert wurden, zu Amygdala (Augustine, 1996; Craig, 2002). Dieses Korrelat ist die Basis der „Somatic-Marker“-Hypothese in der unter anderem die Entstehung des spontanen „Bauchgefühls“ in verschiedenen Situationen modellhaft Erklärung finden soll (Le Doux, 1994; Damasio, 1999). Dieses „Bauchgefühl“ könnte evolutionär von Vorteil sein, da es eine implizite Wahrnehmung bewerten lässt und Entscheidungsprozesse beschleunigen hilft (Reiman et al., 1997). Gestützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass Insula eher unspezifisch aber zuverlässig auf generell aversiv decodierte Emotionen reagiert (Schienle et al., 2002). Tierexperimentelle Untersuchungen sprechen ebenfalls für die Bedeutung von Insula bei der Konditionierung auf aversive Stimuli. Funktionell bildgebende Untersuchungen beim Menschen weisen weiterhin auf ihre Bedeutung bei Wahrnehmung und Erleben von Schmerz, Erwartungsangst sowie bei der Verarbeitung weiterer negativer Emotionen wie Schuld hin (Shin et al., 2000).

### **1.3 Verarbeitung verhaltensverstärkender, belohnender Stimuli**

Im Gegensatz zu der Verarbeitung emotionaler Stimuli ist der regionale Einfluss von Neurotransmittern, insbesondere dem des dopaminergen Systems auf die Funktionalität beteiligter Hirnregionen während der Verarbeitung von Belohnungsreizen besser erforscht. So fördert Dopaminausschüttung im ventralen Striatum die Antizipation von Belohnung, die Verschlüsselung von Belohnungsreizen sowie die Zuordnung des Wertes eines belohnungsanzeigenden Reizes (Schultz, 1997; Zink et al., 2003). Tierversuche weisen

darauf hin, dass die benannten Vorgänge in sich über eigene neurobiologische Repräsentationsareale verfügen (Berridge und Robinson, 1998). So sprechen elektrophysiologische Untersuchungen am Tier sowie Ergebnisse von fMRT Studien am Menschen dafür, dass insbesondere das Kerngebiet des Nucleus accumbens eine entscheidende Rolle bei der Antizipation von belohnenden Reizen spielt. Im Gegensatz dazu sind Anhebungen der BOLD-Response im orbitofrontalen und ventromedial-präfrontalen Kortex für die Situation beschrieben, nachdem eine Belohnung empfangen worden ist. Dies galt nicht für die Antizipation dieser Reize. Blieb die antizipierte Belohnung jedoch aus, so reagierten die benannten Regionen mit einer Abnahme der BOLD-Response. Untersuchungen des dopaminergen Systems wiesen zeitgleich auf eine Abnahme der Aktivität der den Nucleus accumbens versorgenden dopaminergen Neurone im Mittelhirn hin (Mirenowicz und Schultz, 1996; Schultz et al., 2000; Knutson et al., 2001; Knutson et al., 2003). So verursachen z.B. Amphetamine eine Erhöhung der Dopamin-Konzentration in den Synapsen dopaminergener Neurone des Striatums. In pharmakologischen Provokationsstudien korreliert dieser Effekt mit einer Auslösung von Euphorie bei Probanden. Analog dazu könnte die vermehrte Ausschüttung von Dopamin während der Antizipation von Belohnung zu einer positiven Auslenkung des momentanen Affektes der betroffenen Person führen (Volkow et al., 1999; Drevets et al., 2001). Weiterhin könnte die Veränderung der dopaminergen Transmission ebenfalls die Ursache des erhöhten Arousal bei der Antizipation von Verlust sein (Knutson et al., 2004). Obwohl der Effekt von Dopamin bei der Entstehung von positiven Emotionen beteiligt zu sein scheint (Breiter et al., 1997; Di Chiara et al., 2004), konnten positive Emotionen immer noch ausgelöst werden, nachdem die mesostriatalen dopaminergen Fasern zerstört wurden. Dies spricht dafür, dass an der Entstehung dieser Valenz noch weitere Neurotransmittersysteme, wie zum Beispiel das Opioidsystem, beteiligt sind (Berridge und Robinson, 1998).

Es ist im Detail jedoch noch unklar, zu welchen Anteilen die dopaminerge Neurotransmission die Kodierung von belohnungsanzeigenden Reizen sowie die Antizipation von Belohnung beeinflusst. Es wird ebenfalls diskutiert, ob die Aufgabe des Dopamins eher darin besteht, den Antrieb den Reiz zu beschaffen zu modulieren, oder aber die Konditionierung vorzunehmen, mit der die Belohnung an einen hinweisgebenden Reiz verschlüsselt wird (McClure et al., 2003; Zink et al., 2004).

Die Funktion des ventralen Striatum scheint jedoch nicht auf die Verarbeitung von Belohnungsreizen beschränkt zu sein; es gibt gute Hinweise darauf, dass es ebenfalls an der Verarbeitung aversiver Reize beteiligt ist (Becerra et al., 2001; Jensen et al., 2003). Bildgebende Untersuchungen beim Menschen, die mit Schmerzereignissen assoziiert waren, zeigten eine robuste Beteiligung des ventralen Striatums bei der Verarbeitung dieser Stimuli. Die Aktivierung spricht für die Bedeutung dieser Region für die Antizipation aversiver

Ereignisse und möglicherweise auch bei der Koordination einer angemessenen Verhaltensantwort (Seymour et al., 2004). Die Bedeutung des dopaminergen Systems für die Konditionierung und Verarbeitung aversiver, verstärkender Reize ist nicht geklärt. Möglicherweise jedoch ist diese hier geringer als bei der Verarbeitung belohnender Reize (Mirenowicz und Schultz, 1996; Horvitz, 2000). Einige Arbeitsgruppen vertreten die Hypothese, dass die Ausschüttung von Dopamin – während der Antizipation von aversiven Stimuli – die Ausführung von Vermeidungssituationen erleichtert. Sollte sich diese Hypothese bestätigen, könnte die Funktion der Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens als die eines Prädiktors salienter Ereignisse mit verschiedener Valenz interpretiert werden, und so die Basis für eine aktive angemessene Verhaltensreaktion des Individuums bilden (Ikemoto und Panksepp, 1999; Ito et al., 2000).

### **Der Einfluss von Dopamin auf Lernmechanismen**

Schultz und Mitarbeiter (1997) beobachteten an Primaten, dass die Vergabe einer Belohnung zu einer kurzfristigen Erhöhung der striären und frontalen Dopaminfreisetzung führt. Wurde der Primat auf einen hinweisgebenden Reiz konditioniert, dann wurden die dopaminergen Nervenzellen aus dem mesolimbischen System zwar nach Darbietung des konditionierten Stimulus verstärkt aktiv, nicht jedoch beim Eintreffen der Belohnung. Offensichtlich ist aber die Aktivierung mesencephaler dopaminergener Neuronen für das Empfinden von Genuss während des Verzehrs der Belohnung nicht entscheidend. Möglicherweise führt die Aktivierung dopaminergener Neuronen dazu, dass der Primat seine Aufmerksamkeit auf diesen Stimulus lenkt und sich auf den Empfang der Belohnung vorbereitet (Schultz et al., 1997). In einem translationalen Ansatz auf die Situation der Einnahmen von abhängigkeits erzeugenden Substanzen übertragen gedacht, würde das bedeuten, dass hinweisgebende Reize (Cues) als konditionierte Reize von einer verstärkten Dopaminfreisetzung begleitet werden. Die betroffene Person lenkt dann ihre Aufmerksamkeit auf diese Reize und könnte Verlangen nach der Droge entwickeln (Robinson und Berridge, 1993). Im Tierversuch konnte auch beobachtet werden, dass nach der reizinduzierten kurzdauernden Dopaminausschüttung ein langsamer, kontinuierlicher Anstieg der Dopaminkonzentration im Ncl. accumbens folgt, der mit erhöhtem Drogensuchverhalten der Tiere einherging (Phillips et al., 2003).

## **1.4 Bildgebende Untersuchungen bei Persönlichkeitsstörungen**

### **1.4.1 Einführung in das Thema Persönlichkeitsstörungen**

Epidemiologische Daten zeigten, dass in den Jahren 2001 und 2002 14,8% der volljährigen US-amerikanischen Bevölkerung die Kriterien mindestens einer Persönlichkeitsstörung (PS) nach DSM-IV-TR erfüllten. Am häufigsten wurde mit 8% die Diagnose der zwanghaften PS gestellt, gefolgt von der Diagnose der paranoiden PS (4,4%), der antisozialen PS (3,6%), der schizoiden PS (3,1%), der ängstlich-vermeidenden PS (2,4%), der histrionischen PS (1,8%), und der dependenten PS (0,4%) (Grant et al., 2004). Die Lebenszeitprävalenz einer narzisstischen PS betrug 6,2%, die einer borderline PS 5,9% und die einer schizotypen PS 4,2% (Grant et al., 2008; Stinson et al., 2008; Pulay et al., 2009). Frauen erfüllten häufiger die Kriterien der ängstlich vermeidenden, abhängigen oder paranoiden PS als Männer ( $p < 0.05$ ). Männer erfüllten häufiger die Kriterien einer narzisstischen, antisozialen oder schizoiden PS ( $p < 0.05$ ). Keine Geschlechtsunterschiede bestanden bei den Diagnosen einer zwanghaften, schizoiden oder histrionischen PS. Die Diagnose einer borderline PS war bei Männern und Frauen gleich häufig (Grant et al., 2004; Grant et al., 2008; Stinson et al., 2008; Pulay et al., 2009).

Das Konstrukt „Persönlichkeitsstörung“ ist nur eingeschränkt operationalisierbar und damit nicht stabil. Trotz der teilweise unübersehbaren klinischen Auffälligkeiten der Betroffenen hat die Wissenschaftsgemeinschaft bisher keinen Konsens finden können ob es sich bei diesen Auffälligkeiten um Normvarianten oder tatsächlich um psychische Erkrankungsbilder handelt (z.B. Kendell, 2002). Bestehende, diagnoseverbindliche und alternative Modelle werden diskutiert (Morey et al., 2007). Unbestritten und über alle Diskussionen hinweg steht jedoch, dass bei Patienten mit diesen Störungsbildern auch eine Störung des emotionalen Systems vorliegt. Dieser, die Störungsmodelle überdauernde Befund bietet die Grundlage der hier vorliegenden Habilitationsarbeit. Ein erwähnenswerter Sonderfall stellt hierbei die Gruppe der so genannten Cluster B-Persönlichkeitsstörungen unter denen die narzisstischen, histrionischen, borderline und antisozialen Diagnosen subsumiert sind. Betroffene zeigen hier überdurchschnittlich häufig Störungen ihrer Emotionsregulation, die klinisch mit überschießenden emotionalen Reaktionen und nicht selten mit verminderter Verhaltenshemmung einhergehen.

Einblick in den oben genannten Sachverhalt geben die aktuell gültigen Kriterien der DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) sowie die offen geführte wissenschaftliche Diskussion um deren Revision im Jahre 2013 ([www.dsm5.org](http://www.dsm5.org)). Nach den aktuell gültigen diagnostischen Kriterien der DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) werden Persönlichkeitsstörungen als Persönlichkeitszüge aufgefasst, die störungsübergreifend folgendermaßen charakterisiert sind:

„Das wesentliche Merkmal einer Persönlichkeitsstörung ist ein anhaltendes Muster von innerem Erleben und Verhalten, das merklich von den Erwartungen der soziokulturellen Umgebung abweicht“. Es gibt sechs Kriterien für die Diagnosestellung:

- Mindestens zwei der folgenden Bereiche sind beeinträchtigt: Denken, Affektivität, Beziehungsgestaltung oder Impulskontrolle.
- Die Muster sind überdauernd, tiefgreifend und unflexibel.
- Das Muster führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Leiden und Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
- Das Muster kann zumindest bis zur Adoleszenz oder bis zum frühen Erwachsenenalter zurückverfolgt werden.
- Das Muster kann nicht als Manifestation oder Folgeerscheinung einer anderen psychischen Störung erklärt werden.
- Das Muster geht nicht auf direkte, körperliche Wirkungen einer Substanz (z.B. Droge, Medikament, Vergiftung) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.

Nach dem System der DSM-IV-TR werden nun in einem weiteren diagnostischen Schritt die einzelnen Kriterien der 10 verschiedenen aufgeführten Störungsbilder kategorial abgeprüft. Dabei sind unter jeder Subdiagnose (narzisstische PS, paranoide PS, schizoide PS, schizotypische PS, antisoziale PS, borderline PS, histrionische PS, ängstlich-vermeidende PS, abhängige PS und zwanghafte PS) jeweils zwischen 7 und 9 bzw. 12 Kriterien zu prüfen. Sind eine vordefinierte Anzahl von Kriterien (Cut Off) erfüllt, so kann die Diagnose gestellt werden (American Psychiatric Association, 2000). Die Möglichkeit mit Hilfe dieses Konstruktes reale Verhältnisse ausreichend abbilden zu können, wird jedoch derzeit stark angezweifelt (siehe [www.dsm5.org](http://www.dsm5.org)). Die aktuelle Diskussion schlägt eine komplette Revision des Kapitels und damit der diagnostischen Kriterien aller Persönlichkeitsstörungen wie folgt vor:

Als Basiskriterien zur Definition von Persönlichkeitsstörung sollten nach einem ersten Entwurf der DSM-V zukünftig gelten, dass Personen mit Persönlichkeitsstörungen eine zeitlich und situativ überdauernde Störung

- innerhalb der beiden Dimensionen
  - „*Integrität des Selbst*“ (Identität, Selbstkonzept, Eigenständigkeit) sowie der Dimension
  - „*Effektive zwischenmenschliche Funktionen*“ (Empathiefähigkeit, Vertrautheit, Fähigkeit zur Zusammenarbeit, Einschätzung und Abgrenzung gegenüber anderen Personen) aufweisen.

Das Fehlverhalten muss abweichend von kulturellen Gepflogenheiten und nicht auf eine andere Erkrankung oder Substanzwirkung zurückzuführen sein. Der Schweregrad der individuellen Abweichung jedes Items soll dann auf einer 5 stufigen Skala zwischen „keine Störung“ bis „extreme Störung“ gewichtet angegeben werden.

- von der Norm stark abweichender und überdauernder Persönlichkeitseigenschaften (Traits) aufweisen. Um diese Eigenschaften zusammen zu fassen, wurden 6 Traits mit jeweiligen Untereigenschaften gebildet. Die Traits lauten:
  - Negative Emotionalität
  - Introversion
  - Feindseligkeit
  - Disinhibition
  - Zwanghaftigkeit
  - Schizotypie

Der Schweregrad der individuellen Abweichung auf Ebene der Traits soll dann auf einer 4 stufigen Skala zwischen den Stufen „nichtbeschreibend“ bis „hervorragend beschreibend“ gewichtet für jedes Item angegeben werden.

Aufgrund niedriger empirischer Evidenz, hoher Komorbidität und mangelnder Abgrenzbarkeit von anderen Subdiagnosen wird vorgeschlagen die Diagnosen paranoide PS, schizoide PS, histrionische PS, narzisstische PS und abhängige PS aus dem Subdiagnosenkatalog zu streichen ([www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/RationaleforProposingFiveSpecificPersonalityDisorderTypes.aspx](http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/RationaleforProposingFiveSpecificPersonalityDisorderTypes.aspx)). Für die 5 verbleibenden Diagnosegruppen sind die empirischen Evidenzen nach Einschätzung der Arbeitsgruppe ausreichend, so dass hier eigene Diagnosegruppen und Kriterienkataloge, die sich an den Basiskriterien orientieren, bestehen bleiben sollen (Skodol et al., 2002a, 2002b; Grant et al., 2004; Patrick et al., 2009). Die Diskussion ist noch offen. 2013 sollen jedoch die bis dahin erzielten Ergebnisse der Arbeitsgruppe „Personality and Personality Disorders“ im Rahmen der DSM-V Kriterien verbindlich werden ([www.dsm5.org/about/Pages/Timeline.aspx](http://www.dsm5.org/about/Pages/Timeline.aspx)).

#### **1.4.2 Neurobiologie und Persönlichkeitsstörungen**

Obwohl die Definition von Persönlichkeitsstörung komplex und nicht abschließend gegeben ist (siehe 1.4.1) ist es bei Persönlichkeitsstörungen möglich auf symptomatischer Ebene neurobiologische Hypothesen zu formulieren. Fortschritte in der Methodik neurobiologischer Forschung haben unser Verständnis um die Bedeutung neuronaler Feedbackschleifen, Genetik, Neuromodulatoren und Umwelteinflüssen für die Regulation gesunden Verhaltens erweitert. Sie erlauben heute den Entwurf präzise gefasster neurobiologischer Hypothesen für die Pathogenese psychopathologischer Vorgänge und Persönlichkeitsstörungen zu prüfen. Individuelle Unterschiede bei der Regulation von kognitiven und emotionalen Prozessen sowie der Steuerung von Handlungsimpulsen können in ihren Extremen zur Ausbildung von schizotypischen oder borderline typischen Persönlichkeitszügen führen (Siever und Weinstein, 2009). Eine niedrige Schwelle zur Umsetzung impulsiven Handelns, wie sie bei borderline und antisozialer Persönlichkeitsstörung besteht, ist wahrscheinlich an

eine exzessive Aktivierbarkeit von Amygdala und eine reduzierte Hemmung durch den präfrontalen Kortex unter Beteiligung des serotonergen Systems gekoppelt (Hariri et al., 2003; Heinz et al., 2005). Affektive Instabilität könnte durch eine überschießende limbische Reagibilität, vermittelt durch GABAerge, glutamaterge und cholinerge Neuronen entstehen. Eine so induzierte hohe Sensitivität auf Umweltreize mit emotionalen Inhalten ist möglicherweise die Ursache der Dysregulation bei Patienten mit Borderline- oder anderen Cluster B Persönlichkeitsstörungen (Kellner et al., 1987; Steinberg et al. 1997; Hollander et al. 2005; Nickel et al. 2008). Störungen bei der Organisation kognitiver Prozesse und dadurch induzierte Informationsverarbeitung mit einer dechronisierten, verzerrten Wahrnehmung und Verarbeitung von Umweltreizen unter Verlust der Fähigkeit zur Einschätzung der realen Situation können die Grundlage von Cluster A Persönlichkeitsstörungen bilden (Siever und Weinstein, 2009). Eine niedrige Schwelle zur Auslösung von Angst könnte die Grundlage für die Ausbildung von vermeidenden, abhängigen und zwanghaften Persönlichkeitsstörungen, wie sie in der Gruppe der Cluster C Persönlichkeitsstörungen zusammengefasst sind, bieten (Siever und Weinstein, 2009). Veränderungen in beteiligten neuronalen Netzen können zu einer verzerrten Eigenwahrnehmung sowie Wahrnehmung fremder Personen führen (Siever und Weinstein, 2009).

#### **1.4.3 Impulsivität und Aggressivität:**

Eine herabgesetzte Kontrolle und besonders eine unreflektiert ungebremste Ausübung aggressiver Handlungsimpulse sind pathognomonisch für Patienten mit einer Cluster B Persönlichkeitsstörung (Siever und Weinstein, 2009). Der präfrontale Kortex, insbesondere die orbitofrontale und anterior cinguläre Region sind an der Planung von angemessenen Handlungen und der Hemmung von emotionalen Impulsen, die durch tiefer gelegene Hirnregionen induziert werden, beteiligt („Top-Down“ Regulation) (Siever et al., 2008). Exzessive und aggressive Verhaltensweisen weisen auf eine Störung dieser kortikalen „Top-Down“ Kontrolle hin. Eine Regulationsstörung für Gefühle wie zum Beispiel Frustration, Wut oder Angst kann die Folge sein (Siever et al., 2008). Tatsächlich weisen Untersuchungen bei aggressiven Personen auf einen reduzierten Metabolismus im präfrontalen Kortex („Top“) hin (Goyer et al. 1994; New et al. 2004; Siever et al., 2008); die BOLD-Reaktion in Amygdala („Down“) ist jedoch zumindest bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung erhöht, so dass eine Regulationsstörung („Top-Down“) vorliegen könnte (Herpertz et al., 2000; Herpertz et al., 2001). Dem serotonergen System wird eine modulierende Rolle bei dieser Regulation zugeschrieben, da es Hinweise gibt, dass der Einfluss von Serotonin den Informationsfluss zwischen diesen Regionen bahnt (Brown et al., 1982, Coccaro et al., 1990; New et al., 2004; Winstanley et al., 2004). Es spricht einiges dafür, dass die normale Kommunikation zwischen

dem präfrontalen Kortex und Amygdala bei Patienten mit einer Borderline Persönlichkeitsstörung und solchen mit häufig auftretendem, aggressiven Verhalten gestört ist. Dabei ist es die Aufgabe des präfrontalen Kortex, die Impulse von Amygdala zu hemmen (New et al., 2007).

#### **1.4.4 Störung der Affektregulation**

Obwohl affektive Instabilität durch kurze, meist nur von Minuten bis wenige Stunden anhaltenden Schwankungen aus der Grundstimmung heraus hin zu depressivem, ängstlich irritiertem Befinden sowie raschen Stimmungswechseln gekennzeichnet ist, ist es in der Praxis oft schwierig, eine Störung der Affektregulation von einer Impulskontrollstörung zu unterscheiden. Aus biologischer Sicht gibt es große Überschneidungsbereiche. Hirnregionen, die zum Beispiel an der Steuerung von Ärger beteiligt sind, scheinen ebenfalls an der Regulation von Angst und anderen Emotionen beteiligt zu sein (Siever, 2009). Funktionelle kernspintomographische Untersuchungen bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung weisen auch hier auf eine Verminderung der hämodynamischen BOLD-Antwort des orbitofrontalen und anterior cingulären Kortex sowie einer Erhöhung des regionalen Blutflusses im dorsolateralen präfrontalen Kortex während der Evozierung der emotionalen Qualität „Verlassenheit“ hin (Schmahl et al., 2004). Analog zu diesem Befund führte die Exposition von Borderline-Patienten zu emotionalen Gesichtsausdrücken ebenso wie bei der Exposition zu Bildern mit emotionalem Inhalt zu einer Alteration der BOLD-Response im anterioren Cingulum und Amygdala (Herpertz et al., 2001; Donegan et al., 2003; Koenigsberg et al., 2009). Diese neurobiologischen Ergebnisse zeigen, dass eine biologische Differenzierung zwischen Störungen der Impulskontrolle und Affektregulation bis zum heutigen Zeitpunkt nicht getroffen werden konnte (Coccaro et al., 2007; New et al., 2007).

#### **1.4.5 Angst**

Bildgebende Befunde bei Störungen mit sozial-ängstlichem Profil weisen auf eine erhöhte Reagibilität von Amygdala (Etkin und Wager, 2007) und Störungen des dopaminergen und serotonergen Systems hin (Schneier et al., 2002). Eine niedrige Verfügbarkeit von aktiven Dopamintransportern (Johnson et al. 1994; Tiihonen et al., 1997) und Abnahme der Dopamin D2-Rezeptorverfügbarkeit (Schneier et al., 2000) wurde vor allem bei Patienten mit sozialen Angststörungen beschrieben. Ebenso wird die erhöhte Sensitivität des serotonergen Systems bei Patienten mit sozialer Phobie beschrieben (Tancer, 1999). Passend dazu gibt es Hinweise darauf, dass Patienten mit sozialen Angststörungen sowohl auf Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Schneier et al., 2003) als auch dopaminerg wirksame Antidepressiva, wie Mono-Amino-Oxidasehemmer eine Verbesserung ihrer

Symptomatik erfahren (Schneider et al., 2002). Die anxiolytische Wirkung von Benzodiazepinen ist auf die GABAerge Wirkung der Substanzklasse zurückzuführen (Gallager, 1978).

## 1.5 Bildgebende Untersuchungen bei Abhängigkeitserkrankungen

Ein ausgeprägter Konsum abhängigkeiterzeugender Substanzen ist nicht automatisch mit dem Vorliegen einer Abhängigkeitserkrankung gleichzusetzen. Grundlegend für die Unterscheidung von Abhängigkeit und Missbrauch sind spezifische, dysfunktionale Verhaltensmuster, deren neurobiologische Korrelate bereits zu einem Teil nachgewiesen werden konnten. Die diagnostischen Leitlinien für Abhängigkeitserkrankungen sind jeweils in den Klassifikationssystemen ICD-10 (Dilling et al., 2004) und DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) festgelegt. Dabei gilt in beiden Systemen, dass mindestens drei der genannten Kriterien über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten vorgelegen haben müssen, damit die Diagnose „Abhängigkeit“ gestellt werden kann.

Nach ICD-10 sind die Kriterien für eine Abhängigkeitserkrankung:

- Ein starker Wunsch oder Zwang die Substanz zu konsumieren
- Eine verminderte Kontrollfähigkeit über den Konsum der Substanz
- Ein substanzspezifisches, körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums
- Nachweis einer Toleranzbildung
- Vernachlässigung anderer Vergnügen/Aktivitäten zugunsten des Konsums oder um sich von dessen Folgen zu erholen
- Anhaltender Konsum trotz des Nachweises und Wissens um eindeutig schädliche Folgen

Die Kriterien der nordamerikanischen DSM-IV-TR sind nahezu identisch. In der DSM-IV-TR wird jedoch den Folgen für die soziale Situation des Patienten eine größere Wichtigkeit beigemessen.

Das Kernsymptom einer Suchterkrankung ist das stark reduzierte Vermögen des Betroffenen, sein Konsumverhalten aufzugeben oder unter Kontrolle zu bringen. Als zentraler Pathomechanismus wurde das Modell der *Sensitivierung* postuliert.

Das Phänomen der Sensitivierung beschreibt eine verstärkte Wirkung der Substanz bei erneuter Exposition, der vor allem im Rückfallgeschehen eine zentrale Bedeutung zukommen könnte (Robinson und Berridge, 1993; Robinson und Berridge, 2001). Wenn der erneute Konsum – auch nach längerfristiger Abstinenz – noch auf ein sensitiviertes System trifft und somit zu gesteigerten Wirkungen führen kann, dann wäre erklärlich, wieso selbst

eine kleine Dosis zum Wiederauftreten abhängigen Verhaltens führen kann. Die wichtigsten der hier angesprochenen Mechanismen sollen im Folgenden im Bezug zu ihren neurobiologischen Grundlagen und den sich andeutenden Behandlungsmöglichkeiten diskutiert werden.

### **1.5.1 Toleranzentwicklung**

Verschiedene Substanzen mit Abhängigkeitspotential stimulieren die Dopaminfreisetzung im Bereich des dorsalen und ventralen Striatums, das auch als Nucleus accumbens bezeichnet wird (Di Chiara und Imperato, 1988; Joyce und Rayport, 2000). Es wurde postuliert, dass diese reizabhängige Dopaminausschüttung subjektiv belohnend sei und zum verstärkten Auftreten all jener Verhaltensweisen führe, die die dopaminerge Stimulation ausgelöst haben, so dass es zur chronischen Drogeneinnahme komme (Wise, 1988; Berridge und Robinson, 1998). Eine neurobiologisch fundierte Toleranzbildung wurde besonders im Hinblick auf das dopaminerge Verstärkungssystem diskutiert (Wise, 1988; Koob und Le Moal, 1997; Koob und Le Moal, 2001). Demnach führt die Einnahme verschiedenster Drogen auf Grund der wiederholten Dopaminfreisetzung langfristig zu einer gegenregulatorisch bedingten, verminderten Empfindlichkeit ("Sensitivität") der zentralen Dopaminrezeptoren (Rommelspacher et al., 1992). Weiterhin zeigten bildgebende Studien an Patienten mit Alkohol-, Opiat- oder Kokainabhängigkeit in Phasen der Abstinenz zusätzlich eine Reduktion der zentralen Dopamin D2-Rezeptoren, die sich wahrscheinlich gegenregulatorisch während des chronischen Substanzkonsums und der damit verbundenen Dopaminfreisetzung eingestellt hatte. Dieser Befund blieb bei einigen Patienten über viele Monate bestehen und erholte sich nur sehr langsam (Heinz et al., 1996; Lingford-Hughes und Nutt, 2003). Wenn nun in der Abstinenz die externe Stimulation der Dopaminfreisetzung entfällt (Rossetti et al., 1992), sollte der resultierende Mangel dopaminerger Neurotransmission zu einem Ausfall des Belohnungssystems führen. Es wurde angenommen, dass sich diese Störung des Belohnungssystems subjektiv als depressiv-dysphorische Verstimmung oder Anhedonie manifestiert (Wise, 1982; Heinz et al., 1994; Koeltzow und White, 2003).

### **1.5.2 Sensitivierung**

Mit Sensitivierung ist die Wirkungszunahme einer Substanz bei gleicher Dosierung nach wiederholter Einnahme gemeint (Empfindlichkeitssteigerung). Dabei unterliegt meistens nur ein Teil der Substanzeffekte einer Sensitivierung. Ein anderer Teil kann zeitgleich einer Toleranzentwicklung unterliegen. Beiden Effekten liegen wahrscheinlich unterschiedliche biologische Anpassungsprozesse zugrunde. Bisher ist Sensitivierung bei zwei verschiedenen pharmakologischen Effekten bekannt. Zum einen die Sensitivierung

psychomotorisch aktivierender Wirkungen und zum anderen die Ausbildung einer Anreizhervorhebung (incentive salience), bei der es zu einer verstärkten Wahrnehmung substanzspezifischer Reize (Cues) und einem Drogenverlangen („Craving“) kommt (Robinson und Berridge, 2003).

Bei chronischem Alkoholkonsum zeigten Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko Hinweise auf einen verstärkten Dopaminumsatz, der Teil der Sensitivierungsprozesse sein könnte (George et al., 1992). Zudem beobachteten Tiihonen und Mitarbeiter (1998) eine erhöhte Dopaminproduktion im Striatum abstinenter alkoholabhängiger Patienten im FDOPA PET. Insgesamt gibt es aber bisher kaum Daten aus funktionellen bildgebenden Untersuchungen, die zur Beschreibung von Sensitivierungsprozessen herangezogen werden könnten.

### **1.5.3 Reizinduziertes Verlangen**

In der Motivationspsychologie wird zwischen Verlangen im Rahmen einer Reiz- (Cue-) getriggerten Anreizhervorhebung und dem „kognitiven“ Verlangen unterschieden. Unter kognitivem Verlangen wird die bewusste Erwartungshaltung einer Person an den gewünschten Effekt einer bestimmten Substanz verstanden (Berridge und Robinson, 2003). Cues, die bei abhängigen Personen auf den abhängigkeiterzeugenden Stimulus hinweisen, können ein so genanntes „Magnetverhalten“ auslösen, das bis hin zum zwanghaften Konsum der Substanz führen kann, ohne Genuss auszulösen oder einen solchen in Aussicht zu stellen. Dieses Verhalten kann sich bewusst oder nicht-bewusst einstellen (Berridge und Robinson, 2003).

In den letzten Jahren wurden mehrere funktionell bildgebende Untersuchungen durchgeführt, bei denen die Reaktion auf drogenassoziierte Reize (Cues) untersucht wurden. Einige bildgebende Studien mit drogenspezifischen Cues ergaben bei abhängigen Patienten Hinweise auf eine verstärkte Aktivierung im ventralen und dorsalen Striatum, im Thalamus, im orbitofrontalen Kortex sowie in weiteren Regionen, die an Lern-, Erinnerungs-, und emotionalen Prozessen beteiligt sind (Breiter et al., 1996; Rauch et al., 1994).

### **Alkohol**

In einer fMRT Studie wurde das subjektive Verlangen nach Alkohol (Craving) bei abstinenten Alkoholpatienten durch Präsentation alkohol-assoziiertes und neutraler Geruchsreize ausgelöst. Es zeigte sich eine reiz-assoziierte Aktivierung in der rechten Amygdala und im Cerebellum (Schneider et al., 2001), die sich während der Abstinenz zurückbildete. Bei Präsentation alkohol-assoziiertes und neutraler Bildreize (Gruesser et al., 2000; Wrase et al., 2002) wiesen abstinente Alkoholabhängige eine Cue-induzierte Aktivierung im dorsolateralen und orbitofrontalen Kortex, im Anteriores cingulum und im ventralen Striatum / Nucleus accumbens auf (Braus et al., 2001). Wenn den alkoholabhängigen Patienten nach

dem Konsum einer wenige Tropfen umfassenden Menge Alkohol visuelle Alkoholreize präsentiert wurden, entwickelten sie ein ausgeprägteres Verlangen nach Alkohol als eine gesunde Kontrollgruppe. Im fMRT war zeitgleich das BOLD-Signal im präfrontalen Kortex, linken Ncl. accumbens, anterioren Cingulum und dem linken orbitofrontalen Kortex im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe erhöht. Diese Befunde korrelierten ebenfalls mit dem Craving der Patienten (Myrick et al., 2004).

### **Heroin**

Heroinabhängige Patienten zeigten während der Präsentation akustischer, drogen-assoziiertes Cues eine Zunahme des regionalen Blutflusses im anterioren Cingulum, den Basalganglien, der Insula, im Zerebellum und im Gyrus parahippocampalis (Weinstein et al., 1998).

### **Kokain**

Die Berichte von subjektiv erlebtem Craving bei Kokainabhängigen während der Präsentation visueller drogenbezogener Reize korrelierten mit einem erhöhten Glukoseumsatz FDG-PET im dorsolateralen und mediotemporalen Kortex (Grant et al., 1996) sowie mit einer Erhöhung des BOLD-Signals im fMRT im linken dorsolateral präfrontalen Kortex bei der Präsentation audiovisueller Cues (Maas et al., 1998) und dem Zerebellum während der Präsentation visueller Cues (Wexler et al., 2001). Wexler und andere beobachteten in derselben Untersuchung zudem eine – vom subjektiv erlebten Craving unabhängige – Aktivierung des anterioren Cingulums. Die reizinduzierte Aktivierung im anterioren Cingulum bei visuellen Cues kann als Folge der Aufmerksamkeitszuwendung zu einem substanzspezifischen Stimulus gewertet werden oder Ausdruck der Anstrengungen einer Person sein, im Handlungskonflikt dem Drogenreiz zu widerstehen (Childress et al., 1999; Wexler et al., 2001). Die Aktivierung des orbitofrontalen Kortex könnte einen belohnungs-antizipierenden Prozess repräsentieren, der mit zwanghaftem Suchverhalten und Kontrollverlust verbunden ist (London et al., 2000). Garavan et al. (2000) beschreiben zudem, dass Craving nach visuellen Kokainreizen mit einer Aktivierung des dorsalen und medialen präfrontalen Kortex, Cingulums und des lateralen und dorsalen Nucleus caudatus einhergeht. Wurden die Kokainreize den Kokainabhängigen visuell präsentiert und die regionalen Aktivierungsmuster im fMRT entsprechend untersucht, glichen die Befunde denen einer gesunden Kontrollgruppe, denen erotisches Bildmaterial gezeigt wurde. Die Autoren postulierten, dass dieses Aktivierungsmuster ein unspezifisches neurobiologisches Korrelat des „Verlangens“ sei, das sich auf verschiedene Objekte der Begierde richten kann. Wurde dagegen den Kokainabhängigen visuelles Material mit erotischen Inhalten präsentiert, zeigten sie im Vergleich zu den Gesunden geringer

ausgeprägte Aktivierungen im Bereich des limbischen und präfrontalen Kortex und des Zerebellums. Dies könnte ein Ausdruck für die verminderte Wirksamkeit natürlicher Verstärker bei abhängigen Personen sein.

Demnach sind kortikale und subkortikale Regionen vermutlich an der Entstehung des Drogenverlangens beteiligt, die auch bei Lernvorgängen und Entscheidungsprozessen involviert sind (Robinson und Berridge, 2003). Besonders wichtig für das Reiz induzierte Drogenverlangen ist offenbar die Aktivierung des ventralen Striatum inklusive des Nucleus accumbens, des anterioren Cingulums und des orbitofrontalen Kortex.

#### **1.5.4 Kontrollverlust**

Unter Kontrollverlust wird die Beeinträchtigung der Kontrolle über den Substanzkonsum verstanden. Befunde aus bildgebenden Studien bestätigen die klinische Beobachtung, dass das Planungs- und Handlungsvermögen von Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen bei längerer Erkrankungsdauer zunehmend beeinträchtigt wird. Bei diesen Prozessen kommt dem präfrontalen und cingulären Kortex möglicherweise eine besondere Bedeutung zu (Garavan et al., 1999). Dabei ist der präfrontale Kortex an der Ausübung von Entscheidungen beteiligt und übt einen hemmenden Einfluss auf die nachgeordneten Strukturen, insbesondere die Basalganglien („Top-Down“ Kontrolle) aus. Eine Störung dieser Funktion könnte zu inadäquaten Entscheidungen zugunsten kurzfristiger angenehmer Folgen führen, statt zugunsten später eintreffender Folgen, die für den Patienten langfristig vorteilhafter sind (Royall et al., 2002).

Bei chronischem Konsum von Kokain, Amphetamin und Alkohol können die Konsumenten erhebliche kognitive Einbußen entwickeln, die mit denen von Patienten mit orbitofrontalkortikalen Läsionen vergleichbar sind. Dabei sind besonders die Fähigkeiten zur Entscheidungsbildung und zum vorausschauenden Handeln betroffen, mit der die Konsequenzen der Handlungen abgeschätzt werden können. Patienten mit Alkohol oder Stimulantienabusus schlossen dabei im Vergleich zu einer Patientengruppe mit Schädigung des Frontalkortex ähnlich schlecht (Go / No-Go Test) bei der Durchführung strategischer Gewinnaufgaben ab und zeigten in PET Untersuchungen eine verminderte Metabolisierung von Glucose im orbitofrontalen Kortex (London et al., 2000). Die in PET Untersuchungen ebenfalls nachgewiesene Down-Regulation von Dopamin D2-Rezeptoren im Corpus striatum korrelierte bei abhängigen Patienten mit einem verminderten basalen Glucoseverbrauch im anterioren Gyrus cingulus und orbitofrontalen Kortex. Beide Regionen erhalten Projektionen aus dem mesolimbischen dopaminergen System und spielen eine Rolle bei der Beeinflussung von Motivation und Antrieb sowie bei der Hemmung emotionaler Impulse (Volkow et al., 2003). Auch Ergebnisse aus Tierversuchen sprechen dafür, dass diese Veränderungen am ehesten eine Folge des wiederholten Drogenkonsums sein können

(Porrino und Lyons, 2000). Eine reizabhängige Überaktivierung des sonst unteraktiven anterioren Cingulum und orbitofrontalen Kortex könnte mit dem Verlangen nach Alkohol und dem zwanghaften Konsum in Verbindung stehen (Goldstein und Volkow, 2002)

In einem Tierversuch wurden Gehirne von kokainabhängigen Ratten nach einer einmonatigen Abstinenzphase untersucht. Die Einnahme des Kokains führte zu einer vermehrten Aussprossung von Dendriten und Zunahme der axodendritischen Verbindungen im Ncl. accumbens, Präfrontal- und Parietalkortex. Diese Veränderungen könnten bei der Beeinflussung von Entscheidungsprozessen, Beurteilung von Situationen und der kognitiven Kontrolle bezüglich des Konsums suchterzeugender Substanzen eine Rolle spielen (Robinson et al., 2001).

Es führen aber nicht alle abhängigkeiterzeugenden Substanzen zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Beispielsweise scheint Nikotin die kognitive Leistungsfähigkeit zumindest nicht zu beeinträchtigen (Stolerman et al., 1995). Kurzfristige intravenöse Gaben von Nikotin bei abstinenten Rauchern und Nichtrauchern führte in fMRT Untersuchungen zu einer parietooccipitalen Erhöhung des BOLD-Signals (Ghatan et al., 1998). Bei Nichtrauchern ließ sich bei der Anwendung von Nikotinkaugummi eine Zunahme des BOLD-Signals im frontalen und parietalen Kortex messen (Ernst et al., 2001). In beiden Studien kam es jedoch zu keiner messbaren Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Möglicherweise kommt also der reduzierten Einflussnahme des präfrontalen Kortex auf andere Gehirnstrukturen bei dem Verlust der willkürlichen Ausübung von Kontrolle zugunsten eines automatisierten stereotypen Verhaltens eine besondere Bedeutung zu, wie es beim Kontrollverlust postuliert wird (Goldstein und Volkow, 2002).

## 1.6 Persönlichkeitsstörungen und Sucht als Komorbidität

Derzeit gibt es keine Studien, in denen das Zusammenspiel neurobiologischer Strukturen bei Menschen mit einer Persönlichkeitsstörung und einer Abhängigkeitserkrankung untersucht haben. Aus der Suchtforschung stammt das Modell, dass klinische Abhängigkeit als eine Kombination zwanghaften Verlangens bis hin zum impulsiven Kontrollverlust, z.B. Drogensuchtverhalten und dem Auftreten intensiver negativer Emotionen beschrieben werden kann, wenn der Zugang zu der Substanz verwehrt wird. Das Konzept beschreibt Sucht als individuelle Störung, die auf einer Dimension von impulsivem Verlangen und Konsum (positive Verstärkung) bis hin zu zwanghaftem Verlangen und Konsum (negative Verstärkung) verortbar ist. Negative Verstärkung entsteht durch den Wegfall aversiver Emotionen in Folge der Substanzwirkung. Schlüsselregionen sind hier das basale Vorderhirn einschließlich des ventralen Striatum und Amygdala (Koob und Le Moal, 2001).

Pharmakologische Therapiemodelle gibt es derzeit noch nicht. Betrachtet man die vorhandenen neurobiologischen Befunde für die Störungsbilder separat, fällt jedoch auf, dass eine Vielzahl der kortikalen Regionen aber auch das dopaminerge Neurotransmitter-System bei beiden Störungen involviert sind (Kapitel 1.4 und 1.5). In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung ist der Befund aber relativ unbeachtet, dass die Manipulation des dopaminergen Systems mit partiellen Dopaminantagonisten zu einer Besserung des klinischen Befundes bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankung, aber auch bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung führte (Janiri et al., 2007; Nickel et al., 2007; Thomsen et al., 2008). Psychotherapeutisch gibt es mit der Dialektisch Behavioralen Therapie für Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung und Abhängigkeitserkrankung (DBT-Sucht) und der Dualen Fokus Schema-Therapie (DFST) lediglich zwei als wirksam evaluierte Verfahren für die Behandlung dieser Störungskombination. Hier liegt lediglich die DBT-Sucht in einer strukturierten, für den breiten Gebrauch in Therapieeinrichtungen nutzbaren Form vor (Ball, 1998; Linehan et al., 1999; Linehan et al., 2002; Linehan et al., 2006). Nicht nur weil die Häufigkeit dieser Komorbiditäten sehr hoch ist, ist es unumgänglich, zukünftig mehr Forschungsaufwand auf Ebene der Neurobiologie mit dem Ziel der Entwicklung pharmakologischer Optionen sowie auf der Ebene der Psychotherapie für diese Patienten zu betreiben. Es ist jedoch notwendig, wie es von vielen Arbeitsgruppen auch bereits durchgeführt wird, das Konstrukt der Persönlichkeitsstörung auf klinische Einzelsymptome herunter zu brechen, um gezieltere Hypothesen bilden und prüfen zu können.

## 2 Ergebnisse eigener Arbeiten

### 2.1 Berechnung der Dopamin-Speicherkapazität in Neuronen emotionsverarbeitender Strukturen

PET Untersuchungen mit dem radioaktiven Tracer  $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$  (FDOPA) sind Grundlage für die approximative, parametrische Berechnung (Tracer-Modelling) (Cumming und Gjedde, 1998) der dopaminergen Speicherkapazität von Neuronen. Nach Durchlaufen der komplexen Pharmakokinetik von FDOPA im menschlichen Gehirn (siehe: Cumming und Gjedde, 1998) sammelt sich gefangenes  $[^{18}\text{F}]\text{Fluorodopamin}$  in den synaptischen Vesikeln dopaminergener Neuronen an. Zur genaueren Abschätzung der gewebespezifischen Speicherung (Steady State Storage) des Neurotransmitters, repräsentiert durch das gebildete  $[^{18}\text{F}]\text{Fluorodopamin}$ , müssen unspezifische, jedoch ebenfalls Gammastrahlen emittierende Tracerbestände und deren Metabolit  $[^{18}\text{F}]\text{O-methyl-FDOPA}$  ( $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$ ) aus der Zielregion abgeschätzt und von der Gesamtstrahlung subtrahiert werden. Ein Kompartimentenmodell berücksichtigt die Verfügbarkeit von Gammastrahlen emittierenden Tracer und deren Metaboliten innerhalb von drei Kompartimenten 1) Blutplasma, 2) Extravasales, unspezifisches FDOPA und Metaboliten und 3) intrazellulär spezifisches, über die Dopa-Decarboxylase synthetisiertes  $[^{18}\text{F}]\text{Fluorodopamin}$ . Eine Möglichkeit zur Elimination unspezifischer emittierender Bestände ist die Subtraktion emittierter Strahlung in Referenzregionen im Gehirn, von denen bekannt ist, dass dort keine dopaminergen Neuronen enthalten sind (Reference Tissue Modell, Cumming und Gjedde, 1998). Nachteil dieser Methode ist, dass diese Subtraktion Ungenauigkeiten birgt, und während der PET Untersuchung aufwändige Blutabnahmen zur Bestimmung der zeitpunktbezogenen Radioaktivität am Probanden durchgeführt werden müssen (Kumakura et al., 2007). Eine weitere Lösung ist die Anwendung eines mathematischen Subtraktionsmodells, mit dem der Metabolit  $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$  mit deutlich geringerem Aufwand und größerer Genauigkeit abgeschätzt werden kann (Kumakura et al., 2005; Kumakura et al., 2006; Kumakura et al., 2007; Kumakura et al., 2008a).

Die folgende Studie zu dieser Thematik wurde an unmedizierten, männlichen Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden durchgeführt. Ziel ist es die präsynaptische Dopaminproduktion in den Nervenendigungen dopaminergener Neuronen innerhalb der Basalganglien mit Hilfe des mathematischen Modellings des FDOPA Tracers abzuschätzen. Hier wurde dieses neue Auswerteprinzip an einer Patientengruppe mit Störung des emotionalen Systems zur Erforschung von Strukturen die an der Verarbeitung emotionaler Reize beteiligt sind angewandt.

*Ergebnisse dieser Studie waren:*

Verglichen wurden Männer mit Schizophrenie (n=8, unmediziert) mit gesunden Männern (n=15). Die Patienten mit schizophrener Psychose zeigten eine doppelte Metabolisierungsrate von FDOPA im Striatum im Vergleich zu Gesunden. Das entspricht qualitativ den Befunden anderer, konservativ berechneter FDOPA Studien bei dieser Patientengruppe, quantitativ ist dieser mit dem neuen mathematischen Modell berechnete Unterschied der höchste bisher publizierte. Für die Patientengruppe ergaben die Werte für das Maximum der intrinsischen FDOPA Clearance im Vergleich zu Gesunden 20% höhere Werte für das Caudatum und Putamen, 50% höhere Werte für Amygdala und das Mittelhirn. Das Maximum für die durchschnittliche Speicherung ( $V_d$ ; Gleichgewicht zwischen Dopaminproduktion und transmembranalen Verlust) war bei den an Schizophrenie Erkrankten im Caudatum und Amygdala gegenüber den Gesunden um je ein Drittel verringert.

Schlussfolgerung ist, dass es diese neue Berechnungsmethode erlaubt, Amygdala als elementare Struktur des emotionalen Systems darzustellen.

Die entsprechende Publikation ist im Folgenden aufgeführt.

**Elevated [<sup>18</sup>F]Fluorodopamine Turnover in Brain of Patients with  
Schizophrenia: An [<sup>18</sup>F]Fluorodopa/Positron Emission Tomography Study**

Siehe Weblink

<http://www.jneurosci.org/content/27/30/8080.long>















## 2.2 Verarbeitung emotionaler Stimuli

### 2.2.1 Dopamin, Amygdala und die Verarbeitung aversiver emotionaler Stimuli

Wie in Kapitel 1.1.2 beschrieben, gibt es Hinweise darauf, dass die Verarbeitung von aversiven emotionalen Stimuli in Amygdala dopaminergem Einfluss unterliegt (Pani et al., 2000; Panksepp, 2006; Oswald et al., 2007). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass die Ausschüttung von Dopamin in Amygdala die Verarbeitung sensorisch exzitatorischer Inputs fördert, den präfrontal inhibitorischen Input hemmt und so die Konditionierung aversiver Stimuli erleichtert (Rosenkranz und Grace, 2002). Konsistent mit diesen Befunden weisen pharmakologische Studien beim Menschen darauf hin, dass die zunehmende Ausschüttung von Dopamin zu einer Potenzierung der Funktionen Amygdalas einschließlich der Verarbeitung von emotional valenten Reizen führt (Hariri et al., 2002; Tessitore et al., 2002).

In der vorliegenden Untersuchung haben wir eine Kombination der Methoden fMRT und FDOPA-PET eingesetzt. Den Probanden wurden während der Untersuchung im fMRT emotional valente Photos aus dem International Affective Picture System präsentiert (Ito et al., 1998). Ziel war es, den möglichen Einfluss des dopaminergen Systems bei der Verarbeitung negativ valenter emotionaler Reize beim gesunden Menschen zu untersuchen. Zur Anwendung kam das mathematische Modell zur Berechnung der regionalen Dopamin Verfügbarkeit (Kapitel 2.1; Kumakura et al., 2007).

#### *Ergebnisse dieser Studie waren:*

Die Dopamin Speicherkapazität in Amygdala, gemessen mit FDOPA-PET bei 13 gesunden Männern korrelierte positiv mit der BOLD-Response in Amygdala und dem dorsalen anterioren Cingulum während der Exposition zu emotional negativ valenten Reizen. Weiterhin waren diese Regionen während der Exposition zu emotional negativ valenten Reizen funktionell miteinander verbunden. Je stärker diese Konnektivität ausgeprägt war, desto geringer war der Charakterzug „Ängstlichkeit“ der Person ausgeprägt (Trait).

Die entsprechende Publikation ist im Folgenden aufgeführt.

## **Dopamine in amygdala gates limbic processing of aversive stimuli in humans**

Siehe Weblink

<http://www.nature.com/neuro/journal/v11/n12/full/nn.2222.html>



## **2.2.2 Dopamin-Verfügbarkeit, Dopamin D2-Rezeptoren und die Verarbeitung aversiver emotionaler Stimul**

Die Beteiligung von Dopamin bei der Verschlüsselung emotionalen Erlebens wurde in Kapitel 1.1.2 ausgeführt, seine Interaktion im Nucleus accumbens wurde in Kapitel 1.1.2 und 1.3 diskutiert. Zusammengefasst beeinflusst Dopamin auch über dopaminerge D2-Rezeptoren die Ansteuerung von sensorisch, motorisch und verhaltensverstärkend aktiven Efferenzen. Das ventrale Striatum übernimmt bei diesen Vorgängen eine wichtige Funktion (Contreras-Vidal und Schulz, 1999; Horvitz, 2002; Vollm et al., 2004). Dopaminerge Synapsen im ventralen und dorsalen Striatum wirken auf den Informationsfluss innerhalb cortico-striatal-thalamischer Schleifen ein. Es gibt gute Hinweise darauf, dass Dopamin über diese Schleifen auch einen Einfluss auf die Verarbeitung salienter Reize der Umwelt besitzt (Alexander und Crutcher, 1990; Cummings, 1998; O'Reilly et al., 2002).

Das ventrale Striatum, insbesondere der Nucleus accumbens, übernimmt eine zentrale Rolle bei der Modulation von Belohnungserleben (Kapitel 1.3), vermittelt jedoch auch Verstärkung auf aversive Stimuli (Reynolds et al., 2002; Yasoshima et al., 2006). Dopaminerge Neurone des ventralen Striatums übernehmen eine wichtige Funktion bei der Aufmerksamkeitsrichtung auf saliente, verstärkende Stimuli, ebenso wie bei der Bildung von Motivation (siehe Kapitel 1.3 und 1.5). Ergebnisse von Studien zeigen, dass der medial präfrontale Kortex, das anteriore Cingulum und andere Bereiche des limbischen Kortex an diesen Prozessen beteiligt sind (Ferry et al., 2000; Haber et al., 2000; Ding et al., 2001; Haber et al., 2006). Das dorsale Striatum übernimmt eine Funktion bei der Ausbildung von „Gewohnheiten“ und der Hinterlegung komplexer motorischer Handlungsschablonen (Alexander und Crutcher, 1990; Everitt und Wolf, 2002; Wickens et al., 2003; Kelly et al., 2004; Christakou et al., 2005). Neurone des dorsalen Striatums beeinflussen exekutive Funktionen wie strategisches Planungsvermögen und die Funktion des Arbeitsgedächtnis (Seamans and Yang, 2004; Christakou et al., 2005). Anatomische Untersuchungen beschreiben, dass das ventrale Striatum direkte Projektionen aus dem präfrontalen und medial präfrontalen Kortex erhält. Darüber hinaus steht es in engem Verbund mit dem dorsalen Striatum, das seinerseits Verbindungen zum dorsolateralen präfrontalen Kortex aufweist (Ferry et al., 2000; Haber et al., 2000; Ding et al., 2001; Haber et al., 2006). In zwei eigenen Studien ist es uns gelungen, Zusammenhänge zwischen der FDOPA-Aufnahmekapazität im ventralen Striatum und dorsalen Striatum und verschiedenen Regionen, die an der Verarbeitung emotionaler Stimuli beteiligt sind, während der Präsentation von positiv und negativ valenten Reizen am Menschen zu beschreiben.

Für diese Untersuchungen nahmen alle Patienten an jeder der im Folgenden aufgeführten Untersuchungen teil: einer [18F]FDOPA PET Untersuchung zur Messung der regionale DOPA-Aufnahmekapazität, einer [18F]DMFP PET Untersuchung zur Messung der

regionalen Dopamin D2-Rezeptorverfügbarkeit und einer funktionell kernspintomographischen Messung mit einem emotionalen Paradigma (Bradley und Lang, 1994) zur Messung der regionalen Beteiligung einzelner Hirnstrukturen an der Verarbeitung emotionaler Reize.

Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe (Siessmeier et al., 2006) und der neuroanatomischen Befunde von Alexander und Crutcher (Alexander und Crutcher, 1990) sowie Haber und Kollegen (Haber et al., 2000; Haber et al., 2006), nahmen wir für diese Studie an, dass die Verfügbarkeit von Dopamin D2-Rezeptoren (1) und die Aufnahme von FDOPA (2) im ventralen Striatum mit der BOLD-Response in emotionsassoziierten kortikalen Arealen während der Exposition zu emotionalen Stimuli korreliert. Wir nahmen ebenfalls an, dass (1) und (2) im dorsalen Striatum und Caudatum mit der BOLD-Response im dorsolateralen präfrontalen Kortex während der Exposition zu emotionalen Stimuli korreliert.

*Ergebnisse waren:*

*In der ersten Studie* wurden 13 gesunde Männer untersucht. Untersucht wurden die BOLD-Response im linken anterioren Cingulum und der rechten Insula; sie korrelierte positiv mit der maximalen Aufnahme von FDOPA im ventralen Striatum während der Exposition mit emotional positiv valenten Stimuli. Die Aufnahme von FDOPA im dorsalen Striatum korrelierte positiv mit der BOLD-Response im dorsolateral präfrontalen Kortex während der Präsentation von positiven und negativen Stimuli.

*Zweite Studie:* Der Quotient aus FDOPA-Aufnahme im ventralen sowie dorsalen Striatum und Dopamin D2-Rezeptorverfügbarkeit gemessen mit [18F]DMFP (ab jetzt „Ratio“ genannt) ist ein abgeschätzter Funktionsparameter des dopaminergen Systems. Das Maximum der Ratio des ventralen Striatums gesunder Männer (n=12) korrelierte positiv mit der BOLD-Response im rechten medial frontalen Kortex, dem rechten inferioren parietalen Kortex und dem linken postzentralen Gyrus während der Exposition von emotional negativ valenten Stimuli. Das Maximum der Ratio des dorsalen Striatums derselben Personen korrelierte hier positiv mit der BOLD-Response des linken postzentralen Gyrus. Das Maximum der Ratio des dorsalen und ventralen Striatums korrelierte positiv mit der BOLD-Response im Gyrus parietalis superior.

Die entsprechenden Publikationen sind unten aufgeführt.

**Net influx of plasma 6-[18F]fluoro-L-DOPA (FDOPA) to the ventral striatum  
correlates with prefrontal processing of affective stimuli**

Siehe Weblink

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.2006.04903.x/abstract;jsessionid=8B7348385629C1E3C0840A2CE4CE0049.d04t03>

















**Ratio of dopamine synthesis capacity to D2 receptor availability in ventral striatum correlates with central processing of affective stimuli**

Siehe Weblink

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-007-0683-z>























## 2.3 Verarbeitung verhaltensverstärkender belohnender Stimuli

Wie in Kapitel 1.3 und 1.5 ausgeführt, fördert Dopamin die Antizipation von Belohnung, die Verschlüsselung von Belohnungsreizen einschließlich der Zuordnung des Wertes eines belohnungsanzeigenden Reizes. Ein wichtiger Mechanismus ist hier die Dopaminausschüttung im ventralen Striatum / Nucleus accumbens. Es ist bekannt, dass die BOLD-Response in orbitofrontalen und ventromedial-präfrontalen Regionen des Kortex bevorzugt reagiert nachdem eine Belohnung empfangen worden ist oder eine erwartete Belohnung nicht eingetroffen ist. Das ventrale Striatum scheint jedoch sowohl bei der Verarbeitung von Belohnungsreizen als auch bei der Verarbeitung von aversiven Reizen aktiv zu sein (Kapitel 1.3).

Sensitivierung wird als der zentrale, pathophysiologische Mechanismus für die Aufrechterhaltung abhängigen Verhaltens betrachtet. Sensitivierung bedeutet, dass die Empfindlichkeit des Gehirns auf eine abhängigkeiterzeugende Substanz erhöht ist. So werden Stimuli, die an den Konsum erinnern, als Hinweis gebende Stimuli (Cues) besonders rasch erfasst und aus der Summe der wahrgenommenen Reize hervorgehoben (incentive salience). In der Folge können erhöhtes Verlangen (Craving) nach der Substanz, ein impulsives oder kompulsives konsumorientiertes Verhalten (Magnetverhalten) und schließlich auch Konsumrückfälle oder ein verstärktes Konsumieren ausgelöst werden (Kapitel 1.5.2 und 1.5.3). Es ist wahrscheinlich, dass dieser Prozess von einer Dysfunktion des dopaminergen Systems begleitet ist (Tiihonen et al., 1998). Funktionell bildgebende Untersuchungen bei Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung, während derer sie Suchtstoff spezifischen Cues ausgesetzt gewesen sind, zeigten gegenüber Gesunden eine verstärkte BOLD-Response im ventralen und dorsalen Striatum, im Thalamus, im orbitofrontalen-, medial präfrontalen- und anterior cingulären Kortex und Amygdala (Kapitel 1.5).

Die Entwicklung von bewusstem oder unbewusstem Verlangen (Craving) verhält sich wie übermächtiges Lernen, in dessen Folge sich die betroffene Person dem Handlungsimpuls nur noch unter sehr großen Schwierigkeiten entziehen und im ungünstigsten Fall in einen Rückfall münden kann (Kapitel 1.5). Folge ist oftmals die Unterbewertung von „normalen“ verstärkenden Reizen vergesellschaftet mit einem, dem Drang nach Konsum des Suchtstoffes gegenüber vermindertem Handlungsimpuls. Neurobiologischer Hintergrund könnte eine Umprogrammierung des mesolimbischen Verstärkungssystems sein (Nesse and Berridge, 1997; Kalivas and Volkow, 2005).

Weiterhin ist abhängiges Verhalten nicht selten mit impulsivem Verhalten vergesellschaftet. Das in Kapitel 1.6 erwähnte Modell beschreibt die Symptomatik klinischer Abhängigkeit als Kombination zwanghaften Verlangens nach dem Suchtstoff bis hin zum impulsiven Kontrollverlust auf einer dimensional Achse. An den Extremen stehen Impulsivität und

Zwang, dazwischen Mischformen. Ebenfalls wurde in verschiedenen Studien eine impulsivere Persönlichkeitsstruktur bei süchtigen Patienten beschrieben (Virkkunen et al., 1994; Lejoyeux et al., 1998; Bechara, 2005; Rubio et al., 2008). Ein Faktor, der bei Süchtigen zu einer erhöhten Impulsivität beiträgt, ist das Unvermögen, langfristig eintreffende, wertvolle Belohnungen abwarten zu können und dafür rasche, aber weniger wertvolle Belohnungen vorzuziehen (Bechara et al., 2002; Hariri et al., 2006; Marczinski et al., 2007). Studien beschreiben hier neben der Beteiligung des Nucleus accumbens (Cardinal 2005) auf der Neurotransmitter-Ebene eine Beteiligung des serotonergen Systems (King et al., 2003) und dopaminerger Neurone des ventralen Tegmentum bei impulsiven Verhaltensweisen (Cardinal et al., 2001; van Gaalen et al., 2006).

In unseren drei unten aufgeführten Untersuchungen haben wir die neuronalen Mechanismen von Craving, Impulsivität und Rückfallverhalten bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit Hilfe von funktioneller Kernspintomographie untersucht.

*Unsere Ergebnisse waren:*

*Erste Studie, Craving:* Die BOLD-Response im ventralen Striatum war bei entgifteten Männern mit Alkoholabhängigkeit (n=16) während der Durchführung eines Gewinnspieles (Monetary Incentive Delay Task) in der Antizipationsphase von Gewinnen reduziert gegenüber gesunden Männern (n=16). Alkoholabhängige wiesen jedoch einen Anstieg der BOLD-Reaktion im ventralen Striatum während der Exposition zu alkoholspezifischen Reizen auf. Beide Befunde korrelierten mit der Intensität von Craving nach Alkohol bei den Patienten, nicht aber bei Gesunden.

*Zweite Studie, Impulsivität:* Die BOLD-Response im ventralen Striatum bei entgifteten Männern mit Alkoholabhängigkeit (n=19) war während der Durchführung eines Gewinnspieles (Monetary Incentive Delay Task) in der Antizipationsphase von Gewinnen geringer ausgeprägt als bei gesunden Männern (n=19). Diese BOLD-Response korrelierte negativ mit impulsivem Verhalten der Alkoholabhängigen, nicht aber der Gesunden.

*Dritte Studie, Rückfall:* Die Exposition entgifteter alkoholabhängiger Patienten (n=12; 6m) mit alkoholspezifischen Cues führten zu einer Erhöhung der BOLD-Response im präfrontalen, anterioren cingulären Kortex, dem Präcuneus und dem benachbarten Parietalkortex. Emotional positiv valente Reize führten zu einem Anstieg der BOLD-Response im anteriorem Cingulum und präfrontalen Kortex. Sieben von 12 Patienten gaben Konsumrückfälle innerhalb der ersten sechs Monate nach erfolgter Entgiftung an. Die Anzahl der Trinktage während des Rückfalls und die Menge an konsumiertem Alkohol korrelierte negativ mit der BOLD-Response bei emotional positiv valenten Stimuli im Thalamus und dem ventralen Striatum. Alle Befunde wurden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe

(n=12; m=f) erhoben. Die emotionalen Stimuli und die alkoholspezifischen Cues wurden im Vergleich zu neutralen visuellen Reizen berechnet.

Die entsprechenden Publikationen sind unten aufgeführt.

**Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics**

Siehe Weblink

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811906011591>















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

Siehe Weblink

[http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(09\)00567-8/abstract](http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(09)00567-8/abstract)

















**Brain Activation Elicited by Affectively Positive Stimuli Is Associated With a Lower Risk of Relapse in Detoxified Alcoholic Subjects**

Siehe Weblink

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2007.00406.x/abstract>



















## 2.4 Persönlichkeitsstörungen und Sucht als Komorbidität

Derzeit gibt es keine Studien mit bildgebenden Verfahren, in denen die neurobiologischen Verhältnisse von Patienten, die an einer Kombination aus Persönlichkeitsstörung sowie einer Abhängigkeitserkrankung leiden, untersucht worden sind. Psychotherapeutisch sind jedoch verschiedene Ansätze entwickelt worden, mit denen diese Patientengruppe behandelt wird. Erfolgreich evaluierte Methoden sind verhaltenstherapeutisch und wenden kontinuierliches Training von Strategien zur Emotionsregulation und Abstinenzhaltung an (Linehan, 1993; Fromme et al., 1994; Bateman und Fonagy, 2008). Beide Kategorien zielen – eingebettet in komplexe Handlungsabläufe – in ihrem Kern auf die Überwindung aversiver emotionaler Zustände und das Widerstehen starker Handlungsimpulse ab (Linehan, 1993; Fromme et al., 1994; Bateman und Fonagy, 2008). Obwohl die biologischen Hintergründe für die Wirksamkeit solcher Konzepte noch nicht verstanden sind, die Methoden jedoch hilfreich für die Bildung von Hypothesen sein können, soll eine Übersichtsarbeit zu diesem Thema in diese Arbeit einfließen. Singuläre pharmakotherapeutische Ansätze gibt es derzeit keine. Auf der Evidenzstufe 1 bisher gibt es lediglich zwei Psychotherapieverfahren, die nach den Standards randomisierter kontrollierter Studien für die integrative Behandlung von Patienten mit Persönlichkeitsstörungen und einer komorbiden Substanzabhängigkeit evaluiert worden sind. Die DFST nach Ball, deren Wirksamkeit bei Patienten mit verschiedenen PS plus einer komorbiden Abhängigkeitserkrankung untersucht wurde (Ball, 1998), und die Dialektisch Behaviorale Therapie für Substanzabhängige (im Folgenden DBT-S genannt) nach Linehan, deren Wirksamkeit für die Behandlung von Patienten mit einer BPS und komorbider Sucht untersucht wurde (Linehan et al., 1999; Linehan et al., 2002; Linehan et al., 2006): Beide Verfahren wurden als wirksam eingestuft. In beiden Verfahren wird zeitgleich die Symptomatik der Persönlichkeitsstörung und die der Abhängigkeitserkrankung behandelt; während die DBT-S speziell für abhängige Patienten mit einer Borderline-Störung und einer Sucht entwickelt und evaluiert wurde, werden in der DFST Verhaltensschemata analysiert und behandelt. Aus diesem Grund versteht sich die DFST als eine übergreifende Methodik für die Behandlung von Achse II-Diagnosen.

Die entsprechende Übersichtsarbeit ist unten aufgeführt.

**Psychotherapy of personality disorders and concomitant substance dependence**

Siehe Weblink

<http://journals.lww.com/co-psychiatry/pages/articleviewer.aspx?year=2008&issue=11000&article=00017&type=abstract>











### 3 Diskussion

Etwa 60% der Patienten, die abhängigkeiterzeugende Substanzen konsumieren erfüllen die Kriterien für eine Persönlichkeitsstörung (Rounsaville et al., 1998). Häufiger Konsum kann zur Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung führen (Kapitel 1.5). Ziel dieser Arbeit war die Erforschung neurobiologischer Mechanismen zur Verarbeitung emotional valenter Stimuli sowie von Craving, Rückfallverhalten und Impulsivität. Dies sind zentrale Mechanismen, die dem klinischen Bild einer Kombination von Abhängigkeitserkrankungen und Persönlichkeitsstörungen zugrunde liegen. Die erhobenen Ergebnisse sollen als Basis für die zukünftige Erforschung störungsübergreifender gemeinsamer neurobiologischer Mechanismen bei dieser Klientel und für die Entwicklung von Folgehypothesen dienen. Am Ende der Kette steht die Entwicklung zukünftiger, wirksamer Therapien für diese Patientengruppe.

Eine Gemeinsamkeit bei Patienten mit Persönlichkeitsstörung ist eine symptomatisch evidente Störung der Funktion des emotionalen Systems. Diese Funktionsstörung imponiert klinisch vielfältig und spricht für teilweise gemeinsam eingebundene neurobiologische Strukturen oder Systeme wie möglicher Weise Amygdala und das dopaminerge System, bei einer jedoch zu vermuteten anatomischen und funktionellen Netzwerkvarianz (Kapitel 1.4). Ein besonderer Aspekt ist die Verarbeitung von als aversiv empfundenen emotionalen Reizen. Es ist bekannt, dass das neuronale Kerngebiet der Amygdala zentrale Funktionen bei der Verarbeitung emotionaler Reize übernimmt und bei Dysfunktionen der Emotionsregulation bei Persönlichkeitsstörungen involviert ist (Kapitel 1.4). Andererseits ist eine mangelnde Inhibition des verhaltensverstärkenden Systems ein Kernsymptom von Abhängigkeitserkrankungen (Kapitel 1.3). Es ist bekannt, dass das dopaminerge Neurotransmittersystem durch Vermittlung von Neuronen im Nucleus accumbens die Verarbeitung verhaltensverstärkender Stimuli beeinflusst und bei der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen involviert ist (z.B. Heinz et al., 2004). Auf der Verhaltensebene betroffener Süchtiger korreliert dieser Befund mit bewusstem oder unbewusstem Streben nach der Substanz („Magnetverhalten“) (Heinz et al., 2004). ACC und MPFC sind zwei Regionen, von denen vermutet wird, dass sie an den Prozessen Konfliktbewältigung und Aufmerksamkeitsrichtung beteiligt sind. Im größeren Kontext sind sie ebenfalls in emotionale oder verhaltensverstärkende Vorgänge einbezogen (Fuster, 1997, Heinz et al., 2004). Beide Störungsbilder, die emotionale Dysregulation bei Persönlichkeitsstörung sowie die Abhängigkeitserkrankung, weisen auf klinischer Ebene Ähnlichkeiten in den Bereichen Konfliktbewältigung, Aufmerksamkeitsrichtung und Impulskontrolle auf (Kapitel 1.3 und 1.4). Aus dieser Beobachtung wurde abgeleitet, dass hier gemeinsame Pathomechanismen vorliegen könnten.

PET und SPECT Untersuchungen bilden die methodologische Grundlage für die Beurteilung der Funktion von Neurotransmittersystemen beim lebenden Menschen. Neurotransmittersysteme sind bei der Verarbeitung von Emotionen und bei der Verstärkung von Verhalten unentbehrlich. Kleinere basalganglionäre Strukturen, wie das Corpus striatum und Amygdala sind mit der klassischen FDOPA-Modelling-Methodik bisher jedoch nur eingeschränkt untersuchbar. Das derzeit gängige pharmakokinetische Modell erlaubt lediglich eine unpräzise Annäherung an die tatsächlichen Verhältnisse und so nur eine unscharfe Abschätzung der regional gespeicherten Menge an [18F]Fluorodopamin (Gjedde et al., 1991; Cumming et al., 2001). Die FDOPA-Clearance wird hier über ein begrenzt geeignetes Standardverfahren berechnet (Gjedde et al., 1991; Cumming et al., 2001). Die Berechnung des für die Neurotransmitterfunktion unbedeutenden aber für das „Verrauschen“ des relevanten Signals wichtigen Metaboliten [18F]OMFD kann nur inkomplett durchgeführt werden. Die von uns entwickelte, neue Methode erlaubt nun eine deutlich verbesserte Herangehensweise (Kumakura et al., 2008b). Damit wurde es möglich, das Signal-Rausch-Verhältnis deutlich zu verbessern (Kumakura et al., 2006). Um unsere neue Herangehensweise zu prüfen haben wir Patienten mit Schizophrenie, einer Erkrankung, bei der schwere Störungen der Emotionsverarbeitung und des dopaminergen Systems bestehen, untersucht und die Ergebnisse mit denen von Gesunden sowie Vorarbeiten anderer Arbeitsgruppen verglichen (Reith et al., 1994; Hietala et al., 1995; Hietala et al., 1999; Lindström et al., 1999; Meyer-Lindenberg et al., 2002; McGowan et al., 2004). Ergebnisse vorangehender Studien wiesen bereits auf einen Zusammenhang zwischen den Symptomen dieser Erkrankung und einer Dysbalance im dopaminergen System hin (z.B. McKenna, 1987; Davis et al., 1991). Wir fanden in unserer Untersuchung eine deutlich bessere Darstellbarkeit von Amygdala als emotionsverarbeitende Struktur sowie einen Zusammenhang zwischen gespeichertem [18F]Fluorodopamin in Amygdala und der Schwere der Positivsymptomatik der Patienten. Dieser Befund ergänzt sinnvoll Studienergebnisse anderer PET Untersuchungen (z.B. Buchsbaum et al., 2006). Wir konnten somit unsere Hypothese bestätigen, dass dieses neue Modelling für die Erforschung des dopaminergen Einflusses auf das Corpus striatum und Amygdala geeignet ist und dem klassischen Modelling auf qualitativer Ebene mindestens gleichwertig, auf quantitativer Ebene überlegen ist. Die neue Methode erscheint für den Einsatz von FDOPA-PET in der Erforschung neurobiologischer Pathomechanismen bei Patienten mit kombinierter Persönlichkeitsstörung und Abhängigkeitserkrankung geeignet.

Weiterhin war zu prüfen ob das dopaminerge Neurotransmittersystem in Amygdala an der Verarbeitung aversiver emotionaler Stimuli beteiligt ist. Ein solcher Befund wäre ein wichtiger Hinweis auf eine funktionelle und neuroanatomische Schnittmenge von Verhaltensverstärkung (dopaminerges System; Kienast und Heinz, 2006) und

Emotionsverarbeitung (Amygdala; z.B. Herpertz et al., 2001), zweier Kernfertigkeiten, die bei Patienten mit Suchterkrankung aber auch Persönlichkeitsstörung deutlich eingeschränkt sind. Die Beteiligung des dopaminergen Systems an der Verarbeitung emotional valenter Reize ist zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Schrift kaum erforscht (Pani et al., 2000; Panksepp, 2006; Oswald et al., 2007). Die bisher erhobenen Befunde beschrieben im Tierversuch, dass die Ausschüttung von Dopamin in Amygdala die Verarbeitung sensorischen Inputs fördert und den präfrontal inhibitorischen Input auf Amygdala hemmt. Eine Schlussfolgerung ist, dass Konditionierungsprozesse aversiver Stimuli über diesen Mechanismus erleichtert werden könnten (Rosenkranz und Grace, 2002). Konsistent mit diesen Befunden weisen pharmakologische Studien darauf hin, dass die Ausschüttung von Dopamin in Amygdala deren Reagibilität auf emotional valente Reize verstärkt (Hariri et al., 2002; Tessitore et al., 2002). Unsere Ergebnisse zeigen, dass Dopamin in Amygdala die Signalvermittlung aversiv emotionaler Reize in kortikobasalen, neuronalen Schleifen tatsächlich beeinflusst. Während die Konzentration von Dopamin in Amygdala individuell verschieden ist, prädiziert eine hohe Konzentration einen starken Anstieg ihrer BOLD-Response sowie auch der BOLD-Response des dorsalen anterioren Cingulums (dACC) während der Präsentation aversiver Reize. Es ist bekannt, dass die Höhe der BOLD-Response von Amygdala das Ausmaß an Arousal der Person und ihrer psychovegetativer Erregung verschlüsselt. Die so hervorgerufene vegetative Signatur kennzeichnet den subjektiv wahrgenommenen Zustand emotionalen Erlebens einer Person (Kapitel 1.2). Für die bewusste Intensität emotionalen Erlebens war jedoch ein weiterer Aspekt von Bedeutung: Je mehr Amygdala und dACC miteinander kommunizierten, desto weniger ängstlich waren die Personen (Trait). Passend zu diesem Befund beschreiben andere Gruppen, dass diese Konnektivität dazu beiträgt, hohes emotionales Arousal zu reduzieren und adaptive Handlungsabläufe zu bahnen (Pezawas et al., 2005; Eisenberger et al., 2003). Unser Ergebnis impliziert, dass das dopaminerge System, das bei Abhängigkeitserkrankungen aus der Balance gerät, auch einen Teilaspekt zur Verschlüsselung von Temperamenteigenschaften einer Person bilden könnte und somit auch die Psychopathologie von Patienten mit kombinierter Persönlichkeitsstörung und Abhängigkeitserkrankung verstärkt. Zu prüfen ist nun ob Dopamin eine Bedeutung bei der Ausbildung dysregulierter Emotionalität wie sie bei Persönlichkeitsstörungen besteht, besitzt. Ein Hinweis darauf könnte sein, dass der Konsum abhängigkeiterzeugender Substanzen zu einer Störung des dopaminergen Systems führt (Robinson und Berridge 2003); Patienten in der frühen Abstinenz weisen einen Zusammenhang zwischen einer Störung der dopaminergen Funktion im Nucleus accumbens und Craving nach dem Suchtstoff auf (Heinz et al., 2004). Es ist ebenfalls bekannt, dass während der Substanzwirkung und in der frühen Abstinenz emotionale Dysregulation, Verhaltensexzesse sowie eine Häufung von

überschießenden Handlungsimpulsen auftreten (z.B. Kienast und Heinz 2006, Beck et al., 2009). Diese Symptomatik könnte nach unserer Annahme ebenfalls dopaminerg getriggert und somit eine Folge der Wirkung von Suchtstoffen sein. Andererseits beschreiben Patienten mit primärer emotionaler Dysregulation und Impulsivität nicht selten nach dem Konsum abhängigkeits erzeugender Substanzen unabhängig von deren primärem Wirkprofil eine emotionabschwächende Wirkung (Kienast und Förster, 2008). Vielleicht könnte dieser Effekt durch die erfolgte pharmakologische Manipulation des dopaminergen Systems hervorgerufen werden. Für die Patienten mit Persönlichkeitsstörung und komorbider Suchterkrankung ist nun zu prüfen ob diese mögliche neurobiologische Schnittmenge besondere Bedeutung für die Aufrechterhaltung ihrer komplexen klinischen Problematik besitzt.

Als gesichert gilt heute, dass das dopaminerge System im ventralen Striatum, insbesondere im dort lokalisierten Nucleus accumbens an der Verarbeitung von Belohnungsreizen beteiligt ist (Kapitel 1.3 und 1.5). Ergebnisse verschiedener Studien weisen darauf hin, dass dopaminerge Neurone im ventralen Striatum eine wichtige Funktion bei der Aufmerksamkeitsrichtung auf saliente, verstärkende Stimuli ebenso wie bei der Bildung von Appetenzverhalten übernehmen (siehe Kapitel 2.2). Bei Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung ist dieser Mechanismus zugunsten der Erwartung des Suchtstoffes verschoben. Als Folge können intensives Verlangen (Craving) nach dem Suchtstoff, impulsives oder kompulsives appetitives Verhalten („Magnetverhalten“) und schließlich auch Konsumrückfälle ausgelöst werden (Kapitel 1.5.2 und 1.5.3; George et al. 1992; Robinson und Berridge 2003; Heinz et al., 2007; Wrase et al., 2007). Auch Craving und zukünftiger erneuter Substanzkonsum konnte mit Hilfe der Aktivierbarkeit des Nucleus accumbens während der Präsentation von Stimuli aus dem Suchtkontext, prädiziert werden (Heinz et al., 2007; Wrase et al., 2007). Unsere Ergebnisse entsprechen den Erfahrungen in der klinischen Praxis mit dieser Patientengruppe: je geringer Ablenkbarkeit und Freude an alternativen, angenehmen Tätigkeiten sind, desto wahrscheinlicher ist ein erneuter Substanzkonsum in der Zukunft (Nesse und Berridge, 1997; Garavan et al., 2000; Grüsser et al., 2004). Ebenfalls neu ist unser Befund, dass das dopaminerge System im Nucleus accumbens und ACC an der Verarbeitung emotionaler Stimuli mit aversiver Valenz beteiligt ist (Siessmeier et al., 2006; Kienast et al., 2008b). Dazu passt, dass substanzabhängige Personen mit einer hohen Reagibilität des Nucleus accumbens auf Reize, die an den Suchtstoff erinnerten auch per se ein impulsiveres Persönlichkeitsprofil aufwiesen (Beck et al., 2009). Die dopaminerg modulierte Verarbeitung emotionaler Reize in Nucleus accumbens könnte eine weitere pathophysiologische Überlappung zwischen Abhängigkeitserkrankung und emotionaler Dysregulation oder Impulsivität bei Persönlichkeitsstörung darstellen. Noch interessanter ist jedoch der Gedanke, dass in

Analogie zu Craving und Rückfallverhalten bei Süchtigen die rigiden, immer wiederkehrenden dysfunktionalen Verhaltensmuster bei Patienten mit Persönlichkeitsstörung von denselben neuronalen Strukturen generiert werden könnten. „Rückfälle“ in diese Verhaltensweisen sind ja auch bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen trotz Vermeidungsversuchen sehr häufig. Dies weist ebenfalls auf eine gemeinsame Endstrecke beider Störungsbilder hin und könnte möglicher Weise ähnliche Therapieprinzipien erfordern.

Die Ergebnisse dieser Reihe von Arbeiten zeigen, dass für die Abschwächung von Emotionen und impulsivem Handlungsdrang eine feine Abstimmung der diskutierten Gehirnregionen von Bedeutung sein könnte. Erfolgreiche medikamentöse Ansätze gibt es bisher nicht. Für die Behandlung von Patienten mit Persönlichkeitsstörung und komorbider Abhängigkeitserkrankung gibt es bisher nur für die Dialektisch Behaviorale Therapie für Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörung und komorbider Suchterkrankung und die Dual Fokus Schematherapie Wirksamkeitsnachweise auf ausreichend hohem Evidenzniveau (Linehan, 1993; Ball, 1998). Beide Therapieformen gehören zu den verhaltenstherapeutischen Verfahren. Gemeinsam ist, dass die Symptome der Abhängigkeitserkrankung und der Persönlichkeitsstörung zeitgleich behandelt werden. Ein denkbarer Wirkmechanismus ist das kontinuierliche Training kortikaler z.B. präfrontaler, oder cingulärer Hirnrindenregionen, die einen hemmenden Effekt auf die überschießenden Reaktionen basalganglionärer Strukturen wie Amygdala und ventrales Striatum ausüben.

Einige weitere Einschränkungen dieser Arbeit müssen jedoch benannt werden: Die Befunde zur Verarbeitung emotionaler Reize sind hier lediglich an gesunden Probanden untersucht worden. Eine Aussage über Gruppenunterschiede zu Patienten mit Persönlichkeitsstörung kann daher nicht getroffen werden. Neurobiologische Untersuchungen, die den Status von Patienten mit einer solchen Komorbidität beschreiben, gibt es derzeit ebenso wenig, wie einen pharmakotherapeutischen Ansatz zur Therapie. Die in dieser Arbeit interpretierten und zusammengeführten Befunde sind lediglich Analogieschlüsse, so dass allein bei den verschiedenen Clustern A, B und C auch andere Mechanismen zum Tragen. In jedem Fall ist die dysfunktionale Interaktion neuronaler Strukturen bei diesen Patienten deutlich komplexer und bezieht mehr Strukturen mit ein als hier dargestellt werden konnte. Der hier dargestellte Ansatz bietet lediglich einen Grundstock zur Hypothesenbildung für die zukünftige Beforschung dieser komplex erkrankten Patientengruppe mit dem Fernziel, gezielte Therapieoptionen zu entwickeln. Weitere Limitierungen sind die Grenzen der lokalen Auflösung der apparativen Methoden, PET und fMRT. Das [18F]DOPA Modelling bildet reale Verhältnisse weiterhin nur unscharf ab, so dass die Interpretierbarkeit der erhobenen Befunde eingeschränkt ist.

## 4 Zusammenfassung

Etwa 60% der Patienten, die abhängigkeiterzeugende Substanzen konsumieren erfüllen die Kriterien für eine Persönlichkeitsstörung. Häufiger Konsum kann zur Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung führen. Ziel dieser Arbeit ist die Erforschung und synoptische Zusammenstellung neurobiologischer Mechanismen zur Verarbeitung emotional valenter Stimuli sowie von Craving, Rückfallverhalten und Impulsivität. Dies sind zentrale Mechanismen, die dem klinischen Bild von Patienten mit einer Kombination von Abhängigkeitserkrankung und Persönlichkeitsstörung zugrunde liegen. Fernziel ist die Entwicklung effektiver Behandlungsmethoden für diese Patientengruppe.

Die Arbeit gibt zunächst einen Überblick über die aktuelle Forschung zur Neurobiologie der Verarbeitung von Stimuli mit aversiver emotionaler Valenz sowie von Belohnungsreizen. Die im experimentellen Teil erhobenen eigenen Befunde stützen sich im Wesentlichen auf Befunde der Positronen-Emissions-Tomographie, der funktionellen Kernspintomographie und der Persönlichkeitsfragebogenforschung. Hypothesen, die in dieser Arbeit diskutiert werden und in eigenen Untersuchungen geprüft wurden, sind:

### *Globale Hypothese:*

Neurobiologische Strukturen oder Systeme, die entscheidend an der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen beteiligt sind, sind auch an der Verarbeitung aversiver emotionaler Reize beteiligt.

### *Nebenhypothesen:*

- 1) Eine neu entwickelte, evaluierte mathematische Methode zur Berechnung der regionalen Dopamin Speicherkapazität im Gehirn ist für die Erörterung neurobiologischer Fragestellungen in Amygdala bei psychiatrischen Patienten geeignet.
- 2) Das dopaminerge Neurotransmittersystem in Amygdala und Nucleus accumbens ist an der Verarbeitung aversiver emotionaler Stimuli beteiligt.
- 3) Der anteriore cinguläre Kortex (ACC) und Amygdala sind an der Verarbeitung emotionaler Stimuli beteiligt. Das Ausmaß ihrer Beteiligung ist von der funktionellen Kapazität des dopaminergen Systems in Amygdala und Nucleus accumbens abhängig.
- 4) ACC und Nucleus accumbens sind an Craving, impulsivem Verhalten und Konsumrückfällen beteiligt.
- 5) Psychotherapeutisch wirksame Verfahren für Patienten mit der Komorbidität von Persönlichkeitsstörung und Abhängigkeitserkrankung trainieren die Fähigkeit dysfunktionale Handlungsimpulse zu reduzieren.

Alle genannten Hypothesen konnten in eigenen Untersuchungen bestätigt werden. Somit ist es aufgrund der anatomischen und molekularbiologischen Überschneidungen der beiden Störungsbilder wahrscheinlich, dass diese auch auf der individuellen funktionellen, Wahrnehmungs- und Verhaltensebene interferieren. Diese Interferenz könnte einerseits die

Psychopathologie und damit die Erkrankungsschwere der Betroffenen verstärken, auf der anderen Seite jedoch Hilfestellungen für die Entwicklung zukünftiger, wirksamer Therapien liefern. Die Ergebnisse dieser Arbeit bilden weiterhin die Grundlage für die Entwicklung neuer Hypothesen, die zukünftig eine gezielte Untersuchung neurobiologischer Verhältnisse bei Patienten mit einer Komorbidität aus Persönlichkeitsstörung und Abhängigkeitserkrankung ermöglicht.

Es bestehen jedoch auch Einschränkungen für die Aussagekraft dieser Arbeit. Viele Befunde zur Verarbeitung emotionaler Reize sind an gesunden Probanden erhoben worden, Es gibt derzeit keine Studie in der Patienten mit einer Komorbidität Persönlichkeitsstörung und Abhängigkeitserkrankung untersucht wurden. Eine Aussage über Gruppenunterschiede zu Patienten mit Persönlichkeitsstörung kann daher nicht getroffen werden. Weitere Limitierungen sind die Grenzen der lokalen Auflösung der apparativen Methoden, PET und fMRT.

## 5 Literaturangaben

- Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Lindgren KA, Holden JE, Perlman SB, Turski PA, Krahn DD, Benca RM, Davidson RJ. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport* 1998; 9: 3301-3307.
- Abragam A. The principles of nuclear magnetism. Oxford: Clarendon Press, 1989.
- Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young AW, Calder AJ, Phelps EA, Anderson A, Lee GP, Damasio AR. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 1999; 37: 1111-1117.
- Adolphs R, Tranel D, Damasio AR. The human amygdala in social judgment. *Nature* 1998; 393: 470-474.
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *Journal of Neuroscience* 1995; 15: 5879-5891.
- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences* 1990; 13: 266-271.
- American Psychiatric Association: diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
- Anderson AK, Phelps EA. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature* 2001; 411: 305-309.
- Aosaki T, Kimura M, Graybiel AM. Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primates striatum. *Journal of Neurophysiology* 1995; 73: 1234-1252.
- Aosaki T, Graybiel AM, Kimura M. Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science* 1994; 265: 412-415.
- Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews* 1996; 22: 229-244.
- Ball SA. Manualized treatment for substance abusers with personality disorders: dual focus schema therapy. *Addictive Behaviors* 1998; 23: 883-891.
- Bateman A, Fonagy P. 8-year follow-up of patients treated for borderline personality disorder: mentalization-based treatment versus treatment as usual. *American Journal of Psychiatry* 2008; 165: 631-638.
- Beauregard M, Levesque J, Bourgouin P. Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *Journal of Neuroscience* 2001; 21: RC165.
- Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience* 2005; 8: 1458-1463.
- Bechara A, Dolan S, Hinds A. Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 2002; 40: 1690-1705.
- Becerra L, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D. Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* 2001; 32: 927-946.
- Beck A, Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J. Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with

- impulsivity in alcoholics. *Biological Psychiatry* 2009; 66: 734-742.
- Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science* 2008; 320: 1352–1355.
- Belousov AB, van den Pol AN. Dopamine inhibition: enhancement of GABA activity and potassium channel activation in hypothalamic and arcuate nucleus neurons. *Journal of Neurophysiology* 1997; 78: 674-688.
- Benke T, Bosch S, Andree B. A study of emotional processing in Parkinson's disease. *Brain and Cognition* 1998; 38: 36-52.
- Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends in Neuroscience* 2003; 26: 507-514
- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews* 1998; 28: 309-369.
- Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1996; 20: 1-25.
- Berridge KC, Venier IL, Robinson TE. Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia - implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behavioral Neuroscience* 1989; 103: 36-45.
- Blackburn JR, Pfaus JG, Phillips AG. Dopamine functions in appetitive and defensive behaviors. *Progress in Neurobiology* 1992; 39: 247-279.
- Blonder LX, Gur RE, Gur RC. The effects of right and left hemiparkinsonism on prosody. *Brain and Language* 1989; 36:193-207.
- Borod JC, Welkowitz J, Alpert M, Brozgold AZ, Martin C, Peselow E, Diller L. Parameters of emotional processing in neuropsychiatric disorders: conceptual issues and a battery of tests. *Journal of Communication Disorders* 1990; 23: 247-271.
- Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2000; 247 [Supplement 2]: 3-10.
- Bradley MM, Lang PJ. Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 1994; 25: 715-720.
- Braus DF, Wrase J, Grusser S, Hermann D, Ruf M, Flor H, Mann K, Heinz A. Alcohol-associated stimuli activate the ventral striatum in abstinent alcoholics. *Journal of Neural Transmission* 2001; 108: 887-894.
- Breitenstein C, Van Lancker D, Daum I, Waters CH. Impaired perception of vocal emotions in Parkinson's disease: influence of speech time processing and executive functioning. *Brain and Cognition* 2001; 45: 277-314.
- Breitenstein C, Daum I, Ackermann H. Emotional processing following cortical and subcortical brain damage: contribution of the fronto-striatal circuitry. *Behavioural Neurology* 1998; 11: 29-42.
- Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP, Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997; 19: 591-611.
- Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 1996; 17: 875-887.

- Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, Goodwin FK. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *American Journal of Psychiatry* 1982; 139: 741-746.
- Buchel C, Dolan RJ. Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology* 2000; 10: 219-223.
- Buchsbaum MS, Christian BT, Lehrer DS, Narayanan TK, Shi B, Mantil J, Kemether E, Oakes TR, Mukherjee J. D2/D3 dopamine receptor binding with [F-18]fallypride in thalamus and cortex of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006; 85: 232-244.
- Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 2000; 4: 215-222
- Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2000; 12: 1-47.
- Callier S, Snappyan M, Le Crom S, Prou D, Vincent JD, Vernier P. Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. *Biology of the Cell* 2003; 95: 489-502.
- Canli T, Zhao Z, Brewer J, Gabrieli JD, Cahill L. Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *Journal of Neuroscience* 2000; 20: RC99.
- Cardinal RN, Howes NJ. Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neuroscience* 2005; 6: 37.
- Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt BJ. Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 2001; 292: 2499-2501.
- Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacological Reviews* 1959; 11: 490-493.
- Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* 1999; 56: 11-18.
- Chinaglia G, Alvarez FJ, Probst A, Palacios JM. Mesostriatal and mesolimbic dopamine uptake binding sites are reduced in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a quantitative autoradiographic study using [3H]mazindol. *Neuroscience* 1992; 49: 317-327.
- Christakou A, Robbins TW, Everitt BJ. Prolonged neglect following unilateral disruption of a prefrontal cortical-dorsal striatal system. *European Journal of Neuroscience* 2005; 21: 782-792.
- Clark RE, Squire LR. Classical conditioning and brain systems: the role of awareness. *Science* 1998; 280: 77-81.
- Coccaro EF, Beresford B, Minar P, Kaskow J, Geraciotti T. CSF testosterone: relationship to aggression, impulsivity, and venturesomeness in adult males with personality disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41: 488-492.
- Coccaro EF, Gabriel S, Siever LJ. Buspirone challenge: preliminary evidence for a role for central 5-HT<sub>1a</sub> receptor function in impulsive aggressive behavior in humans. *Psychopharmacology Bulletin* 1990; 26: 393-405.
- Contreras-Vidal JL, Schultz W. A predictive reinforcement model of dopamine neurons for learning approach behavior. *Journal of Computational Neuroscience* 1999; 6: 191-214.
- Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature*

- Reviews Neuroscience 2002; 3: 655-666.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor-binding predicts clinical and pharmacological potencies of anti-schizophrenic drugs. *Science* 1976; 192: 481-483.
- Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. *Neuron* 2001; 29: 537-545.
- Critchley HD, Elliott R, Mathias CJ, Dolan RJ. Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience* 2000; 20: 3033-3040.
- Cromwell HC, Berridge, KC. Where does damage lead to enhanced food aversion - the ventral pallidum substantia-innominata or lateral hypothalamus. *Brain Research* 1994; 642: 355.
- Crucian GP, Huang L, Barrett AM, Schwartz RL, Cibula JE, Anderson JM, Triggs WJ, Bowers D, Friedman WA, Greer M, Heilman KM. Emotional conversations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56: 159-165.
- Cumming P, Munk OL, Doudet D (2001) Loss of metabolites from monkey striatum during PET with FDOPA. *Synapse* 2001; 41: 212-218.
- Cumming P, Yokoi F, Chen A, Deep P, Dagher A, Reutens D, Kapczinski F, Wong DF, Gjedde A. Pharmacokinetics of radiotracer in human plasma during positron emission tomography. *Synapse* 1999; 34: 124-134.
- Cumming P, Gjedde A. Compartmental analysis of dopa decarboxylation in living brain from dynamic positron emission tomograms. *Synapse* 1998; 29: 37-61.
- Cummings JL. On frontal-subcortical circuits and human behavior. *Journal of Psychosomatic Research* 1998; 44: 627-628.
- Damasio AR. *The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness*. New York: Harcourt Brace, 1999.
- Damasio AR. *Descartes' error*. New York: Avon Books, Inc., 1994.
- Davidson RJ, Jackson DC, Kalin NH. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin* 2000; 126: 890-909.
- Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences* 1999; 3: 11-21.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148: 1474-1486.
- Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry* 2001; 6: 13-34.
- Delay J, Deniker P, Harl P, Grasset A. N-dimethylamino-propylchlorophenothiazine (4560 RP) therapy of confusional states. *Annales médico-psychologiques* 1952; 110: 398-403.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118: 279-306.
- Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, Acquas, E, Carboni E, Valentini V, Lecca D. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology* 2004; 47: 227-241.
- Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences 1988; 85: 5274-5278.
- Di Chiara GA. Motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *Journal of Psychopharmacology* 1998; 12: 54-67.
- Di Chiara G, Tanda G. Blunting of reactivity of dopamine transmission to palatable food: a biochemical marker of anhedonia in the CMS model? *Psychopharmacology* 1997; 134: 351-353.
- Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, De Michele D, Katz DA, Patronas NJ, Doppman JL, Larson SM, Ito M, Kufra CV. Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *American Journal of Roentgenology* 1988; 150: 189-97.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F)*. Göttingen: Huber, 2004.
- Ding DC, Gabbott PL, Totterdell S. Differences in the laminar origin of projections from the medial prefrontal cortex to the nucleus accumbens shell and core regions in the rat. *Brain Research* 2001; 917: 81-89.
- Dom G, D'Haene P, Hulstijn W, Sabbe B. Impulsivity in abstinent early- and late-onset alcoholics: differences in self-report measures and a discounting task. *Addiction* 2006; 101:50-59.
- Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biological Psychiatry* 2007; 62: 1187-90.
- Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, Gore JC, Olson IR, McGlashan TH, Wexler BE. Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biological Psychiatry* 2003; 54: 1284-93.
- Doyle TG, Berridge KC, Gosnell BA. Morphine enhances hedonic taste palatability in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1993; 46: 745-749.
- Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, Price JL, Mathis CA. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biological Psychiatry* 2001; 49: 81-96.
- Drevets WC, Ongur D, Price JL. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Molecular Psychiatry* 1998; 3: 220-226.
- Drevets WC, Raichle ME. Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between cognition and emotion. *Cognition and Emotion* 1998; 12: 353-385.
- Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 1997; 244: 2-8.
- Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, Sidtis JJ, Ginos JZ, Strother SC, Cedarbaum J, Greene P, Fahn S, Rottenberg DA. The metabolic anatomy of Parkinson's disease: complementary [18F]fluorodeoxyglucose and [18F]fluorodopa positron emission tomographic studies. *Movement Disorders* 1990; 5: 203-213.
- Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 2003; 302: 290-292.
- Ekman P, Sorenson ER, Friesen WV. Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science* 1969; 164: 86-88.

- Elsinga PH, Hatano K, Ishiwata K. PET tracers for imaging of the dopaminergic system. *Current Medical Chemistry* 2006; 13: 2139-2153.
- Ernst M, Matochik JA, Heishman SJ, Van Horn JD, Jons PH, Henningfield JE, London ED. Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2001; 98: 4728-4733.
- Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry* 2007; 164: 1476-1488.
- Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *Journal of Neuroscience* 2002; 22: 3312-3320.
- Ferry AT, Ongur D, An X, Price JL. Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *Journal of Comparative Neurology* 2000; 425: 447-470.
- Fromme K, Marlatt GA, Baer JS, Kivlahan DR. The alcohol skills training program: a group intervention for young adult drinkers. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1994; 11: 143-154.
- Fuster JM. *The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997
- Gallager DW. Benzodiazepines: potentiation of a GABA inhibitory response in the dorsal raphe nucleus. *European Journal of Pharmacology* 1978; 49: 133-143.
- Garavan H, Pendergrass JC, Ross TJ, Stein EA, Risinger RC. Amygdala response to both positively and negatively valenced stimuli. *Neuroreport* 2001; 12: 2779-2783.
- Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, Salmeron BJ, Risinger R, Kelley D, Stein EA. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 1789-1798.
- Garavan H, Ross TJ, Stein EA. Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1999; 96: 8301-8306.
- George DT, Lindquist T, Rawlings RR, Eckardt MJ, Moss H, Mathis C, Martin PR, Linnoila M. Pharmacologic maintenance of abstinence in patients with alcoholism: no efficacy of 5-hydroxytryptophan or levodopa. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1992; 52: 553-560.
- Ghatan PH, Ingvar M, Eriksson L, Stone-Elander S, Serrander M, Ekberg K, Wahren J. Cerebral effects of nicotine during cognition in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 136: 179-189.
- Giordani B, Boivin MJ, Berent S, Betley AT, Koeppe RA, Rothley JM, Modell JG, Hichwa RD, Kuhl DE. Anxiety and cerebral cortical metabolism in normal persons. *Psychiatry Research* 1990; 35: 49-60.
- Gjedde A, Reith J, Dyve S, Leger G, Guttman M, Diksic M, Evans A, Kuwabara H. Dopa decarboxylase activity of the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1991; 88: 2721-2725.
- Goebel R, Kriegskorte N. Datenanalyse für funktionell bildgebende Verfahren. In: Walter H, Hrsg. *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und*

- klinische Anwendungen. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2005; 31-59.
- Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 1642-1652.
- Goyer PF, Andreason PJ, Semple WE, Clayton AH, King AC, Compton-Toth BA, Schulz SC, Cohen RM. Positron-emission tomography and personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 21-28.
- Grace AA, Rosenkranz JA. Regulation of conditioned responses of basolateral amygdala neurons. *Physiology and Behavior* 2002; 77: 489-493.
- Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, Smith SM, Dawson DA, Pulay AJ, Pickering RP, Ruan WJ. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 533-545.
- Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Pickering RP. Prevalence, correlates, and disability of personality disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 2004 ; 65: 948-958.
- Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips RL, Kimes AS, Margolin A. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1996; 93: 12040-12045.
- Gratton A, Wise RA. Drug-associated and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous cocaine self-administration in rats. *Journal of Neuroscience* 1994; 14: 4130-4146.
- Greba Q, Gifkins A, Kokkinidis L. Inhibition of amygdaloid dopamine D(2) receptors impairs emotional learning measured with fear potentiated startle. *Brain Research* 2001; 899: 218-226.
- Greengard P. Neuroscience - the neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 2001; 294: 1024-1030.
- Groenewegen HJ, Berendse HW, Haber SN. Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat - ventral pallidal efferents. *Neuroscience* 1993; 57: 113-142.
- Grüsser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 175: 296-302.
- Grüsser SM, Heinz A, Flor H. Standardized stimuli to assess drug craving and drug memory in addicts. *Journal of Neural Transmission* 2000; 107: 715-720.
- Gur RC, Mozley LH, Mozley PD, Resnick SM, Karp JS, Alavi A, Arnold SE, Gur RE. Sex differences in regional cerebral glucose metabolism during a resting state. *Science* 1995; 267: 528-531.
- Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2001; 98: 4259-4264.
- Haber SN, Kim KS, Maily P, Calzavara R. Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-

- based learning. *Journal of Neuroscience* 2006; 26: 8368-8376.
- Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *Journal of Neuroscience* 2000; 20: 2369-2382.
- Halgren E, Walter RD, Cherlow DG, Crandall PH. Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain* 1978; 101: 83-117.
- Hamann SB, Ely TD, Hoffman JM, Kilts CD. Ecstasy and agony: activation of the human amygdala in positive and negative emotion. *Psychological Science* 2002; 13: 135-141.
- Hamann S, Mao H. Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport* 2002; 13: 15-19.
- Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD. Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nature Neuroscience* 1999; 2: 289-293.
- Hariri AR, Brown SM, Williamson DE, Flory JD, de Wit H, Manuck SB. Preference for immediate over delayed rewards is associated with magnitude of ventral striatal activity. *Journal of Neuroscience* 2006; 26: 13213-13217.
- Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Weinberger DR. Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry* 2003; 53: 494-501.
- Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR. The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage* 2002; 17: 317-323.
- Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport* 2000; 11: 43-48.
- Heinz A, Wrase J, Kahnt T, Beck A, Bromand Z, Grüsser SM, Kienast T, Smolka MN, Flor H, Mann K. Brain activation elicited by affectively positive stimuli is associated with a lower risk of relapse in detoxified alcoholic subjects. *Alcoholism - Clinical and Experimental Research* 2007; 31: 1138-1147.
- Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Büchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nature Neuroscience* 2005; 8: 20-21.
- Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grüsser-Sinopoli SM, Flor H, Braus DF, Buchholz HG, Grunder G, Schreckenberger M, Smolka MN, Rosch F, Mann K, Bartenstein P. Correlation between dopamine D-2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 1783-1789.
- Heinz A, Dufeu P, Kuhn S, Dettling M, Graf K, Kurten I, Rommelspacher H, Schmidt LG. Psychopathological and behavioral correlates of dopaminergic sensitivity in alcohol-dependent patients. *Archives of General Psychiatry* 1996; 53: 1123-1128.
- Heinz A, Schmidt LG, Reischies FM: Anhedonia in schizophrenic, depressed, or alcohol-dependent patients - neurobiological correlates. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27 (Supplement): 7-10.
- Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Erberich SG, Willmes K, Thron A, Sass H. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biological Psychiatry* 2001; 50: 292-298.
- Herpertz SC, Schwenger UB, Kunert HJ, Lukas G, Gretzer U, Nuttmann J, Schuerkens A, Sass H. Emotional responses in patients with borderline as compared with avoidant personality disorder.

- Journal of Personality Disorders 2000; 14: 339-351.
- Herpertz S, Sass H. Impulsiveness and impulse control disorder. A psychological and psychopathological conceptualization. *Nervenarzt* 1997; 68: 171-183.
- Hietala J, Syvalahti E, Vilkmann H, Vuorio K, Rakkolainen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Kuoppamaki M, Eronen E, Ruotsalainen U, Salokangas RK. Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1999; 35: 41–50.
- Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162: 621-624.
- Hommer DW. 1999. Functional imaging of craving. *Alcohol Research and Health* 1999; 23: 187-196.
- Hori K, Tanaka J, Nomura M. Effects of discrimination learning on the rat amygdala dopamine release: a microdialysis study. *Brain Research* 1993; 621: 296-300.
- Horvitz JC. Dopamine gating of glutamatergic sensorimotor and incentive motivational input signals to the striatum. *Behavioural Brain Research* 2002; 137: 65-74.
- Horvitz JC. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non- reward events. *Neuroscience* 2000; 96: 651-656.
- Hsiao S, Smith GP. Raclopride reduces sucrose preference in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1995; 50: 121-125.
- Ikemoto S, Panksepp J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research Reviews* 1999; 31: 6-41.
- Inglis FM, Moghaddam B. Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress. *Journal of Neurochemistry* 1999; 72: 1088-1094.
- Isenberg N, Silbersweig D, Engelen A, Emmerich S, Malavade K, Beattie B, Leon AC, Stern E. Linguistic threat activates the human amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1999; 96: 10456-10459.
- Ito R, Dalley JW, Howes SR, Robbins TW, Everitt BJ. Dissociation in conditioned dopamine release in the nucleus accumbens core and shell in response to cocaine cues and during cocaine-seeking behavior in rats. *Journal of Neuroscience* 2000; 20: 7489-7495.
- Ito TA, Cacioppo JT, Lang PJ. Eliciting affect using the international affective picture system: trajectories through evaluative space. *Society for Personality and Social Psychology* 1998; 24: 855-879.
- Jacobs DH, Shuren J, Bowers D, Heilman KM. Emotional facial imagery, perception, and expression in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 1696-1702.
- Janiri L, Martinotti G, Di Nicola M. Aripiprazole for relapse prevention and craving in alcohol-dependent subjects: results from a pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2007; 27: 519-520.
- Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology* 1980; 30: 1326-1330.
- Jensen J, McIntosh AR, Crawley AP, Mikulis DJ, Remington G, Kapur S. Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli. *Neuron* 2003; 40: 1251-1257.

- Johnson MR, Lydiard RB, Zealberg JJ, Fossey MD, Ballenger JC. Plasma and CSF HVA levels in panic patients with comorbid social phobia. *Biological Psychiatry* 1994; 36: 425-427.
- Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS, Pipe JG, Heiserman JE, Prigatano GP. Neural correlates of self-reflection. *Brain* 2002; 125: 1808-1814.
- Joyce MP, Rayport S. Mesoaccumbens dopamine neuron synapses reconstructed in vitro are glutamatergic. *Neuroscience* 2000; 99: 445-456.
- Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162: 1403-1413.
- Kebabian JW, Beaulieu M, Itoh Y. Pharmacological and biochemical-evidence for the existence of 2 categories of dopamine receptor. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1984; 11: 114-117.
- Kebabian JW, Greengard P. Dopamine-sensitive adenylyl cyclase - possible role in synaptic transmission. *Science* 1971; 174: 1346-1349.
- Kendell RE. The distinction between personality disorder and mental illness. *British Journal of Psychiatry* 2002; 180: 110-115.
- Kelley WM, Macrae CN, Wyland CL, Caglar S, Inati S, Heatherton TF. Finding the self? An event-related fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2002; 14: 785-794.
- Kellner CH, Post RM, Putnam F, Cowdry R, Gardner D, Kling MA, Minichiello MD, Trettau JR, Coppola R. Intravenous procaine as a probe of limbic system activity in psychiatric patients and normal controls. *Biological Psychiatry* 1987; 22: 1107-1126.
- Kelly AM, Hester R, Murphy K, Javitt DC, Foxe JJ, Garavan H. Prefrontal-subcortical dissociations underlying inhibitory control revealed by event-related fMRI. *European Journal of Neuroscience* 2004; 19: 3105-3112.
- Ketter TA, Andreason PJ, George MS, Lee C, Gill DS, Parekh PI, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Anterior paralimbic mediation of procaine-induced emotional and psychosensory experiences. *Archives of General Psychiatry* 1996; 53: 59-69.
- Kienast T, Foerster J. Psychotherapy of personality disorders and concomitant substance dependence. *Current Opinion in Psychiatry* 2008; 21: 619-624.
- Kienast T, Hariri AR, Schlagenhaut F, Wrase J, Sterzer P, Buchholz HG, Smolka MN, Gründer G, Cumming P, Kumakura Y, Bartenstein P, Dolan RJ, Heinz A. Dopamine in amygdala gates limbic processing of aversive stimuli in humans. *Nature Neuroscience* 2008a; 11: 1381-1382.
- Kienast T, Siessmeier T, Wrase J, Braus DF, Smolka MN, Buchholz HG, Rapp M, Schreckenberger M, Rösch F, Cumming P, Gruender G, Mann K, Bartenstein P, Heinz A. Ratio of dopamine synthesis capacity to D2 receptor availability in ventral striatum correlates with central processing of affective stimuli. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008b; 35: 1147-1158.
- Kienast T, Heinz A. Dopamine and the diseased brain. *CNS and Neurological Disorders - Drug Targets* 2006; 5: 109-131.
- Kienast T, Heinz A. Suchterkrankungen. In: Walter H, Hrsg. *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2005; 212-235.

- Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect. *Neuroreport* 2001; 12: 2543-2547.
- King JA, Tenney J, Rossi V, Colamussi L, Burdick S. Neural substrates underlying impulsivity. *Roots of Mental Illness in Children* 2003; 1008: 160-169.
- King SM, Cowey A. Defensive responses to looming visual stimuli in monkeys with unilateral striate cortex ablation. *Neuropsychologia* 1992; 30: 1017-1024.
- Kiyatkin EA, Wise RA, Gratton A. Drug-associated and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous heroin self-administration in rats. *Synapse* 1993; 14: 60-72.
- Kluver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1939; 42: 979-1000.
- Knutson B, Bjork JM, Fong GW, Hommer D, Mattay VS, Weinberger DR. Amphetamine modulates human incentive processing. *Neuron* 2004; 43: 261-269.
- Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D. A Region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage* 2003; 18: 263-272.
- Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 2001; 12: 3683-3687.
- Koeltzow TE, White F (2003): Behavioral depression during cocaine withdrawal is associated with decreased spontaneous activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *Behavioral Neuroscience* 2003; 117: 860-865.
- Koenigsberg HW, Fan J, Ochsner KN, Liu X, Guise KG, Pizzarello S, Dorantes C, Guerreri S, Tecuta L, Goodman M, New A, Siever LJ. Neural correlates of the use of psychological distancing to regulate responses to negative social cues: a study of patients with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry* 2009; 66: 854-863.
- Koepp MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, Brooks DJ, Bench CJ, Grasby PM. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 1998; 393: 266-268.
- Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 97-129
- Koob GF, Le Moal M. Drug Abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52-58.
- Koob GF, Caine SB, Parsons L, Markou A, Weiss F. Opponent process model and psychostimulant addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1997; 57: 513-521.
- Kraus A, Valerius G, Seifritz E, Ruf M, Bremner JD, Bohus M, Schmahl C. Script-driven imagery of self-injurious behavior in patients with borderline personality disorder: a pilot fMRI study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009. [Epub ahead of print]
- Kumakura Y, Vernaleken I, Buchholz HG, Borghammer P, Danielsen E, Gründer G, Heinz A, Bartenstein P, Cumming P. Age-dependent decline of steady state dopamine storage capacity of human brain: An FDOPA PET study. *Neurobiology of Aging* 2008a [Epub ahead of print]
- Kumakura Y, Vernaleken I, Gründer G, Buchholz HG, Bartenstein P, Cumming P. Parametric mapping of dopamine storage capacity with FDOPA-PET: comparison of two approaches. *Society of*

Nuclear Medicine 2008b, Congress Poster Presentation New Orleans

- Kumakura Y, Cumming P, Vernaleken I, Buchholz HG, Siessmeier T, Heinz A, Kienast T, Bartenstein P, Gründer G. Elevated [18F]fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: an [18F]fluorodopa/positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience* 2007; 27: 8080-8087.
- Kumakura Y, Gjedde A, Danielsen EH, Christensen S, Cumming P. Dopamine storage capacity in caudate and putamen of patients with early Parkinson's disease: correlation with asymmetry of motor symptoms. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2006; 26: 358-370.
- Kumakura Y, Vernaleken I, Gründer G, Bartenstein P, Gjedde A, Cumming P. PET studies of net blood-brain clearance of FDOPA to human brain: age-dependent decline of [18F]fluorodopamine storage capacity. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2005; 25: 807-819.
- Lane RD, Chua PM, Dolan RJ. Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures. *Neuropsychologia* 1999; 37: 989-997.
- Lane RD, Reiman EM, Axelrod B, Yun LS, Holmes A, Schwartz GE. Neural correlates of levels of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1998; 10: 525-535.
- Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz GE. Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 1997a; 35: 1437-1444.
- Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *American Journal of Psychiatry* 1997b; 154:926-933.
- Lane RD, Fink GR, Chau PM, Dolan RJ. Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *Neuroreport* 1997c; 8: 3969-3672.
- LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience* 2000; 23: 155-184.
- LeDoux JE. *The emotional brain*. New York: Touchstone; 1996.
- Leger G, Gjedde A, Kuwabara H, Guttman M, Cumming P. Effect of catechol O-methyltransferase inhibition on brain uptake of [ 18F]fluorodopa: implications for compartmental modelling and clinical usefulness. *Synapse* 1998; 30: 351-361.
- Lejoyeux M, Feuche N, Loi S, Solomon J, Ades J. Impulse-control disorders in alcoholics are related to sensation seeking and not to impulsivity. *Psychiatry Research* 1998; 81: 149-155.
- Lenzenweger MF, Lane MC, Loranger AW, Kessler RC. DSM-IV personality disorders in the national comorbidity survey replication. *Biological Psychiatry* 2007; 62: 553-564.
- Liberzon I, Phan KL, Decker LR, Taylor SF. Extended amygdala and emotional salience: a PET activation study of positive and negative affect. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 726-733.
- Liberzon I, Taylor SF, Fig LM, Decker LR, Koeppe RA, Minoshima S. Limbic activation and psychophysiological responses to aversive visual stimuli. Interaction with cognitive task. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 508-516.
- Linehan MM, Comtois KA, Murray AM, Brown MZ, Gallop RJ, Heard HL, Korslund KE, Tutek DA, Reynolds SK, Lindenboim N. Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs. therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63: 757-766.

- Linehan MM, Dimeff LA, Reynolds SK, Comtois KA, Welch SS, Heagerty P, Kivlahan DR. Dialectical behavior therapy versus comprehensive validation therapy plus 12-step for the treatment of opioid dependent women meeting criteria for borderline personality disorder. *Drug and Alcohol Dependence* 2002; 67: 13-26.
- Linehan MM, Schmidt H 3rd, Dimeff LA, Craft JC, Kanter J, Comtois KA. Dialectical behavior therapy for patients with borderline personality disorder and drug-dependence. *American Journal on Addictions* 1999; 8: 279-292.
- Linehan MM. *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York: The Guildford Press, 1993.
- Lingford-Hughes A, Nutt D. Neurobiology of addiction and implications for treatment. *British Journal of Psychiatry* 2003; 182: 97-100.
- Lledo PM, Homburger V, Bockaert J, Vincent JD. Differential G-protein mediated coupling of D2 dopamine-receptors to K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> currents in rat anterior-pituitary-cells. *Neuron* 1992; 8: 455-463.
- London ED, Ernst M, Grant S, Bonson K, Weinstein A. Orbitofrontal cortex and human drug abuse: functional imaging. *Cerebral Cortex* 2000; 10: 334-342.
- Longabaugh R, Rubin A, Malloy P, Beattie M, Clifford PR, Noel N. Drinking outcomes of alcohol abusers diagnosed as antisocial personality disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1994; 18: 778-785.
- Louilot A, Besson C. Specificity of amygdalostratial interactions in the involvement of mesencephalic dopaminergic neurons in affective perception. *Neuroscience* 2000; 96: 73-82.
- Lyndbalta E, Haber SN. The organization of midbrain projections to the striatum in the primate - sensorimotor-related striatum versus ventral striatum. *Neuroscience* 1994; 59: 625-640.
- Maas LC, Lukas SE, Kaufman MJ, Weiss RD, Daniels SL, Rogers VW, Kukes TJ, Renshaw PF. Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155: 124-126.
- Mansfield P, Morris PG. *NMR imaging in biomedicine*. New York: Academic Press, 1982.
- Marczinski CA, Combs SW, Fillmore MT. Increased sensitivity to the disinhibiting effects of alcohol in binge drinkers. *Psychology of Addictive Behaviors* 2007; 21: 346-354.
- Martel P, Fantino M. Influence of the amount of food ingested on mesolimbic dopaminergic system activity: a microdialysis study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1996; 55: 297-302.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 675-682.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997; 8: 1057-1061.
- McClure SM, Daw ND, Montague PR. A computational substrate for incentive salience. *trends in neurosciences* 2003; 26: 423-428.
- McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Quedsted D, Grasby P. Presynaptic dopaminergic dysfunction in

- schizophrenia: a positron emission tomographic [<sup>18</sup>F]fluorodopa study. *Archives of General Psychiatry* 2004; 61: 134-142.
- McKenna PJ. Pathology, phenomenology and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1987; 151: 288-301.
- Mercer C, Woody G. Psychotherapie bei Kokainabhängigkeit. *Suchttherapie* 2002; 3: 13-17.
- Mesulam MM. Principles of behavioral and cognitive neurology. New York: Oxford University Press, 2000.
- Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli, Weinberger DR, Berman KF. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nature Neuroscience* 2002; 5: 267-271.
- Mirenowicz J, Schultz W. Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 1996; 379: 449-451.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews* 1998; 78: 189-225.
- Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ. A Framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive hebbian learning. *Journal of Neuroscience* 1996; 16: 1936-1947.
- Morey LC, Hopwood CJ, Gunderson JG, Skodol AE, Shea MT, Yen S, Stout RL, Zanarini MC, Grilo CM, Sanislow CA, McGlashan TH. Comparison of alternative models for personality disorders. *Psychol Med* 2007; 37: 983-994.
- Morgan MA, LeDoux JE. Contribution of ventrolateral prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiology of Learning and Memory* 1999; 72: 244-251.
- Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 1996; 383: 812-815.
- Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 1998; 393: 467-470.
- Mottaghy FM, Krause BJ. Funktionelle Bildgebung mit PET und SPECT. In: Walter H, Hrsg. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2005; 3-17.
- Myrick H, Anton RF, Li X, Henderson S, Drobos D, Voronin K, George MS. Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 393-402.
- Nader K, Bechara A, van der Kooy D. Neurobiological constraints on behavioral models of motivation. *Annual Review of Psychology* 1997; 48: 85-114.
- Nesse RM, Berridge KC. Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science* 1997; 278: 63-66.
- Neufeld KJ, Kidorf MS, Kolodner K, King VL, Clark M, Brooner RK. A behavioral treatment for opioid-dependent patients with antisocial personality. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2008; 34: 101-111.
- New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Mitelman SA, Newmark R, Trisdorfer R, Haznedar MM, Koenigsberg HW, Flory J, Siever LJ. Amygdala-prefrontal disconnection in borderline

- personality disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1629-1640.
- New AS, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Goodman M, Koenigsberg HW, Lo J, Iskander L, Newmark R, Brand J, O'Flynn K, Siever LJ. Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176: 451-458.
- Nickel MK, Loew TH, Pedrosa Gil F. Aripiprazole in treatment of borderline patients, part II: an 18-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 191: 1023-1026.
- Nickel MK, Loew TH. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up. *European Psychiatry* 2008; 23: 115-117.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1992; 89: 5951-5955.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1990; 87: 9868-9872.
- O'Reilly RC, Noelle DC, Braver TS, Cohen JD. Prefrontal cortex and dynamic categorization tasks: representational organization and neuromodulatory control. *Cerebral Cortex* 2002; 12: 246-257.
- Oswald LM, Wong DF, Zhou Y, Kumar A, Brasic J, Alexander M, Ye W, Kuwabara H, Hilton J, Wand GS. Impulsivity and chronic stress are associated with amphetamine-induced striatal dopamine release. *Neuroimage* 2007; 36: 153-166.
- Pani L, Porcella A, Gessa GL. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Molecular Psychiatry* 2000; 5: 14-21.
- Panksepp J. Emotional endophenotypes in evolutionary psychiatry. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2006; 30: 774-784.
- Parsey RV, Mann JJ. Applications of positron emission tomography in psychiatry. *Seminars in Nuclear Medicine* 2003; 33: 129-135.
- Patrick CJ, Fowles DC, Krueger RF. Triarchic conceptualization of psychopathy: developmental origins of disinhibition, boldness, and meanness. *Dev Psychopathol*. 2009; 21: 913-938.
- Pell MD. On the receptive prosodic loss in Parkinson's disease. *Cortex* 1996; 32: 693-704.
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience* 2005; 8: 828-834.
- Pfaus JG, Damsma G, Wenkstern D, Fibiger HC. Sexual-activity increases dopamine transmission in the nucleus-accumbens and striatum of female rats. *Brain Research* 1995; 693: 21-30.
- Phan KL, Taylor SF, Welsh RC, Decker LR, Noll DC, Nichols TE, Britton JC, Liberzon I. Activation of the medial prefrontal cortex and extended amygdala by individual ratings of emotional arousal: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 2003; 53: 211-215.
- Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002; 16: 331-348.
- Phan KL, Wager TD, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectrums* 2004; 9: 258-266.
- Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, Gore JC, Grillon C, Davis M. Activation of the left amygdala to

- a cognitive representation of fear. *Nature Neuroscience* 2001; 4: 437-441.
- Phillips ML, Medford N, Young AW, Williams L, Williams SC, Bullmore ET, Gray JA, Brammer MJ. Time courses of left and right amygdalar responses to fearful facial expressions. *Human Brain Mapping* 2001; 12: 193-202.
- Phillips ML, Young AW, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V, Williams SC, Bullmore ET, Brammer M, Gray JA. Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 1998; 265: 1809-1817.
- Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA, David AS. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 1997; 389: 495-498.
- Phillips PE, Stuber GD, Heien ML, Wightman RM, Carelli RM. Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature* 2003; 422: 614-618.
- Porrino LJ, Lyons D. Orbital and medial prefrontal cortex and psychostimulant abuse: studies in animal models. *Cerebral Cortex* 2000; 10: 326-333.
- Posse S, Schneider F. Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie. *Psycho* 2001; 26: 79-83.
- Pulay AJ, Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Chou SP, Huang B, Saha TD, Smith SM, Pickering RP, Ruan WJ, Hasin DS, Grant BF. Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Schizotypal Personality Disorder: Results From the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11: 53-67.
- Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, Fischman AJ. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry* 1994; 51: 62-70.
- Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, Yun LS, Chen K. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154: 918-925.
- Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, Yasuhara Y, Kuwabara H, Andermann F, Bachneff S, Cumming P, Diksic M, Dyve SE, Etienne P, Evans AC, Lal S, Shevell M, Savard G, Wong DF, Chouinard G, Gjedde A. Elevated DOPA decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1994; 91: 11651-11654.
- Reynolds SM, Berridge KC. Positive and negative motivation in nucleus accumbens shell: bivalent rostrocaudal gradients for GABA-elicited eating, taste "liking"/"disliking" reactions, place preference/avoidance, and fear. *Journal of Neuroscience* 2002; 22: 7308-7320.
- Robinson TE, Berridge KC. *Addiction*. *Annual Review of Psychology* 2003; 54: 25-53.
- Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001; 96: 103-114.
- Robinson TE, Gorny G, Mitton E, Kolb B. Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse* 2001; 39: 257-266.
- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews* 1993; 18: 247-291.
- Rommelspacher H, Raeder C, Kaulen P, Brüning G. Adaptive changes of dopamine-D2 receptors in

- rat brain following ethanol withdrawal: a quantitative autoradiographic investigation. *Alcohol* 1992; 9: 1-8
- Rosenkranz JA, Grace AA. Dopamine-mediated modulation of odour-evoked amygdala potentials during pavlovian conditioning. *Nature* 2002; 417: 282-287.
- Rossetti ZL, Melis F, Carboni S, Diana M, Gessa GL. Alcohol withdrawal in rats is associated with a marked fall in extraneural dopamine. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1992; 16: 529-532
- Rounsaville BJ, Kranzler HR, Ball SA, Tennen H, Polling J, Triffleman E. Personality Disorders in Substance Abusers: Relation to Substance Abuse. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 1998; 186: 87-95.
- Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, LaFrance WC Jr, Coffey CE. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the committee on research of the american neuropsychiatric association. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 2002; 14: 377-405.
- Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Avila C, Ferre F, Martínez I, Avila C, Ferre F, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: A 4-year follow-up study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2008; 32: 1681-1687.
- Schienze A, Stark R, Walter B, Blecker C, Ott U, Kirsch P, Sammer G, Vaitl D. The insula is not specifically involved in disgust processing: an fMRI study. *Neuroreport* 2002; 13: 2023-2026.
- Schmahl CG, Elzinga BM, Ebner UW, Simms T, Sanislow C, Vermetten E, McGlashan TH, Bremner JD. Psychophysiological reactivity to traumatic and abandonment scripts in borderline personality and posttraumatic stress disorders: a preliminary report. *Psychiatry Research* 2004; 126: 33-42.
- Schneider F, Habel U, Wagner M, Franke P, Salloum JB, Shah NJ, Toni I, Sulzbach C, Hönig K, Maier W, Gaebel W, Zilles K. Subcortical correlates of craving in recently abstinent alcoholic patients. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 1075-1083.
- Schneider F, Grodd W, Machulla HJ. Untersuchung psychischer Funktionen durch funktionelle Bildgebung mit Positronenemissionstomographie und Kernspintomographie. *Nervenarzt* 1996; 9: 721-729.
- Schneier FR, Blanco C, Campeas R, Lewis-Fernandez R, Lin SH, Marshall R, Schmidt AB, Sanchez-Lacay JA, Simpson HB, Liebowitz MR. Citalopram treatment of social anxiety disorder with comorbid major depression. *Depression and Anxiety* 2003; 17: 191-196.
- Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin SH, Laruelle M. Low dopamine D(2) receptor binding potential in social phobia. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 457-459.
- Schultz W, Dickinson A. Neuronal coding of prediction errors. *Annual Review of Neuroscience* 2000; 23: 473-500.
- Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR. Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cerebral Cortex* 2000; 10: 272-284.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275: 1593-1599.
- Schultz W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*

- 1997; 7: 191-197.
- Schultz W. Responses of midbrain dopamine neurons to behavioral trigger stimuli in the monkey. *Journal of Neurophysiology* 1986; 56: 1439-1461.
- Scott SK, Young AW, Calder AJ, Hellawell DJ, Aggleton JP, Johnson M. Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature* 1997; 385: 254-257.
- Seabrook GR, Knowles M, Brown N, Myers J, Sinclair H, Patel S, Freedman SB, Mcallister G. Pharmacology of high-threshold calcium currents in Gh(4)C(1) pituitary-cells and their regulation by activation of human D-2 and D-4 dopamine-receptors. *British Journal of Pharmacology* 1994; 112: 728-734.
- Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology* 2004; 74: 1-58.
- Seymour B, O'Doherty JP, Dayan P, Koltzenburg M, Jones AK, Dolan RJ, Friston KJ, Frackowiak RS. Temporal difference models describe higher-order learning in humans. *Nature* 2004; 429: 664-667.
- Shin LM, Dougherty DD, Orr SP, Pitman RK, Lasko M, Macklin ML, Alpert NM, Fischman AJ, Rauch SL. Activation of anterior paralimbic structures during guilt-related script-driven imagery. *Biological Psychiatry* 2000; 48: 43-50.
- Siessmeier T, Kienast T, Wrase J, Larsen JL, Braus DF, Smolka MN, Buchholz HG, Schreckenberger M, Rösch F, Cumming P, Mann K, Bartenstein P, Heinz A. Net influx of plasma 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-DOPA (FDOPA) to the ventral striatum correlates with prefrontal processing of affective stimuli. *European Journal of Neuroscience* 2006; 24: 305-313.
- Siever LJ, Weinstein LN. The neurobiology of personality disorders: Implications for psychoanalysis. *Journal of the American Psychoanalytic Association* 2009; 57: 361-398.
- Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *American Journal of Psychiatry* 2008; 165: 429-442.
- Sills TL, Baird JP, Vaccarino FJ. Individual-differences in the feeding effects of amphetamine - role of nucleus-accumbens dopamine and circadian factors. *Psychopharmacology* 1993; 112: 211-218.
- Skodol AE, Gunderson JG, McGlashan TH, Dyck IR, Stout RL, Bender DS, Grilo CM, Shea MT, Zanarini MC, Morey LC, Sanislow CA, Oldham JM. Functional impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessive-compulsive personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002a; 159: 276-283.
- Skodol AE, Gunderson JG, McGlashan TH, Dyck IR, Stout RL, Bender DS, Grilo CM, Shea MT, Zanarini MC, Morey LC, Sanislow CA, Oldham JM. Functional impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessive-compulsive personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159: 276-283.
- Soderpalm AHV, Hansen S. Benzodiazepines enhance the consumption and palatability of alcohol in the rat. *Psychopharmacology* 1998; 137: 215-222.
- Steinberg BJ, Trestman R, Mitropoulou V, Serby M, Silverman J, Coccaro E, Weston S, de Vegvar M, Siever LJ. Depressive response to physostigmine challenge in borderline personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 264-73.
- Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Chou SP, Huang B, Smith SM, Ruan WJ, Pulay AJ, Saha TD,

- Pickering RP, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV narcissistic personality disorder: results from the wave 2 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1033-1045.
- Stolerman IP, Mirza NR, Shoaib M. Nicotine psychopharmacology: addiction, cognition and neuroadaptation. *Medical Research Reviews* 1995; 15: 47-72.
- Svartberg M, Stiles TC, Seltzer MH. Randomized, controlled trial of the effectiveness of short-term dynamic psychotherapy and cognitive therapy for cluster C personality disorders. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 810-817.
- Swerdlow NR. Obsessive-compulsive disorder and tic syndromes. *Medical Clinics of North America* 2001; 85: 735-755.
- Talbot PS, Laruelle M. The role of in vivo molecular imaging with PET and SPECT in the elucidation of psychiatric drug action and new drug development. *European Neuropsychopharmacology* 2002; 12: 503-511.
- Tancer ME. Role of serotonin drugs in the treatment of social phobia. *Investigational Drugs Journal* 1999; 2: 104-108.
- Taylor SF, Phan KL, Decker LR, Liberzon I. Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *Neuroimage* 2003; 18: 650-659.
- Taylor SF, Liberzon I, Koeppe RA. The effect of graded aversive stimuli on limbic and visual activation. *Neuropsychologia* 2000; 38: 1415-1425.
- Teasdale JD, Howard RJ, Cox SG, Ha Y, Brammer MJ, Williams SC, Checkley SA. Functional MRI study of the cognitive generation of affect. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 209-215.
- Tessitore A, Hariri AR, Fera F, Smith WG, Chase TN, Hyde TM, Weinberger DR, Mattay VS. Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience* 2002; 22: 9099-9103.
- Thomsen M, Fink-Jensen A, Woldbye DP, Wörtwein G, Sager TN, Holm R, Pepe LM, Caine SB. Effects of acute and chronic aripiprazole treatment on choice between cocaine self-administration and food under a concurrent schedule of reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 201: 43-53.
- Tiihonen J, Vilkmann H, Rasanen P, Ryyänänen OP, Hakko H, Bergman J, Hämäläinen T, Laakso A, Haaparanta-Solin M, Solin O, Kuoppamäki M, Syvälahti E, Hietala J. Striatal presynaptic dopamine function in type 1 alcoholics measured with positron emission tomography. *Molecular Psychiatry* 1998; 3: 156-161.
- Tiihonen J, Kuikka J, Bergström K, Lepola U, Koponen H, Leinonen E. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154: 239-242.
- Treit D, Berridge KC. A Comparison of benzodiazepine, serotonin, and dopamine agents in the taste-reactivity paradigm. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1990; 37: 451-456.
- van Gaalen MM, van Koten R, Schoffelmeer ANM, Vanderschuren LJMJ. Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. *Biological Psychiatry* 2006; 60: 66-73.
- Verdejo-Garcia A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high risk research, problem gamblers and genetic association

- studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2008; 32: 777-810.
- Verhoeff NP. Radiotracer Imaging of Dopaminergic Transmission in Neuropsychiatric Disorders. *Psychopharmacology* 1999; 147: 217-249.
- Virkkunen M, Kallio E, Rawlings R, Tokola R, Poland RE, Guidotti A, et al. Personality profiles and state aggressiveness in Finnish alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy-volunteers. *Archives of General Psychiatry* 1994; 51: 28-33.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang G. The addicted human brain: insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation* 2003; 111: 1444-51.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Wong C, Hitzemann R, Pappas NR. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; 291: 409-415.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen, AD, Dewey SL, Pappas N. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997; 386: 830-833.
- Vollm BA, De Araujo IE, Cowen PJ, Rolls ET, Kringelbach ML, Smith KA, Rolls ET, Kringelbach ML, Smith KA, Jezzard P, Heal RJ, Matthews PM. Methamphetamine activates reward circuitry in drug naive human subjects. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1715-1722.
- Weinstein A, Feldtkeller B, Malizia A, Wilson S, Bailey J, Nutt DJ. Integrating the cognitive and physiological aspects of craving. *Journal of Psychopharmacology* 1998; 12: 31-38.
- Weiskrantz L. Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 1956; 49: 381-391.
- Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, Prohovnik I, Lacadie CM, Rounsaville BJ, Gore JC. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 86-95.
- Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience* 1998a; 18: 411-418.
- Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, Wilhelm S, McInerney SC, Jenike MA, Rauch SL. The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biological Psychiatry* 1998b; 44: 1219-1228.
- Wickens JR, Reynolds JNJ, Hyland BI. Neural mechanisms of reward-related motor learning. *Current Opinion in Neurobiology* 2003; 13: 685-690.
- Wiesel FA. Positron emission tomography in psychiatry. *Psychiatric Developments* 1989; 7: 19-47.
- Williams LM, Phillips ML, Brammer MJ, Skerrett D, Lagopoulos J, Rennie C, Bahramali H, Olivieri G, David AS, Peduto A, Gordon E. Arousal dissociates amygdala and hippocampal fear responses: evidence from simultaneous fMRI and skin conductance recording. *Neuroimage* 2001; 14: 1070-1079.
- Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Glennon JC, Robbins TW. 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonists have opposing effects on a measure of impulsivity: interactions with global 5-HT depletion. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 176: 376-385.

- Winston JS, Strange BA, O'Doherty J, Dolan RJ. Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nature Neuroscience* 2002; 5: 277-283
- Wise RA. Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual Review of Neuroscience* 1996; 19: 319-340.
- Wise RA. The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *Journal of Abnormal Psychology* 1988; 97: 118-132
- Wise RA. Neuroleptics and operant-behavior - the anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences* 1982; 5: 39-53.
- Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wüstenberg T, Birmpohl F, Kahnt T, Beck A, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage* 2007; 35: 787-94.
- Wrase J, Grusser SM, Klein S, Diener C, Hermann D, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A. Development of alcohol-associated cues and cue-induced brain activation in alcoholics. *European Psychiatry* 2002; 17: 287-291.
- Wright CI, Fischer H, Whalen PJ, McInerney SC, Shin LM, Rauch SL. Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *Neuroreport* 2001; 12: 379-383.
- Yasoshima Y, Scott TR, Yamamoto T. Memory-dependent c-Fos expression in the nucleus accumbens and extended amygdala following the expression of a conditioned taste aversive in the rat. *Neuroscience* 2006; 141: 35-45.
- Zink CF, Pagnoni G, Martin-Skurski ME, Chappelow JC, Berns GS. Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron* 2004; 42: 509-517.
- Zink CF, Pagnoni G, Martin ME, Dhamala M, Berns GS. Human striatal response to salient nonrewarding stimuli. *Journal of Neuroscience* 2003; 23: 8092-8097.
- Zysset S, Huber O, Ferstl E, von Cramon DY. The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: an fMRI study. *Neuroimage* 2002; 15: 983-991.

## 6 Danksagung

Ich möchte mich in erster Linie sehr herzlich bei meinem Lehrer und Mentor, Herrn Prof. Dr. Andreas Heinz für all seine Unterstützung auf unzähligen Ebenen bei meiner und unserer wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Nur mit ihm konnte diese Arbeit so erfolgreich umgesetzt werden.

Ich möchte mich auch herzlich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte bedanken. Weiterhin danke ich für die essentielle Unterstützung durch meine internen und externen Kollegen (in alphabetischer Reihenfolge) Prof. Dr. Peter Bartenstein, Dipl.-Psych. Anne Beck, Prof. Dr. Martin Bohus, Carole Bould, Dipl.-Ing. Hans-Geog Buchholz, Prof. Dr. Paul Cumming, Ruth Sofia Dirkes, Susanne Dümchen, Prof. Dr. Jürgen Gallinat, Prof. Dr. Sabine Grüsser-Sinopoli, Prof. Dr. Ahmad Hariri, Dipl.-Inf. Sven Hädel, Dr. Yoshitaka Kumakura, PD. Dr. med. Dieter Kunz, Prof. Dr. Marsha Linehan, PD. Dr. Richard Mahlberg, Dr. Christiane Montag, Dr. Florian Schlagenhaut, Prof. Dr. Michael N. Smolka, Dr. Rudolf Sylla, Dr. Dipl.-Psych. Jana Wrase, Dipl. Ing. Torsten Wüstenberg.

Einen besonderen Dank möchte ich an das interdisziplinäre Team der Station 34 der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus, Berlin aussprechen.

## 7 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabilOMed 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.

Berlin den 28.12.2009

---

Dr. Thorsten Kienast