

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

DISSERTATION

Veränderung der Hirnaktivierung auf motivationale Reize
bei unmedizierten Schizophreniepatienten
eine fMRT-Studie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dmitrij Filonov

aus Odessa

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Heinz
 2. Prof. Dr. med. U. Hegerl
 3. Priv.-Doz. Dr. O. Pogarell

Datum der Promotion: 08.04.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Symptome der Schizophrenien.....	5
1.2	Die Negativsymptomatik.....	6
1.3	Stand der Forschung	8
1.3.1	Befunde zur Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenien	8
1.3.2	Die neurobiologische Entwicklungshypothese	16
1.4	Die Dopaminhypothese	18
1.4.1	Bildgebende Verfahren und die Dopaminhypothese	21
1.4.2	Das dopaminerge Verstärkungssystem	22
1.5	fMRT-Untersuchungen	25
1.5.1	fMRT- Untersuchungen bei Schizophreniepatienten.....	25
1.5.2	fMRT-Untersuchungen des dopaminergen Verstärkungssystem bei Gesunden...26	
1.6	Fragestellung und Hypothesen	28
2	Methoden.....	29
2.1	Versuchspersonen.....	29
2.1.1	Die Patientengruppe	29
2.1.2	Die Kontrollgruppe	29
2.2	Verwendete Instrumente zur Erfassung der Stichprobe.....	31
2.2.1	Klinisch-diagnostische Skalen	32
2.2.2	Neuropsychologische Tests.....	34
2.3	Das Untersuchungsdesign: Der Monetary Incentive Delay Task (MID).....	36
2.4	Grundlagen der Magnetresonanztomographie	38
2.4.1	Methode der fMRT-Untersuchung.....	38
2.4.2	physikalische Grundlagen	39
2.4.3	neurophysiologische Grundlagen.....	41
2.4.4	BOLD –Effekt	42
2.5	Ablauf der fMRT-Untersuchung.....	43
2.5.1	fMRT-Aquisition.....	45
2.6	Statistik und Auswertung	47
2.6.1	Vorverarbeitung	47
2.6.2	Einzelstatistik und Gruppenstatistik.....	48
2.6.3	VOI und FWE-Korrektur.....	50

2.6.4	Analyse der Verhaltensdaten.....	51
2.6.5	Korrelation mit der Psychopathologie.....	52
3	Ergebnisse	53
3.1	Verhaltensdaten	53
3.1.1	Selbsteinschätzungsskala (VAS).....	54
3.1.2	Reaktionszeiten	54
3.2	Aktivierungen bei Antizipation von Gewinnbedingung und Verlustbedingung.....	56
3.2.1	Ergebnisse der Kontrollpersonen bei der Antizipation von Gewinnbedingung.....	56
3.2.2	Ergebnisse der Kontrollpersonen bei der Antizipation von Verlustbedingung....	59
3.2.3	Ergebnisse der Schizophreniepatienten bei der Antizipation von Gewinnbedingung	61
3.2.4	Ergebnisse der Schizophreniepatienten bei der Antizipation von Verlustbedingung	62
3.2.5.	Ergebnisse der Gruppenvergleiche Kontrast Kontrollgruppe verglichen mit Patientengruppe bei der Antizipation der Gewinnbedingung.....	63
3.2.6.	Ergebnisse der Gruppenunterschiede Kontrast Kontrollgruppe verglichen mit Patientengruppe bei der Antizipation der Verlustbedingung	64
3.2.7.	Ergebnisse der Gruppenunterschiede Kontrast Patientengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe	65
3.3	Korrelationen des BOLD-Signals mit der Psychopathologie	65
4	Diskussion	67
4.1	Untersuchungspersonen und Verhaltensdaten	67
4.2	Nucleus accumbens, Dopamin und BOLD-Signal.....	69
4.3	Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Gruppen	71
4.3.1	Diskussion der Ergebnisse der gesunden Kontrollen.....	71
4.3.2	Diskussion der Ergebnisse der Schizophreniepatienten.....	72
4.4	Diskussion der Ergebnisse der Gruppenunterschiede	72
4.5	Limitierung der Methodik	81
4.5.1	Allgemeine Beschränkungen.....	81
4.5.2	Generelle Beschränkungen der fMRT-Methode	82
5	Zusammenfassung	84
6	Literatur.....	86
7	Anhang	101

1. Einleitung

Die Krankheitsgruppe der Schizophrenien umfasst Störungen verschiedenster psychischer Funktionen. Die Symptome betreffen das Denken, Fühlen, die Wahrnehmung und das Erleben. Verändert sind auch die Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit, die Psychomotorik und die Motivation.

Bis heute ist es umstritten, ob die Schizophrenie als eigene Krankheitsentität existiert, oder ob nicht vielmehr Krankheitsprozesse unterschiedlicher Genese sich in der Schizophreniesymptomatik als gemeinsamer Endstrecke manifestieren. Dieser Gedanke ist bereits bei Bleuler zu finden, in dem er von der Gruppe der Schizophrenien spricht [Bleuler, 1906].

Um der Tendenz zu einer unbegründeten Verallgemeinerung vorzubeugen, dass es die „eine“ Schizophrenie gibt, wird in der weiteren Beschreibung von den Schizophrenien gesprochen. Damit werden die verschiedenen Unterformen und Krankheitsprozesse gemeint, welche in der aktuellen Form des ICD 10 und DSM-IV zusammengefasst werden.

1.1 Symptome der Schizophrenien

Die Diagnostik richtet sich nach dem klinischen Bild und den vorherrschenden Symptomen, da sich hirnorganisch bisher keine eindeutig schizophreniespezifischen objektivierbaren Korrelate nachweisen lassen. Nach international anerkannten und operationalisierten Kriterien wird zur Diagnostik das ICD-10 und DSM-IV verwendet.

Die Beschreibung der Symptome ihre Gewichtung für den Verlauf und die möglich involvierten Pathomechanismen variieren und ändern sich entsprechend dem Stand der aktuellen Forschung. So weist Kraepelin mit der Wahl der Bezeichnung „Dementia praecox“ auf den für ihn im Vordergrund stehenden, raschen und vorzeitigen Verfall der kognitiven Leistungen hin [Kraepelin, 1899]. Bleuler teilte in der Annahme, der Symptomatik liegen bestimmte organischen Veränderungen zugrunde, diese in Grundsymptome und akzessorische Symptome ein [Bleuler, E 1906]. Kurt Schneider versucht durch die Gewichtung der Symptome in Symptome ersten Ranges und Symptome zweiten Ranges eine diagnostische Wertigkeit der Symptome zu erzielen [Schneider, 1959]. Leonhard bewertet dagegen die akustischen Halluzinationen und einzelne Wahnsymptome als nicht entscheidend für den gesamten Krankheitsprozess [Leonhard, 1966, 2003].

Die heute häufig verwendete Unterteilung in positive und negative Symptomatik wurde von Wing und Crow wieder aufgegriffen, um die Symptombeschreibung zu vereinfachen [Wing, 1971]. Dabei werden Ich-Störungen, Wahn, Halluzinationen als positive Symptome bezeichnet. Es sind

Zustände bei denen eine gewisse „zusätzliche Komponente“ das Erleben dahingehend erweitert, wie es bei gesunden in dieser Form nicht vorkommt. Mit negativen Symptomen werden Affektverflachung, Verlust an Lebensfreude und Interesse, Abnahme der Motivation und sozialer Rückzug bezeichnet. Das würde dem Schwinden von Zuständen entsprechen, die bei Gesunden ausgeprägt vorhanden sind. So wären positive Symptome ein „zu viel“ und negative Symptome ein „zu wenig“ von der „gesunden Norm“ aus betrachtet [Zubin et al., 1985].

Das Konzept der positiven und negativen Symptomatik stammt ursprünglich von Jackson, aus seinem evolutionären Modell der Entwicklung der Nervenfunktion [Jackson 1927]. Jackson postulierte eine strenge hierarchische Gliederung des Gehirns. Hierbei nehmen die entwicklungsgeschichtlich älteren Zentren in der Organisation eine niedrige Stelle ein. Sie versorgen die entwicklungsgeschichtlich jüngeren Zentren mit Information und werden von diesen, in der hierarchischen Struktur höher stehenden rückwirkend gehemmt. Das nächst höhere Glied würde das nächst untere Glied kontrollieren.

Der Ausfall der höheren Zentren entspricht nun bei Jackson der negativen Symptomatik. Durch Funktionsausfall der höheren Zentren wäre ihre hemmende Wirkung auf die entwicklungsgeschichtlich älteren Zentren aufgehoben. Diese Entthemmung würde die Positivsymptomatik erklären. Zu diesem Konzept wurde ausführlich Stellung genommen, nach heutigem Forschungsstand kann dieses Modell nicht bestätigt werden [Heinz et al., 1998]. Die Begriffe werden heute eher deskriptiv verwendet, wobei oft eine verminderte Aktivität des Präfrontalkortex mit der Negativsymptomatik und eine Dysfunktion in den subkortikalen Bereichen des limbischen Systems mit der Positivsymptomatik in Verbindung gebracht werden.

Es darf nicht vergessen werden das es wenig gesicherte Korrelate zu den Symptomkomplexen existieren und das Konzept der Dichotomie insgesamt von manchen Autoren kritisch diskutiert wird [Klosterkotter et al., 1997; Häfner, 1993].

1.2 Die Negativsymptomatik

Die positiven Symptome belasten die Patienten in der akuten psychotischen Phase. Aber es sind oft die Negativsymptome, welche sich dominierend auf den Krankheitsverlauf und die damit einhergehende Lebensqualität auswirken. Ihre Ausprägung limitiert das Vermögen der Patienten, sich den Anforderungen des Alltags zu stellen und erschwert die Reintegration in das gesellschaftliche Leben. Das Wiederaufnehmen und Aufrechterhalten von sozialen Fertigkeiten, Verhaltensnormen und Interaktionsmustern, könnte nicht nur wegen der kognitiven Anforderung,

sondern auch aufgrund einer vorliegenden Motivationsabnahme ein Erschwernis für die Patienten sein.

Das heute bisher wirksamste Therapieverfahren ist die medikamentöse Therapie mit Neuroleptika. Die Neuroleptika verursachen jedoch erhebliche Nebenwirkungen. Die älteren „typischen“ Substanzen wie Haloperidol führen oft durch die D2-Rezeptorblockade im Striatum zu teils irreversiblen extrapyramidalmotorischen Störungen [Farde et al., 1992] [Kapur et al., 2000]. Zwar lassen sich Symptome wie Halluzinationen dadurch oft unterdrücken, die Negativsymptomatik wird aber dadurch kaum gelindert.

Es gibt Hinweise, dass sie sogar durch die erwünschte D2-Rezeptorblockade verstärkt wird [Heinz, Knable, Coppola, Gorey, Jones, Lee, and Weinberger 1998] 1998. So weist Helmchen bereits 1967 auf eine „pharmakogene Depression“, als Folge der Neuroleptikabehandlung hin [Helmchen und Hippus 1967] Carpenter spricht in diesem Zusammenhang von der sekundären Negativsymptomatik [Carpenter, 1988]. Die neueren „atypischen“ Medikamente wie Clozapin und Olanzapin vermögen möglicherweise aufgrund ihres breiteren Rezeptorprofils oder ihrer beschleunigten Dissoziation vom Rezeptor [Kapur and Seeman 2001] die Negativsymptomatik etwas besser zu beeinflussen, die pathophysiologischen Prinzipien, die dieser Tatsache zugrunde liegen, sind bisher weitgehend ungeklärt [Meltzer, 1999] [Mueser and McGurk 2004] [Kapur and Seeman 2001].

Einerseits ist die Negativsymptomatik ein Teilsymptom des Krankheitsprozesses selbst, andererseits könnte auch die neuroleptische Behandlung dieses Krankheitsprozesses (Blockade der D2-Rezeptoren) die Negativsymptomatik verstärken [Harrow et al., 1994; Heinz, 1994; Heinz, 1998]. Dies zu unterscheiden ist jedoch von enormer Bedeutung für eine nachhaltige Schizophreniebehandlung. Bisher gibt es jedoch wenig eindeutig gesicherte pathophysiologische Korrelate zu den verschiedenen Negativsymptomen.

Ziel dieser Arbeit ist, eine Untersuchung zur Veränderung der motivationalen Ausrichtung bei Schizophreniepatienten. Ein genaueres Verstehen der neurophysiologischen Grundlagen der Motivationsprozesse, als Störung der Negativsymptomatik und der beteiligten Pathomechanismen in der Schizophrenie könnte zur Entwicklung neuer, gezielter Behandlungsstrategien beitragen und so die Behandlungsmöglichkeiten erweitern und verbessern [Carlsson et al., 1999; Carlsson et al., 2000].

Bevor auf die Motivationsstörung bei Schizophreniepatienten eingegangen wird, soll zunächst eine Übersicht über den aktuellen Forschungsstand erfolgen.

1.3 Stand der Forschung

1.3.1 Befunde zur Ätiologie und Pathogenese der Schizophren

Die Frage nach den Entstehungsursachen der Schizophrenien ist bis heute nicht endgültig beantwortet. Es existieren verschiedene Hypothesen zu der Entstehung, der Dynamik und der Symptommanifestation. Einerseits wurde ein neurodegeneratives Geschehen diskutiert, ähnlich wie bei Morbus Alzheimer oder Chorea Huntington [Olney and Farber 1995]. Andererseits gibt es Gründe dafür, die Schizophrenien als Manifestation einer neurobiologischen Entwicklungsstörung zu betrachten, die früher in utero eintritt [Weinberger and Lipska 1995]. Es werden auch integrative Konzepte formuliert, welche sowohl die neurobiologischen Entwicklungsstörung als Ursache, mit den neuropathologischen degenerativen Befunden, die sich im Verlauf der Erkrankung einstellen in Verbindung bringen [Keshavan, 1999; Harrison, 1995; Lieberman et al., 1997].

Unsere Arbeit orientiert sich an dem von Weinberger postulierten Modell der neurobiologischen Entwicklungshypothese (1995). Dieses Modell wird als eine Arbeitshypothese verwendet. Es soll damit keine explizite Bevorzugung im Vergleich zu anderen Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenien stattfinden, welche aktuell diskutiert werden [Aghajanian and Marek 2000] [Olney and Farber 1995], sondern als ein Leitfaden dienen, um das Verständnis der Fragestellung dieser Untersuchung zu erleichtern und einen Ausgangspunkt für die nachfolgende Diskussion der Ergebnisse zu schaffen.

In Anlehnung an Jacksons Konzept formulierte [Weinberger, 1987] einen Erklärungsansatz zu der Symptomatik der Schizophrenie. Er postulierte, dass bei Schizophreniepatienten ein präfrontaler Dopaminmangel herrscht. Dieser Dopaminmangel führt zu einer Enthemmung der subkortikalen Dopaminfreisetzung in physiologisch älteren Hirnzentren. Das präfrontale Defizit an dopaminergem Transmissions könnte das Korrelat zur Negativsymptomatik darstellen, die gesteigerte Dopaminfreisetzung im Striatum würde der Positivsymptomatik entsprechen [Weinberger, 1987]. Wir gehen darauf im folgendem ein.

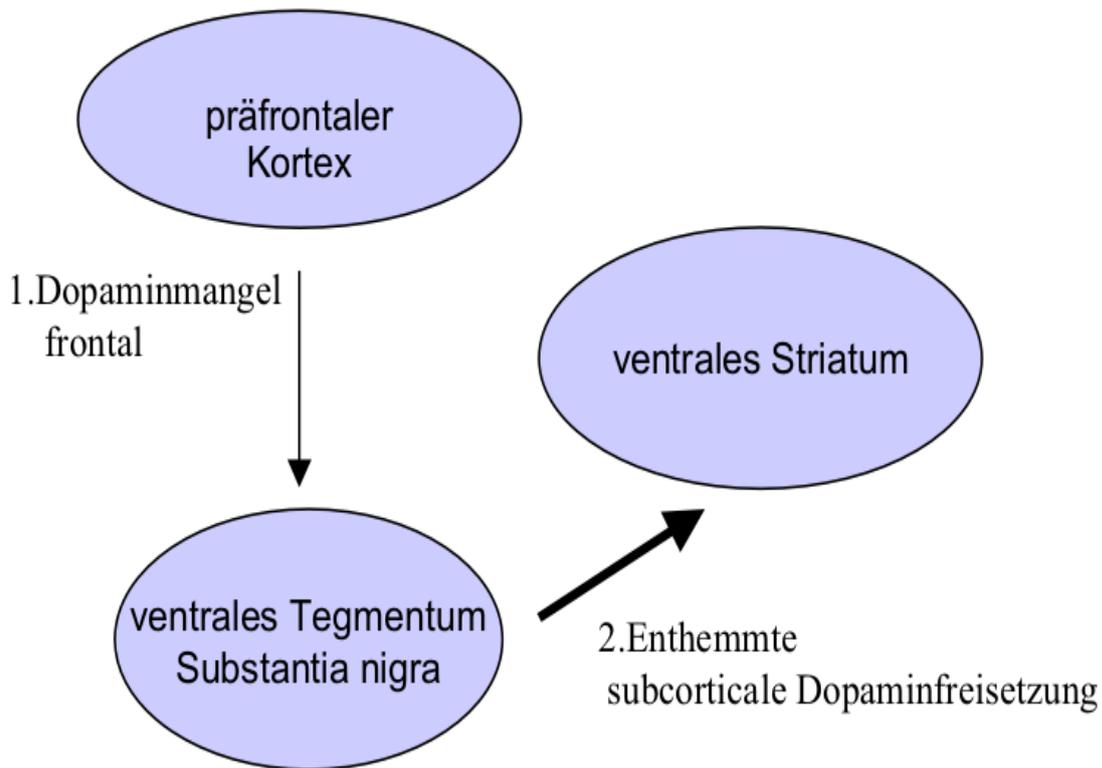


Abbildung 1.1. Vereinfachtes Schema zur einer möglichen Fehlvernetzung zwischen frontalen und temporolimbischen Kortex nach Weinberger 1987.

1. Ein präfrontaler Dopaminmangel führt 2. zu einer Enthemmung der subkortikalen phasischen Dopaminfreisetzung im ventralen Striatum.

Zwillingsstudien

Es gibt Hinweise darauf, dass Menschen, deren Elternteil an Schizophrenie erkrankt ist, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken. Kendler beschreibt, dass sich bei monozygoten Zwillingspaaren im Vergleich mit dizygoten eine höhere Konkordanzrate für Schizophrenie nachweisen lässt [Kendler, 1983]. In Adaptionstudien wurde eine signifikante Häufung von Schizophrenien (9,9%) bei verwandten schizophrener Adoptivkinder im Vergleich zu den biologisch nicht verwandten Angehörigen schizophrener Adoptivkinder gefunden [Kety et al., 1994]. Allerdings schwanken die Konkordanzzahlen der verschiedenen Studien nicht unerheblich. Dies liegt vor allem an den unterschiedlichen methodischen Standards der Studien in verschiedenen Ländern.

In einer Übersicht von Zwillingsstudien beschreibt Gottesman eine Konkordanzrate von 17% bei zweieiigen Zwillingen und 48% bei eineiigen Zwillingen. [Gottesman II 1991]. Dieser Befund deutet auf das Vorhandensein einer genetischen Komponente bei der Schizophrenie hin. Allerdings weist die Konkordanzrate von 48% bei eineiigen Zwillingen auf einen fast genau so großen Beitrag von nicht genetischen Faktoren.

Virusinfektionen während der Schwangerschaft, Geburtszeit in den Wintermonaten, sowie verminderten Geburtsgewicht werden als Faktoren berichtet, die das Schizophrenierisiko erhöhen [Torrey et al., 1994]. Geldes und Lawrie beschreiben in einer Metaanalyse, dass das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, sich verdoppelt, wenn bei der Geburt Komplikationen aufgetreten sind [Geldes and Lawrie 1994].

Volumenzunahme der Ventrikel

Schon 1957 untersuchte Huber Schizophreniepatienten mit Pneumenzephalographie. Unter Verwendung der strukturellen Magnet-Resonanz-Tomographie wurde in 28 neueren Studien eine Ventrikelerweiterung in 96% der Studien nachgewiesen. Somit gilt heute die Erweiterung der Seitenventrikel als einer der am häufigsten replizierten organischen Befunde [Braus 2005]. Auch konnten post-mortem Studien eine Ventrikelerweiterung nachweisen [Bogerts 1997, Harrison 1999]. Das Volumen des Ventrikelsystem schein bei Schizophreniepatienten bis zu 20% vergrößert zu sein [Lawrie and Abukmeil 1998b][Wright et al., 2000].

Da ältere Studien keine Korrelation zwischen Änderung der Ventrikelgröße und dem Verlauf der Schizophrenie fanden [Northoff et al.,2000; Bogerts, 1990], könnte diese Befunde auf eine frühe neurobiologische Entwicklungsstörung hinweisen. Andererseits, wird die Ventrikelerweiterung in anderen Studien, auch als ein möglicher Prädiktor für den Krankheitsverlauf diskutiert [Lieberman et al., 1990].

Veränderungen der grauen Substanz

Metaanalysen beschreiben eine Verminderung des Gesamtvolumens der grauen Substanz von Patienten mit Schizophrenien um ca. 3-4 % [Lawrie and Abukmeil 1998a] [Nelson et al., 1998; Wright et al.,2000].

Deutlich betroffen war der Hippocampus-Amygdala-Komplex mit ca. 10%. Ebenfalls reduziert scheint die Anzahl der Neurone des Thalamus [Pakkenberg, 1990]. Pakkenberg berichtet über eine signifikante Volumenreduktion von bis zu 40% in den Thalamuskernen und 50% in dem Nucleus accumbens. Die Abnahme der grauen Substanz im frontalen Kortex scheint mit der Verschlechterung der neurokognitiven Leistung (Arbeitsgedächtnis, Abstraktionsvermögen, Aufmerksamkeit) zu korrelieren [Gur et al.,1998].

Die Ursachen der Volumenänderung können vielfältiger Natur sein. Sie können sowohl im Neuropil-Gewebe (Ansammlung aus Synapsen, Axonen und Dendriten), wie auch in nicht neuronalem Gewebe liegen, oder durch Unzulänglichkeiten der MRT-Methode selbst bedingt sein.

Weinberger empfiehlt deshalb, dass daraus abgeleitete Hypothesen zur Neurodegeneration sehr vorsichtig formuliert werden sollten [Weinberger and Lipska 1995].

Veränderungen der weißen Substanz

Mit Hilfe von DTI (Diffusion-Tensor-Imaging) wird die Faserausrichtung in der weißen Substanz untersucht. In einer Studie von Lim et al., (1999) werden Änderungen der Fasersubstanz in beiden Hemisphären beschrieben. Auch verweisen die Befunde von Kalus und Gallinat, die eine verminderte Faserausrichtung in entorhinalem Kortex zeigten, in einer Struktur welche in multimodale Integrationsprozesse der limbischen Assoziationsareale einbezogen ist, auf eine mögliche neuronale Fehlvernetzung hin [Kalus et al., 2005]. Kubici und Mitarbeiter (2002) berichten über eine verminderte Fasersymmetrie im Fasciculus uncinatus bei Schizophreniepatienten. Diese Struktur verbindet den Frontal- mit dem Temporallappen, und die beschriebenen Befunde könnte ein Indiz für die bereits früher postulierte Störung der frontotemporalen Konnektivität bei Schizophreniepatienten sein [Spitzer, 1995].

Veränderungen der Zytoarchitektur

Aus heutiger Sicht verändern sich die Anordnung der Neurone und ihre Orientierung im Lauf des Lebens nicht. Diese Prozesse finden im 2. Schwangerschaftstrimenon statt. Jakob und Beckmann zeigten, dass in entorhinalem Kortex, in Amygdala und in Pes hippocampi eine Minderung des Hirngewebes stattfindet [Jakob & Beckmann 1986]. Histologisch beobachteten sie eine Verminderung der Zellsysteme in Schicht I und II. Ähnliche Befunde werden auch von Arnold beschrieben [Arnold et al., 1991]. Allerdings konnten Hyde und Saunders auch bei gesunden Kontrollpersonen ähnliche histologische Veränderungen finden [Wolf and Saunders 1995], so dass diese Befunde noch nicht zweifelsfrei geklärt sind.

Akbarian berichtet von einer Verminderung der GABAergen Interneurone, welche das Enzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat-Diaphorase (NADPH-d) exprimieren in frontalen Gyri schizophrener Patienten im Vergleich mit Gesunden [Akbarian et al., 1993]. Diese Ergebnisse könnten auf eine Unterbrechung der Wanderung von Neuronenverbänden in Kortex während des 2. Schwangerschaftstrimenon hinweisen.

Gegen ein primär degeneratives Geschehen deutet das Fehlen von Gliose im Neokortex und Hippocampus, die bei neurodegenerativen Zuständen, welche im Erwachsenenalter auftreten, zu beobachten ist. Weinberger interpretiert das Vorhandensein von kortikalen Veränderungen ohne Gliose, als Hinweis darauf, dass die neuropathologische Veränderungen bereits pränatal auftreten

[Knable & Weinberger 1995]. Die Frage der Gliose ist allerdings nicht abschließend geklärt [Harrison, 1995], da auch vereinzelt über Vorhandensein von Gliose berichtet wurde [Bruton et al., 1990]. Diese Diskrepanz der Befunde wird unter anderem als Hinweis auf das Vorhandensein von verschiedenen Subtypen der Schizophrenien gedeutet [Bruton et al. 1994][Falkai & Bogerts 1993.]

Genetik

In letzten Jahren wurden Hinweise darauf gefunden, dass die Expression bestimmter Zellproteine welche eine vermittelnde Funktion bei der synaptischen Übertragung spielen, bei Schizophreniepatienten gestört ist. Glantz und Lewis berichten über eine verminderte Konzentration an Synaptophysin in präfrontalem Kortex bei Schizophreniepatienten [Glantz, & Lewis 1997]. Weinberger fand eine signifikante Erniedrigung von mRNA für Dysbindin in präfrontalen Kortex [Weickert et al., 2004; Weinberger & Kleinman 2004]. Eine veränderte Expression von Neuregulin1 (NRG1), Reelin, Dysbindin, und deren Rolle für die Schizophrenieerkrankung wird in den letzten Jahren diskutiert [Impagnatiello et al.,1998][Weickert, Weinberger, and Kleinman2004]. Eine Störung der Genexpression, welche für die Synthese dieser Proteine verantwortlich ist, könnte sich auf der Ebene der Genregulation abspielen und somit auf eine genetische Komponente für die Schizophrenie hinweisen [Harrison and Weinberger 2005].

Ebenfalls aus der Arbeitsgruppe von Weinberger stammt der Befund, dass ein bestimmter Polymorphismus in dem Gen für COMT (Catecholmethyltransferase), einem Abbauenzym der Neurotransmitter, mit ineffizienter Aktivierung des präfrontalen Kortex bei Gedächtnisaufgaben und dem Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, korreliert [Egan et al., 2001].

Änderung der Neurotransmission

Für das Verständnis der Pathogenese der Schizophrenien haben die Neurotransmitter Serotonin, Glutamat und vor allem Dopamin eine zentrale Bedeutung erlangt [Carlsson, Waters, and Carlsson 1999; Carlsson A. et al., 1999; 2000]. Ein kurzer Exkurs in die Erforschung der Modellpsychosen soll dies näher beleuchten.

Es ist bekannt dass bestimmte psychoaktive Substanzen in der Lage sind, Zustände hervorzurufen, die der Psychose ähnlich sind. Befunde aus der Modellpsychoseforschung helfen die in die Pathogenese der Psychosen involvierten Neurotransmissionsprozesse zu verstehen. Modellpsychosen durch Halluzinogene wie PCP, Psilocybin und LSD ausgelöst, vermögen es auch unterschiedlich differenziert psychotische Symptome bei Kontrollen zu induzieren [Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005].

Serotonin und LSD

LSD ist ein Indolderivat, es besitzt also die gleiche Grundstruktur wie das Serotonin. Es hat eine agonistische Wirksamkeit am 5HT_{2a}-Rezeptor. Auch andere Halluzinogene und ebenfalls Indolderivate, wie das Psilocybin oder DMT, wirken über eine Interaktion mit diesem Rezeptor. In den Raphekernen, einer Kernregion serotonerger Neurone in Hirnstamm, findet sich eine Abnahme der Entladungsaktivität der Neurone welche den serotonergen Tonus im Kortex mitbestimmen, nach LSD-Gabe. Die serotonergen Neurone der Raphekerne stehen in Wechselwirkung mit den noradrenergen Neuronen im Locus coeruleus. LSD vermag die Empfindlichkeit dieser Neurone gegenüber Sinnesreizen zu steigern und ihre Entladungsrate zu erhöhen. Diese Wirkung scheint mit der psychodelischen Komponente assoziiert zu sein, da LSD-Analoga ohne psychodelische Wirkung keinen Einfluss auf die Entladungsrate noradrenerger Neurone haben. Im Serotonin-Modell der Psychose vermutet Aghajanian, eine LSD vermittelte Zunahme der glutamatergen Transmission in präfrontalem Kortex durch Stimulation der 5HT_{2a}-Rezeptoren [Aghajanian and Marek 2000].

Glutamat und Ketamin

Glutamat ist ein exzitatorischer Transmitter der kortikothalamischen und kortikolimbischen Projektionsbahnen. Ketamin und Phencyclidin entfalten ihre Wirkung als Antagonisten am glutamatergen NMDA-Rezeptor [Javitt and Zukin 1991]. Ketamin vermag eine Psychose bei Gesunden hervorzurufen und psychotische Symptome bei Schizophreniepatienten zu verschlechtern. Interessanterweise induziert es bei schizophrenen Patienten nur die „individuellen“ Symptome, die der Patient schon vorher hatten. Die so hervorgerufenen Symptome lassen sich auch nicht durch Gabe von Haloperidol unterdrücken [Lahti et al., 1995] [Krystal et al., 1994]. Carlsson (1999) vermutet einen modulierenden Effekt glutamaterger Projektionen aus dem präfrontalen Kortex auf das ventrale Tegmentum, welche sowohl eine inhibierende wie auch aktivierende Rolle auf die dopaminerge Transmission ausüben.

Auf diese Weise könnte Ketamin die Dopaminfreisetzung im Striatum fördern [Vollenweider et al., 2000]. Andererseits würde auch eine gestörte dopaminerge Modulation sich auf die Glutamattransmission in kortikolimbischen Strukturen auswirken [Moghaddam 2003]. Eine Hypofunktion der GABAergen Interneurone und damit einhergehender Hypofunktion NMDA-Rezeptoren, ist ein weiterer Erklärungsansatz für die Transmitterdysbalancen, der engen Glutamat-Dopamin-Wechselwirkung [Falkai et al., 2008; Olney and Farber 1995].

Das Striatum wird sowohl über einen direkten wie auch indirekten Pfad von präfrontalen Kortex glutamaterg moduliert [Carlsson et al., 2000, Javitt 2007]. Es gibt Patienten die keine Verbesserung ihrer Symptomatik mittels Haloperidol erfahren. Es ist denkbar dass sie eine klinische Untergruppe repräsentieren, bei denen die Hypofunktion der NMDA- Rezeptoren und damit einhergehende Dysfunktion des Glutamatstoffwechsels ursächlich im Vordergrund steht, die sich sekundär auf die dopaminerge Neurotransmission auswirkt [Lewis and Levitt 2002 Carlsson et al., 2000; Javitt, 2007]. Es besteht jedenfalls eine sehr enge Interaktion zwischen der glutamatergen und der dopaminergen Neurotransmission, deren Wechselwirkung in ihrer Gesamtheit noch nicht endgültig verstanden sind [Carlsson et al., 2000, Javitt, 2007].

Dopamin und Amphetamin

Amphetamine erhöhen durch Wiederaufnahmehemmung die Dopaminkonzentration in der Synapse. Die paranoide Amphetamin-Psychose ist ein „Klassiker“ in der Geschichte der Psychopharmakologie [Angrist and Gershon 1970] [Ellinwood, Jr. et al., 1973]. Neben dem Beitrag zu der Entwicklung der Dopaminhypothese [Carlsson, 1963], wird die aktuelle Erforschung der dopaminergen Transmission durch Amphetaminstudien unterstützt, auf welche später noch ausführlicher eingegangen wird.

Es ist bisher nicht klar, wie bei schizophrenen Psychosen die veränderte dopaminerge Neurotransmission zustande kommt. Sie kann sowohl ein direktes Krankheitskorrelat darstellen, oder aber auch kompensatorisch, durch eine gestörte Transmission anderer Transmittersysteme zustande kommen. Eine Änderung in der Transmitterbalance von Glutamat, Serotonin, Noradrenalin, Acetylcholin, oder GABA könnten ebenfalls ursächlich am Anfang der pathogenen Kette stehen [Carlsson, Waters, and Carlsson, 1999]. Es besteht jedenfalls eine sehr enge Interaktion zwischen der glutamatergen und der dopaminergen Neurotransmission, deren Wechselwirkung in ihrer Gesamtheit noch nicht endgültig verstanden sind [Carlsson et al., 2006] [Javitt, 2007].

Die verschiedenen, sich teils widersprechenden Forschungsergebnisse können in ein gemeinsames Modell integriert werden.

Falkai postuliert, dass die pathophysiologischen Veränderungen der Erkrankung als ein mehrstufiges Prozess zu verstehen sind, die mit je nach Zeitpunkt entsprechenden verschiedener neurobiologischen strukturellen und funktionellen Veränderungen einhergehen. Diese manifestieren sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten von intrauteriner Entwicklung bis zu dem eventuellen Residualstadium und betreffen sowohl eine Dysfunktion verschiedener

Neurotransmittersysteme, wie auch strukturelle und funktionelle Veränderungen. Dabei wird von einer unspezifischen Basisvulnerabilität ausgegangen, in Form von einer schon früh bestehenden Hypofunktion des GABAergen Systems zugrunde liegt. Diese korrespondiert mit einer Destabilisierung des glutamatergen Transmittersystems, was sich unter anderem in einer Dysfunktion der NMDA-Rezeptoren manifestiert. Eine Änderung des GABAergen wie auch des glutamatergen Systems führt zu einer Störung der dopaminergen Neurotransmission [Falkai et al., 2008].

Sowohl eine hypoglutamaterge Transmission der Kortexneurone, als auch eine hyperdopaminerge Transmission aus dem Mittelhirn, führen zu einer Hypofunktion des striatalen Komplexes. Da dieser eine hemmende Funktion über dopaminerge Neurone auf die thalamischen Kerngebiete ausübt, und somit zu der Aufrechterhaltung der thalamischen Filterfunktion beiträgt, führt eine Enthemmung des Thalamus zu einer Überstimulation der Kortexneurone [Carlsson et al., 2006].

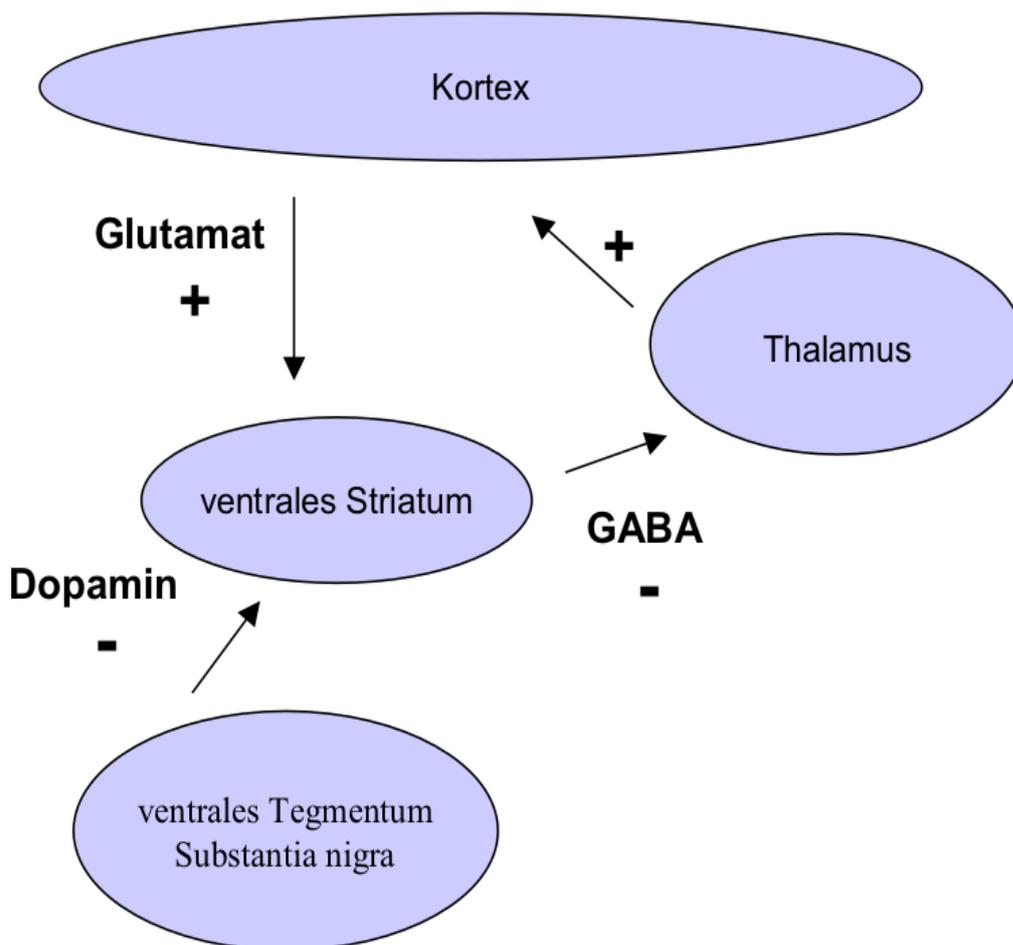


Abbildung 1.2. zeigt ein vereinfachtes Schema von Verschaltung ausgewählter Neurotransmitterbahnen. Es wird davon ausgegangen, dass deren Pathophysiologie für die Schizophreniesymptomatik wesentlich ist.

Zusammengefasst lässt sich feststellen dass sowohl strukturelle Veränderungen (Ventrikelerweiterung, Abnahme der grauen Substanz, Veränderung der Zytoarchitektur) als auch funktionelle Änderung bestimmter Hirnregionen (Temporallappen, Präfrontalkortex) bei Schizophreniepatienten beobachtet werden. In der neurobiologische Entwicklungshypothese werden die verschiedenen Befunde zu einem möglichen Erklärungsansatz der Entwicklung der Schizophreniesymptomatik zusammengefasst.

1.1.2 Die neurobiologische Entwicklungshypothese

Es wird angenommen dass eine früh erworbene Fehlentwicklung des Gehirns lange Zeit unbemerkt bleiben kann, und erst zu einem Zeitpunkt, bei dem bestimmte auslösende Faktoren eine Rolle spielen (Stress zum Beispiel), sich als eine Funktionsstörung manifestiert [Heinz & Weinberger 1995]. Diese Funktionsstörung würde sich aus den beteiligten strukturellen, neurophysiologischen und biochemischen Veränderungen erklären. Eine fronto-temporo-limbische Fehlvernetzung führt dann zu Aktivitätsänderungen fronto-temporaler Areale im Sinne einer gestörten Konnektivität und könnte sich so in der komplexen Schizophreniesymptomatik manifestieren [Weinberger and Lipska 1995]

Durch Untersuchungen an Tieren wurde versucht, die beteiligten neurophysiologischen Prozesse zu verstehen. Bei Ratten wurde kurz nach der Geburt eine beidseitige Läsion des temporolimbischen Kortex durchgeführt. Nach der Pubertät wurde bei diesen Tieren eine erhöhte Aktivität nach der Gabe von Amphetamin und Apomorphin (Dopaminagonisten) sowie unter Stressfaktoren beobachtet. Die erhöhte dopaminerge Sensitivität konnte durch Gabe von Haloperidol und Clozapin (Neuroleptika mit unterschiedlichen Rezeptorprofil) unterdrückt werden [Lipska and Weinberger 1993].

Rhesusaffen wurden kurz nach der Geburt und im erwachsenen Alter einer beidseitigen Läsion des temporolimbischen Kortex unterzogen [Heinz et al., 1999]. Eine präfrontale Stimulation mit Amphetamin führte zu einer Inhibition der Dopaminfreisetzung in Striatum bei Affen ohne Läsion und Affen mit durchgeführter Läsion im erwachsenen Alter. Dagegen führte bei Affen mit neonataler Läsion die Amphetamingabe in präfrontalen Kortex zu einer Zunahme der Dopaminfreisetzung in Striatum. Eine Erhöhung der präfrontalen Dopaminfreisetzung ist als eine Reaktion auf Stress bekannt. [Abercrombie et al., 1989]. Koch und Enkel [Schwabe et al., 2004] beschreiben Unterschiede in Neuronenaktivierung in Nucleus accumbens zwischen Ratten mit einer neonatalen und adulter Läsion des präfrontalen Kortex. Auch scheint eine erhöhte

Dopaminkonzentration im Corpus Striatum und eine erniedrigte Dopaminkonzentration im Präfrontalkortex bei Ratten mit einer neonatalen Läsion des Entorhinalkortex zu bestehen [Schmadel et al., 2004]

Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis sein, dass eine früh erworbene Störung (simuliert durch die neonatale Läsion) zu einer Fehlvernetzung der fronto-temporo-limbischen Strukturen führen kann (mit entwicklungsspezifischer Wirkung auf die dopaminerge Transmission im Striatum), die sich als Reaktion auf verschiedene Stressreize (simuliert durch präfrontale Gabe von Amphetamin) einstellt. Da sich eine veränderte Reaktion bei Tieren mit adulter Läsion nicht nachweisen ließ, unterstützt dies die These, dass die Veränderungen schon früh vorhanden sind und erst nach der Pubertät symptomatisch werden.

In diesem Vulnerabilitäts-Stress-Modell wird eine Disposition, an Schizophrenien zu erkranken, durch Faktoren wie das genetische Risiko, ungünstige Einflüsse während der Embryonalentwicklung (Virusexposition) und Komplikationen während der Geburt [Bracha, 1991] postuliert. Diese Faktoren könnten zu einer Fehlvernetzung der frontotemporalen Kortexarealen führen mit Veränderungen der Zellmorphologie und Neurotransmission. Nach der Pubertät, hervorgerufen durch Konfrontation mit unterschiedlichsten Stressoren wie belastenden Lebensereignissen [Norman and Malla 1993] oder veränderten „Mustern“ emotionaler Kommunikation in der Familie [Bebbington and Kuipers 1994] würde die Dysbalance der Neurotransmission zur Manifestation der psychotischen Symptomatik führen.

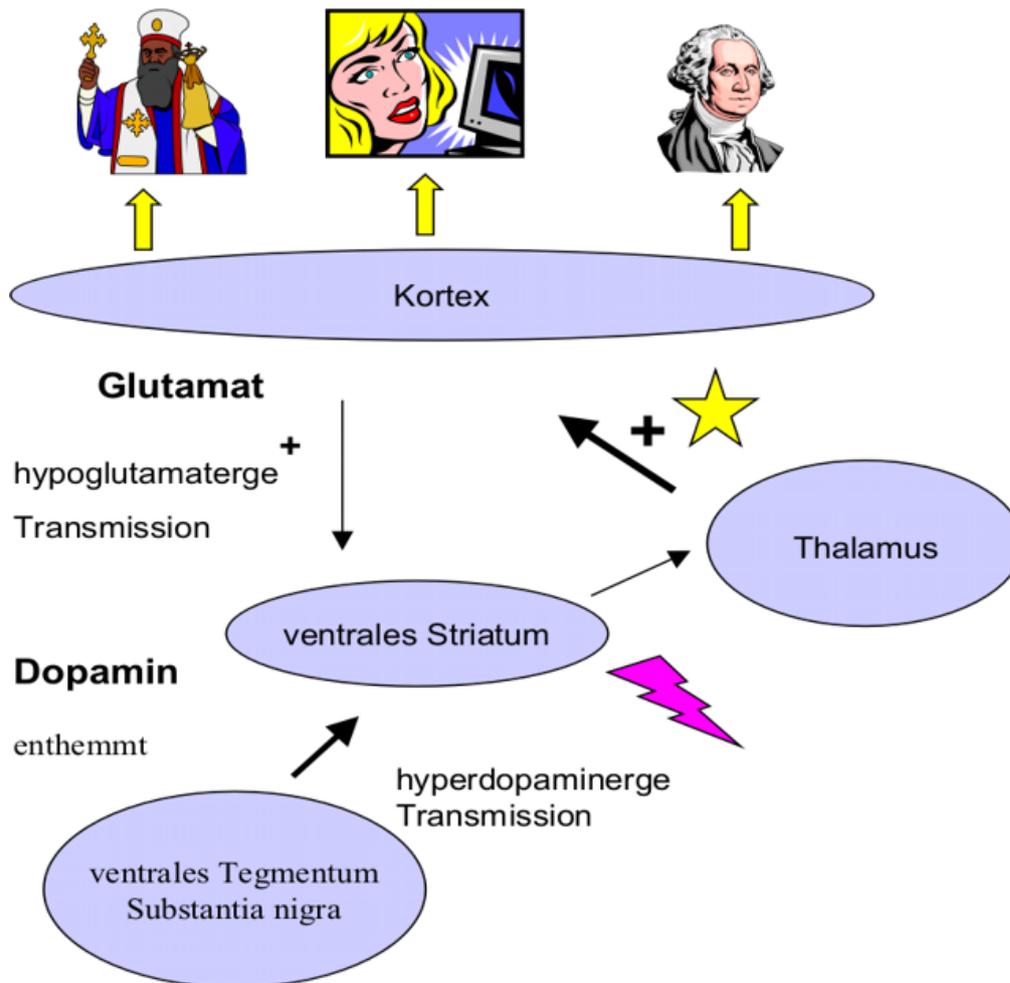


Abbildung 1.3. stellt schematisch die gestörte Interaktion in der Neurotransmission dar, welche den Schizophreniesymptomen zu Grunde liegen könnte

Wir fokussieren uns nun auf das Dopamin, da das dopaminerge Verstärkungssystem eng mit der motivationalen Ausrichtung und der Antizipation von interessanten und neuartigen Reizen in Verbindung steht [Schultz et al., 2002] [Schultz et al., 1993; Kapur, 2003].

1.4 Die Dopaminhypothese

Carlsson formulierte bereits 1960 die Dopaminhypothese, wonach die Neuroleptika ihre antipsychotische Wirkung durch die Blockade der Dopaminrezeptoren im Striatum entfalten [Carlsson and Lindqvist 1960]. Allerdings konnte diese Annahme erst Ende der siebziger Jahre mit entsprechenden Molekular-techniken bestätigt werden, auch als verschiedene Dopaminrezeptorsubtypen entdeckt wurden. Somit wurde die dopaminerge Neurotransmission ein zentraler Gegenstand der Forschung.

Das Dopamin, als Neuromodulator ist an der Modulierung synaptischer Übertragung anderer Transmittersysteme beteiligt, und so in eine Vielzahl von verschiedenen Funktionen involviert.

Nach dem heutigen Wissensstand existieren mindestens fünf verschiedene Subtypen der Dopaminrezeptoren, die in unterschiedlicher Dichte in verschiedenen Hirnregionen sowohl prä- als auch postsynaptisch vorhanden sind.

Die Dopaminrezeptoren gehören zu der Gruppe von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Die Rezeptortypen D1 und D5, welche über ein stimulierendes G-Protein (Gs) zur Aktivierung der Adenylatzyklase und einen Anstieg von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) bewirken, führen zu einer Erhöhung der Erregbarkeit des Neurons und sind somit aktivierend [Missale et al., 1998]. Die Rezeptortypen D2, D3, D4, welche über ein inhibitorisches G-Protein (Gi) zur Hemmung der Adenylatzyklase, und einer Erniedrigung des cAMP-Spiegels führen, vermindern die Erregbarkeit der Nervenzelle und sind in ihrer Funktion inhibierend. Die D2-Rezeptoren finden sich vor allem im Striatum, die D1-Rezeptoren in Striatum, in Kortex allgemein und dort allem im präfrontalen Kortex.

Es werden normalerweise vier verschiedene dopaminerge Systeme unterschieden: das nigrostriale, das tuberoinfundibulare, das mesokortikale, und das mesolimbische. Sie sind in verschiedene Regelkreise eingebunden und beeinflussen sich auch gegenseitig in mannigfacher Weise [Di Chiara, 1995].

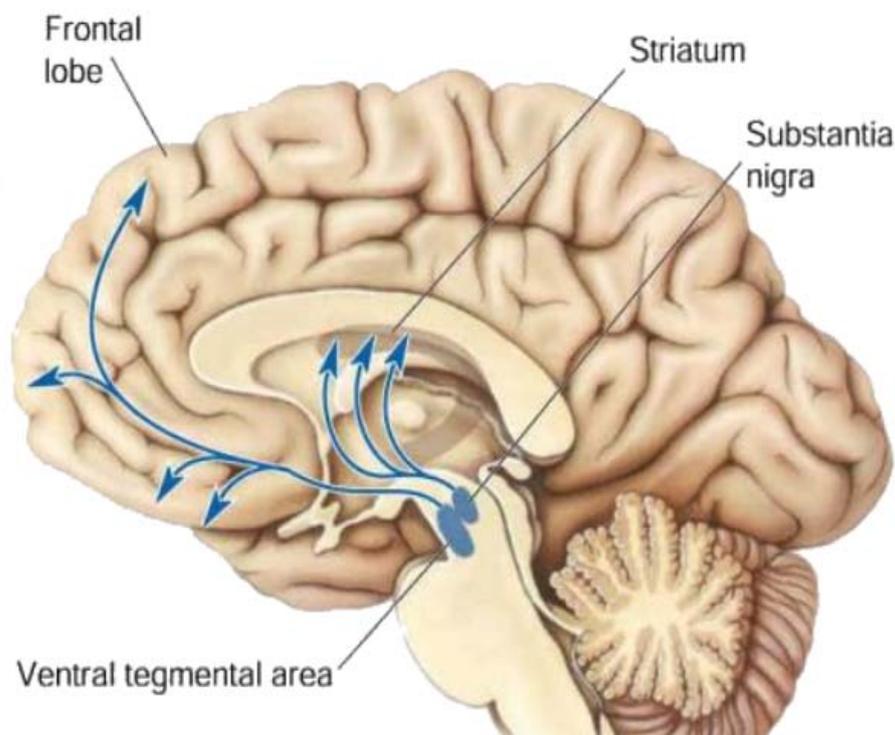


Abbildung 1.4. zeigt schematisch die Ursprungsgebiete der dopaminergen Neurone im Mittelhirn und die dopaminergen Projektionen in das Striatum und den Frontalkortex.

Die dopaminergen Bahnen steigen vom Mittelhirn auf. Die nigrostriale Bahn entstammt der Substantia nigra (pars reticulata, A9), die mesolimbische Bahn dem ventralen Tegmentum (A10). Die in der Vergangenheit angenommene Einteilung, nach der die nigrostriale Bahn das Striatum versorgt und so hauptsächlich die Motorik moduliert, während die mesolimbisch-kortikale Bahn vor allem das ventrale Striatum, die Amygdala und den präfrontalen Kortex innerviert, ist dahingehend erweitert worden, dass eine Vielzahl von reziproken Verschaltungsmustern untereinander vorkommt, welche gemeinsam den gesamten dopaminergen Tonus mitgestalten [Di Chiara, 1995].

A. Grace differenziert zwei Mechanismen der Ausschüttung von Dopamin im ventralen Striatum. Erstens eine kurze, phasische, stimulusabhängige Dopamin-freisetzung, und zweitens eine tonische Dopaminfreisetzung als Grundspiegel des extrazellulären Dopamins [Grace, 1991]. Dabei sei das tonische Dopamin von präfrontalen, glutamatergen Afferenzen mitbestimmt und moduliert regulatorisch die Intensität der phasischen Dopaminfreisetzung.

Bei der Schizophrenie führe nun eine Minderaktivierung der präfrontalen Neurone zur Erniedrigung des tonischen Dopamins, was eine kompensatorische Erhöhung der phasischen Dopaminfreisetzung zur Folge habe. Das erhöhte phasische Signal gehe einher mit den Positivsymptomen, während das erniedrigte tonische Dopamin, das Korrelat für Negativsymptome sein könnte.

Es werden verschiedene modulierende Verbindungen mit reziproker Verschaltung zwischen dem mesolimbischen Dopaminsystem und anderen Hirnbereichen beschrieben [Goto and Grace 2007] [Grace, 2000]. Die präfrontale Modulierung der phasischen Entladungsrates der VTA-Neurone im Nucleus accumbens (NAcc), erfolgt hauptsächlich über exzitatorische D1-Rezeptoren. Die tonische Dopaminfreisetzung hingegen, führe über inhibitorische D2-Rezeptoren im Nucleus accumbens zur Abschwächung präfrontaler Afferenzen.

Die veränderte Dopaminfreisetzung in dem dopaminergen Verstärkungssystem führt zu einer Enthemmung nachgeschalteter Hirnregionen (ventrales Pallidum Thalamus), welche ihrerseits kognitive und affektive Funktionen generieren.

Eine der wichtigen Funktionen des Dopamins dabei, ist die Regulierung und Feineinstellung der Schwelle zur Reizverarbeitung, des sogenannten „Signal-Rauschabstand“. Dies ist unter anderem für die Unterscheidung und Bewertung von Umweltreizen und Aufmerksamkeitsfokussierung von Bedeutung.

Die phasische Dopaminfreisetzung im dopaminergen Verstärkungssystem unterliege normalerweise einer Kontrolle, die bei den Schizophrenien gestört sei, was zu unkontrolliert hohen bzw. von adäquaten Stimuli entkoppelten DA-Freisetzungen führe.

Eine Veränderung dieser Balance könnte das veränderte Erleben bei der Psychose erklären, nämlich eine veränderte Aufmerksamkeitszuwendung und Neubewertung der Reize [Spitzer, 1995; Kapur 2003].

Bildgebungsstudien, welche zu der gestörten dopaminergen Transmission untersuchen, werden im folgendem beschrieben.

1.4.1 Bildgebende Verfahren und die Dopaminhypothese

Mithilfe von SPECT- und PET-Techniken wurden die unterschiedlichen Aspekte des dopaminergen Systems *in vivo* untersucht. Studien zur Dopamin-D2-Rezeptordichte konnten keine Veränderung der Rezeptoranzahl bei unmedizierten Patienten nachweisen [Nordstrom et al., 1995]. In einer SPECT-Untersuchung von Pilowsky mit IBZB als Radioligand wurden ebenfalls keine Unterschiede zu Kontrollpersonen in der Dopamin-D2-Rezeptordichte gefunden [Pilowsky et al., 1994]. Auch scheint die Dichte der Dopamintransporter bei Patienten nicht erhöht zu sein [Laruelle et al., 1996]. Im Gegensatz zu diesen unter Ruhebedingung stattgefundenen Messungen, liefern Studien welche die Dopaminfreisetzung nach einer Stimulation untersuchten, Hinweise auf eine Erhöhung der präsynaptischen Dopaminkonzentration [Abi-Dargham et al., 2000; Abi-Dargham et al., 1998; Breier et al., 1997].

Untersuchungen mit SPECT bei Patienten im akuten Erkrankungsstadium konnten eine deutlich gesteigerte Dopaminfreisetzung nach Amphetaminstimulation zeigen, ein Befund, welcher auf einen gesteigerten Dopaminumsatz, möglicherweise als Reaktion auf Stressreize hindeutet. Breier konnte diesen Befund auch mit PET replizieren [Breier et al., 1997]. Abi-Dargham gelang es durch die Verwendung von Alpha-Methylparathyrosin (AMPT), eines Wirkstoffes der die Dopaminsynthese blockt, die synaptische Dopaminkonzentration unter Ruhebedingungen zu messen. Es wurde eine erhöhte synaptische Dopaminkonzentration in Striatum schizophrener Patienten im Vergleich zu Gesunden beobachtet [Abi-Dargham et al., 2000].

Auch gibt es Hinweise, dass die Dopaminsynthese gemessen durch F-DOPA-PET bei unmedizierten Schizophreniepatienten erhöht ist [McGowan et al., 2004]. Diese Synthese könnte nach der Behandlung mit Haloperidol (D2-Rezeptorblocker) vermindert [Grunder et al., 2003a]. In Kortex soll dagegen ein Dopaminmangel vorliegen.

Es wurde eine verminderte Aktivierung des präfrontalen Kortex bei Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis beschrieben [Weinberger et al., 1992]. Im „Wisconsin Card Sorting Test“ (WCST), einem Test zur präfrontaler Aktivierung, führte die Gabe von Amphetamin zu einer

Verbesserung der Leistung bei Schizophreniepatienten. Mattay erklärte dies als eine dopaminspezifische „Fokussierung“ auf die, während kognitiver Aufgaben aktivierenden Gehirnareale [Mattay et al., 1996]. Eine solche Fokussierung könnte zu einer Verbesserung des Signal-Rauschverhältnisses beitragen [Daniel et al., 1991] und ein Hinweis auf eine zuvor mangelnde dopaminerge Innervation des präfrontalen Kortex sein.

An dieser Stelle sei erinnert, dass die Negativsymptomatik nur eine deskriptive Beschreibung für verschiedene Symptome darstellt. Es wäre möglich, dass die Verminderung der Dopamintransmission im präfrontalen Kortex ein Korrelat für veränderte Gedächtnisfunktionen und kognitive Steuerung wären. Eine Motivationsabnahme und Interessenverlust wären damit aber nicht ausreichend erklärt. Eine alternative Hypothese würde die Motivationsabnahme bei Schizophreniepatienten auf eine Veränderung des dopaminergen Verstärkungssystems zurückführen [Heinz, 1999, 2002].

1.4.2 Das dopaminerge Verstärkungssystem

Das dopaminerge Verstärkungssystem stand in den letzten Jahrzehnten vor allem in Zusammenhang mit Fragen zur Suchtentstehung und Suchtverlauf in Zentrum des Forschungsinteresses [Heinz und Kienast 2005]. Der Begriff „Belohnungssystem“ wird oft parallel verwendet, da in der Vergangenheit oft positive Verhaltensverstärkung als Belohnung bezeichnet wurde, welche auf eine positive, angenehme Wirkung zurückgeführt werden [Di Chiara, 1995]. Dies bringt aber die Verstärkung automatisch mit affektiv angenehmen Zuständen zusammen, was als Annahme nicht zwangsläufig ist [Heinz, 1999]. Auch wird eine funktionale Beteiligung des Dopaminsystems bei Reaktion auf unangenehme Reize diskutiert [Salamone et al., 1997]. Aus diesen Gründen wird hier der Begriff „Verstärkungssystem“ verwendet.

Das dopaminerge Verstärkungssystem umfasst nachdem heutigem Wissensstand den ventralen Teil des Striatums mit dem Nucleus accumbens als Kernregion und den präfrontalem Kortex [Heinz & Kienast 2005]. Es vermittelt seine Wirksamkeit durch den modulierenden Effekt des Dopamins. Seine Funktion wird als Verstärkerwirkung auf Verhaltensweisen beschrieben, die für das Überleben der Art, wie Essen, Trinken und Fortpflanzung bedeutsam sind [Robbins and Everitt 1996] [Ikemoto and Panksepp 1999]. Es ist auch in Lernvorgänge involviert und vermittelt die Hinwendung der Aufmerksamkeit auf Reize, welche als neuartig und interessant eingestuft werden [Schultz et al., 1993 ; Robinson & Berridge 1993].

Schultz (1993) berichtet, dass bei elektrophysiologischen Untersuchungen an Primaten Projektionen dopaminergener Neurone von ventralem Tegmentum (A10) zum Nucleus accumbens eine selektive Entladungsaktivität als Antwort auf belohnungsanzeigende Reize zeigen. In Konditionierungsexperimenten an Rhesusaffen, erlernten Tiere eine Reaktion auf einen Stimulus, welcher Belohnung ankündigt. Während des Lernvorgangs konnte eine gesteigerte Dopaminfreisetzung bei der Präsentation des Stimulus und dem Erhalt von Belohnung (Fruchtsaft) beobachtet werden. Später, nach dem Erlernen, wurde die phasische, stimulusabhängige Dopaminfreisetzung nur noch während der Präsentation des Stimulus und nicht mehr nach dem Erhalt von Belohnung beobachtet. [Schultz, Apicella, and Ljungberg 1993] [Schultz, 1998].

Roitman und Mitarbeiter zeigten, dass sowohl eine plötzlich unerwartete Belohnung, als auch die gelernte Ankündigung von Belohnung die Dopaminfreisetzung im ventralen Striatum die Entladungsrate dopaminergener Neurone steigert [Roitman et al., 2004].

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Rolle des Dopamins bei der Aufmerksamkeitssteuerung und motivationalen Ausrichtung [Schultz et al., 2002].

Robinson und Berridge konnten die Trennung der Komponenten „wanting“ (die Aktionsbereitschaft) und „liking“ (den Genuß) aufzeigen. Sie berichten, dass die Zerstörung des dopaminergen Systems zu einem Motivationsverlust und nicht auch zwangsläufig zu dem Verlust des Lusterlebens führt und somit eher das „wanting“ (die Aktionsbereitschaft) betreffen als das „liking“ (den Genuß). Auch führt eine Blockade der dopaminergen Transmission im Nucleus accumbens bei Ratten nicht zu dem Verlust der Genussreaktion, die sich durch bestimmte Automatismen äußert, sie führt aber zu apathischen Verhalten, welches eher einem Motivationsverlust entspricht [Robinson & Berridge 1993; 1998]. Sie führen das Konzept des „incentive salience“ ein. Dabei bedeutet salience, die Salienz, das Hervorheben und ist für das Lebewesen mit dem Anreiz zu einer Verhaltensreaktion verknüpft und incentive als der innewohnende Anreiz, oder Ansporn.

Incentive salience wird verstanden, als innere Umwandlung und subjektive Bedeutungsbeimessung von Wahrnehmungsreizen. Walter definiert Salienz als die Eigenschaft eines Reizes, unerwartet zu sein, und eine Änderung der Aufmerksamkeit bzw. des Verhaltens zu bewirken [Walter et al., 2005]. Wird ein Reiz durch neuronale Aktivität des Verstärkungssystems als bedeutsam eingestuft, könnte das damit einhergehende subjektive Erleben der „Motivation“, als Einleitung zur Handlung verstanden werden. Es scheint die neurophysiologische Grundlage zu sein, für das in der Verhaltensbiologie schon seit langer Zeit, als gerichtetes Appetenzverhalten bekannt ist.

Breiter zeigte in einer fMRT- Studie mit kokainabhängigen Probanden, dass Aktivierungen des Nucleus Accumbens mit der Phase des Substanzverlangens (craving) und nicht mit der Phase des Rausches einherging [Breiter et al., 1997].

Das Glücksempfinden und das Lusterleben werden vor allem durch Transmittersysteme vermittelt, die Opiode und Serotonin als Grundlage haben [Heinz und Batra 2003]. Wise vermutet dagegen eine Störung im dopaminergen System als Korrelat zur Anhedonie, dem Verlust von Lebensfreude beziehungsweise von Glückserleben, einem anderen Symptom der Negativsymptomatik [Wise, 1982]. Neuere Untersuchungen konnten diese These jedoch nicht bestätigen [Heinz et al.,1998]. Dieses Symptom der Negativsymptomatik hat wahrscheinlich weniger zu tun mit dem Unvermögen, Freude zu empfinden, als vielmehr mit dem Verlust an zielgerichteter Motivation [Juckel et al., 2003] [Heinz, 1999, 2002].

Knable und Mitarbeiter untersuchten mit SPECT (Single Photon Emission Tomographie) unter Verwendung des IBZM (Iodbenzamid) als Radioligand die D2-Rezeptorverfügbarkeit bei 21 unbehandelten Patienten. Es wurde kein Unterschied in der Anzahl der Dopaminrezeptoren zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt. Dieser Befund wurde auch von anderen Autoren [Farde et al., 1990]; [Pilowsky et al., 1994] beschrieben. Allerdings fanden sie eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der D2-Rezeptorverfügbarkeit, als Hinweis auf die intrasynaptisch verfügbare Dopaminkonzentration und der Zunahme der negativen Symptome wie Motivationsverlust und Apathie [Knable et al., 1997]. In einer weiteren Untersuchung an neuroleptisch behandelten Patienten wurde der Zusammenhang zwischen Dopaminrezeptorverfügbarkeit in Striatum und Symptomen wie der psychomotorischen Verlangsamung, Anhedonie und Motivationsabnahme untersucht. Die durch Neuroleptika induzierte D2-Rezeptorblockade korrelierte signifikant mit der psychomotorischen Verlangsamung und dem Grad der Apathie und Motivationslosigkeit. Der Ausmaß der psychomotorischen Verlangsamung und der D2-Rezeptorblockade hingegen korrelierte nicht mit dem Ausmaß der Anhedonie [Heinz et al.,1998].

Somit scheint das mesolimbische Dopaminsystem die wesentliche Grundlage für die funktionelle Vermittlung der Reizdiskrimination und der Einstellung des Signal-Rausch-Verhältniss zu sein.

Diese Studien liefern Hinweise darauf, dass bei Schizophreniepatienten eine Veränderung im dopaminergen Verstärkungssystem die Motivationsabnahme erklären könnte.

1.5 fMRT-Untersuchungen

1.5.1 fMRT- Untersuchungen bei Schizophreniepatienten

Mit funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) konnten bisher Änderungen der Gehirnaktivität während unterschiedlicher Bedingungen untersucht werden. Dies hat sich als ein erfolgversprechender Ansatz zur Erforschung von Gehirnfunktionen erwiesen [Tost et al., 2005].

Patienten mit akustischen Halluzinationen wurden während dieser Ereignisse untersucht. Dabei konnten Aktivitätszunahmen in Regionen für Sprachverarbeitung [Woodruff et al., 1995, 1997], des auditorischen Netzwerkes wie des insulären Kortex und Bereiche des Temporallappens beobachtet werden [Shergill, 2000]. In einer Studie von Spence wurden Patienten mit und ohne Ich-Störungen mit Kontrollen verglichen. Eine verminderte Aktivierung des rechten inferioren parietalen Kortex, einer Region welche unter anderem an der Orientierung im Raum beteiligt ist, wurde als spezifisches Korrelat für Ich-Störungen gefunden [Spence et al., 1997].

Bei Untersuchungen zur emotionalen Verarbeitung wurden den Patienten Bilder mit Gesichtern unterschiedlichen emotionalen Ausdrucks präsentiert und sie wurden angewiesen sich in die dargestellte Stimmung (Freude, Trauer) hineinzusetzen. Es wurde eine Minderaktivierung der Amygdala bei Präsentation der traurigen Gesichter, im Vergleich zu Kontrollprobanden beobachtet [Schneider et al., 1998].

Die oftmals beschriebene „Hypofrontalität“ bei Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis [Perlstein, et al., 2003]; [Callicott et al., 2000; Menon et al., 2001] wurde durch Studien, welche eine erhöhte Aktivität des präfrontalen Kortex bei Arbeitsgedächtnisaufgaben vorfanden, relativiert [Callicott et al., 2000; Manoach et al., 2000]. Nach neueren Untersuchungen wird dieser scheinbare Widerspruch dahingehend interpretiert, dass ein Zusammenhang zwischen der Leistung oder dem Schwierigkeitsgrad der Aufgaben und der Hirnaktivierung besteht. Bei Patienten entspricht der Aktivierungsverlauf einer nach links verschobenen umgekehrten U-Form. Eine vergleichsweise hohe Aktivierung findet bei relativ einfachen Aufgaben statt und eine Hypofrontalität als Zeichen der Kapazitätsbeschränkung bei zunehmender Schwere der Aufgaben [Callicott et al., 2003].

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass einzelne Symptomen der Schizophrenie mit veränderten Aktivierungen bestimmter Hirnregionen assoziiert sind. Diese können allerdings nur als Hinweise auf involvierte Strukturen verstanden werden und vermögen keineswegs die Symptomatik eindeutig zu erklären. fMRT-Untersuchungen zur Änderung der motivationalen Ausrichtung bei Schizophreniepatienten wurden bisher nicht durchgeführt.

1.5.2 fMRT-Untersuchungen des dopaminergen Verstärkungssystem bei Gesunden

Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchungen zu dem dopaminergen Verstärkungssystem von Schultz (93), entwickelte B. Knutson ein Untersuchungsdesign in Form eines Geld-Gewinnspiels (monetary incentive delay task). Dieses Untersuchungsdesign ermöglicht es Fragestellungen zur Motivation mit fMRT zu untersuchen. Die Erwartung von Belohnung beziehungsweise Bestrafung entspricht dem Gewinn oder Verlust von verschiedenen Geldbeträgen. Dies erlaubt auch eine Quantifizierung der Belohnung und Bestrafung entsprechend der unterschiedlichen Beträge.

Analog zum Ablauf des motivationalen Geschehens untersuchte Knutson zwei Phasen der Reaktion, die Erwartungsphase (anticipation) und Belohnungsphase (outcome). In der Erwartungsphase findet die Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf das Interessierende statt. Zur Beginn jeder Spielrunde wird hierbei die Gewinn- oder Verlustmöglichkeit angekündigt. In der Belohnungsphase erfolgt das Erhalten der erwarteten Belohnung oder Bestrafung. Hier wird der stattgefundenen Gewinn/Verlust angezeigt. Als Zielregion wurde vor allem das ventrale Striatum und der präfrontale Kortex untersucht [Knutson et al., 2001a; Knutson et al., 2003].

Bei einer Gruppe von 8 gesunden Probanden konnte eine signifikante Aktivitätszunahme im Nucleus accumbens während der Erwartungsphase nachgewiesen werden. Die Zunahme der Aktivität korrelierte mit der Höhe der Gewinnbeträge. Bei der Verlustbedingung wurde keine Aktivierung des Nucleus accumbens gefunden [Knutson et al., 2001a].

Pagnoni und Zink benutzten in ihrer Arbeit ein anderes Untersuchungsdesign, bei welchem zwischen aktiver Belohnung als Reaktion nach Ankündigung und passiver Belohnung, die automatisch nach Ankündigung erfolgt, unterschieden wurde. Ausgehend von Ergebnissen von Knutson versuchten sie zu differenzieren, ob die beschriebene Aktivität im Nucleus Accumbens durch den spezifischen Anreiz Geld erfolgt, oder ob es sich nicht eher um eine allgemeine Reaktion auf die neuartige Ankündigung und die damit verbundene Handlungsanweisung (Tastendruck) handelt. Sie beobachteten eine höhere Aktivierung des Nucleus accumbens bei der aktiven Bedingung mit potentieller Belohnung und Bestrafung, im Vergleich zum passiven Erhalt von Belohnung ohne vorhergehende Reaktion [Pagnoni et al., 2002].

Zink et. al. (2004) interpretieren die Ergebnisse als ein Hinweis dafür, dass eine Aktivierung des ventralen Striatums unabhängig von der Valenz der Reize erfolgt, sondern generell bei Hinwendung auf diejenigen Reize, die als neuartig, interessant (salient) und zur Handlung anspornend, eingestuft werden [Kapur et al., 2005]. Dies entspricht eher der Interpretation von Robinson und Berridge, welche die Funktion des Nucleus accumbens mit der Aktionsbereitschaft

(„wanting“) und weniger mit Freude oder Genuss („liking“) in Verbindung bringen [Berridge and Robinson 1998; 1993]

In einer Studie zur aversiven Konditionierung wurde der Effekt von Haloperidol, Amphetamin und Placebo auf die BOLD-Anwort im dopaminergen Verstärkungssystem bei gesunden Probanden untersucht [Kapur et al., 2007]. Nur die Placebogruppe zeigte eine Aktivierung des ventralen Striatums während der Konditionierungsbedingung. Die Haloperidolgruppe zeigte keine Aktivierungen, und unter Amphetamin zeigte ein weites Netz von Aktivierungen im ventralen Striatum, Globus pallidum, Putamen, Insula [Menon et al., 2007; Kapur et al., 2007]. Diese Ergebnisse zeigen eine direkte Verbindung zwischen der Modulation der dopaminergen Transmission und der BOLD-Anwort im Nucleus accumbens.

1.6 Fragestellung und Hypothesen

Eine Gruppe von zehn unmedizierten Schizophreniepatienten wird während der Durchführung eines Geld-Gewinn-Spiels mittels funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht. Als Kontrollgruppe wird eine Gruppe von zehn gesunden Probanden gemessen.

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

1. Schizophrene Patienten weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verminderte Aktivierung des ventralen Striatums (v.a. Nucleus accumbens) während der Antizipation von möglicher Gewinnbedingung und Verlustbedingung auf, gemessen durch ein erniedrigtes BOLD-Signal in der fMRT.
2. Es wird angenommen, dass die Stärke der Negativsymptomatik der Patientengruppe gemessen mit der PANSS, eine negative Korrelation mit dem BOLD-Signal im ventralen Striatums aufweist.

2. Methoden

2.1 Versuchspersonen

2.1.1 Die Patientengruppe

Es wurden zehn männliche unmedizierte Schizophreniepatienten untersucht (n =10). Die Patienten waren zwischen 18 und 40 Jahre alt. (Durchschnittsalter 27,0 +/- 7,1 Jahre). Die Diagnose wurde Anhand des ICD-10 und DSM-IV für Schizophreniekriterien gestellt (DSM IV: 295. 1, 2, 3, 6, 9; ICD 10: F 20. 0, 1, 2, 3, 5, 6, 9). Andere psychiatrischen Erkrankungen wurden mit klinischem Interview nach SKID I und II ausgeschlossen. Der Grad der Psychopathologie wurde mit der Skala für Positiv- und Negativsymptome erhoben Die Patienten wiesen keinen aktuellen Alkohol- oder Drogenmissbrauch auf (verifiziert durch Blut- und Urintests). Die Patienten hatten keine Oligophrenie, sowie keine neurologischen oder somatischen Erkrankungen.

Klinisch bedeutsame Abweichungen der klinischen Chemie und Hämatologie wurden ausgeschlossen. Bei den untersuchten Patienten bestand eine vollständige Geschäftsfähigkeit. Die Untersuchungspersonen waren nur Rechtshänder. Sieben der unmedizierten Patienten hatten noch nie eine neuroleptische Therapie erhalten, drei der Patienten wurden in der Vergangenheit neuroleptisch behandelt, (zwei bekamen Olanzapin 10 mg über 12 Wochen. und einer bekam Quetiapin 300 mg für drei Wochen). Diese Patienten hatten aber in den letzten zwei Jahren keine Medikamente eingenommen. Die Krankheitsdauer betrug im Durchschnitt 1,8 +/-1,5 Jahre. Das Alter zum Krankheitsbeginn betrug 25,3 +/-6,9 Jahre. Vier Patienten waren Raucher mit einem Konsum von 12,2 +/- 14,2 Zigaretten pro Tag. Die Patienten wurden aus der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum der Charite Berlin Campus Mitte und St.Hedwig Klinik in Moabit rekrutiert und befanden sich während der Untersuchungszeit in stationärer Behandlung.

2.1.2 Die Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus zehn gesunden Männern. Die Kontrollpersonen wurden nach Geschlecht, Alter, Händigkeit und dem Gewinnbetrag des Gewinnspiels zu den Patienten parallelisiert ausgewählt. Das Durchschnittsalter betrug 31,7 +/- 5,1 Jahre. Alle Kontrollen waren Rechtshänder. Eine psychiatrische Störung nach Achse I und II (SKID) und eine positive psychiatrische Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades wurde ausgeschlossen. Sie wiesen keine psychiatrischen oder somatischen Erkrankungen auf. Die Probanden konsumierten keinen Alkohol oder andere Drogen sowie keine ZNS-wirksamen Medikamente in dem Zeitraum von

mindestens einer Woche vor der Untersuchung. Fünf Kontrollpersonen waren Raucher (4,1+/- 6,6 Zigaretten).

Alle Untersuchungspersonen wurden bevor sie der Teilnahme an der Untersuchung ihre Zustimmung gaben, über den Ablauf der Untersuchung, über mögliche Risiken und Komplikationen, die damit verbunden sind, vom Studienarzt ausführlich aufgeklärt (*informed consent*). Sie erhielten die Aufklärung über die Untersuchung in schriftlicher Form. Alle Untersuchungspersonen haben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme abgegeben. Die Teilnehmer wurden darüber informiert, dass sie die Möglichkeit haben die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt sofort abzubrechen. Die Untersuchung erfolgte gemäß den Prinzipien der revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki (Hongkong, 1989), und wurde von der zuständigen Ethikkommission gebilligt.

	Patienten				Kontrollen			
	Mittelwert	Std	Min	Max	Mittelwert	Std	Min	Max
n	10				10			
Alter in Jahren	26,8	7,8	19	34	31,7	8,4	18	842
Nichtraucher	5	-	-	-	4	-	-	-
Raucher	5	-	-	-	6	-	-	-
Zigaretten pro Tag	12,8	15,1	0	35	8,0	8,5	0	20
Familienstand:								
verheiratet	0	-	-	-	0	-	-	-
ledig	9	-	-	-	5	-	-	-
in Partnerschaft	1	-	-	-	4	-	-	-
Bildung:								
Hauptschulabschluss	0	-	-	-	0	-	-	-
Realschulabschluss	7	-	-	-	6	-	-	-
Abitur	3	-	-	-	4	-	-	-
Beruf								
Arbeitsjahre	3,5	4,79	0	10	10,6	7,84	4	22
Jahre Arbeitslosigkeit	1,5	3,01	0	10	1,6	2,36	0	8

Tabelle 2.1. Gruppenbeschreibung der soziodemographischen Daten.

	Schizophreniepatienten									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ICD-10 Diagnose	F20.0	F20.0	F20.0	F20.1	F20.0	F20.0	F20.0	F20.0	F20.0	F20.0
Geburtskomplikationen	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-
Positive psych. Familienanamnese	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Ersterkrankungsalter in Jahren	28	25	19	20	32	30	23	20	30	24
Episoden bisher	3	3	1	2	3	1	1	3	1	2
Krankheitsdauer in Jahren	5	2	0,5	3	2	0,2	1	3	1	0,5
Klinikaufenthalte bisher	0	2	0	1	0	0	0	2	0	0
Neuroleptische Behandlung bisher	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
Drogenkonsum bisher	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-
Cannabis	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+
Halluzinogene	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Amphetamine	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Opiate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PANSS positiv	32	27	39	21	33	26	28	26	13	18
PANSS negativ	21	31	31	21	31	24	27	20	12	13
PANSS generell	46	58	59	35	47	43	49	36	31	30
PANSS gesamt	99	116	129	77	111	93	104	82	56	56
CGI	7	6	6	4	7	5	6	5	6	4

Tabelle 2.2. stellt eine Übersicht über die Krankengeschichte der Patienten mit klinischen Daten dar. Bei den Spalten Geburtskomplikationen, positive psychiatrische Familienanamnese, bisherige neuroleptische Behandlung,

Drogenkonsum bisher bedeutet: + ja; – nein.

F20.0 steht für paranoide Schizophrenie;

F20.1 steht für hebefrene Schizophrenie

2.2 Verwendete Instrumente zur Erfassung der Stichprobe

Um eine differenzierte Beschreibung des psychischen Zustandes der Patienten zu erhalten und Unterschiede zu den Kontrollen festzustellen, wurden neuropsychologische Tests durchgeführt und klinisch psychologische Skalen erhoben. Die Skalen zur Beurteilung des Grades der

Psychopathologie wurden von dem Studienarzt in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Stationsarzt erhoben (PANSS, SKID, CGI).

Die neuropsychologische Tests wurden von den psychologischen Mitarbeitern der Klinik durchgeführt (WCST, WST, d2,).

Weiter Skalen und Fragebögen wurden ebenfalls von den psychologischen Mitarbeitern erhoben. (Aktueller Screening Fragebogen, VAS-Stimmung, Edinburgh Händigkeitsskala, Stanford Sleepiness Scale, Frageström-Fragebogen) Diese werden im folgendem kurz vorgestellt.

2.2.1 Klinisch-diagnostische Skalen

Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS)

Die Positive and Negative Symptoms Skale (PANSS), [Kay *et al.* 1987] dient der Erfassung der verschiedenen Schizophreniesymptome nach dem DSM-IV. Drei Skalen erfassen jeweils den Ausmaß der Positivsymptomatik, der Negativsymptomatik und der generellen Psychopathologie, und können auch zur einen Gesamtscore zusammengefasst werden. Die PANSS besteht aus insgesamt 30 Items, die auf einer siebenstufigen einzuschätzen sind und die sich wie folgt auf drei Subskalen verteilen:

Die Positiv-Skala enthält sieben Items zu den Bereichen Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen/ Verfolgungsideen und Feindseeligkeit. Die Negativ-Skala enthält sieben Items. Beurteilt werden die negativen Symptome Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität und Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache sowie stereotype Gedanken.

Die Skala der Allgemein-Psychopathologie enthält 16 Items. Erfragt werden Gesundheitssorgen, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen und unnatürliche Körperhaltung, Depression, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit,

Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID I II)

Das Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV [First and Spitzer 2001] dient der Erfassung und der Diagnostik psychiatrischer Syndrome der Achse I (psychische Störungen) und Achse II (Persönlichkeitsstörungen). Der SKID-I wurde zur Diagnosestellung der schizophrenen Patienten verwendet. Bei den gesunden Kontrollpersonen wurden SKID-I und SKID-II zum Ausschluss von psychischen Störungen bzw. schweren Persönlichkeitsstörungen eingesetzt.

Clinical Global Impression Scale (CGI)

Die CGI-Skala wurde in Rahmen der Schizophrenieforschung an dem NIMH (National Institute of Mental Health) entwickelt und zur Beurteilung des Schweregrades der psychiatrischen Krankheitsbilder benutzt. (CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Salarum, 1986) Sie stellt ein deskriptives Instrument dar und wird vor allem zur Beschreibung der Zustandsänderung des Patienten im Verlauf verwendet. Der Schweregrad der Krankheit wird mit Zahlen zwischen eins und acht kodiert (eins = nicht beurteilbar; und acht = schwerst krank)

Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD)

Mit der Hamilton-Depressionsskala [Hamilton 1960] wird speziell der Grad der depressiven Symptomatik erfasst. Es ist eine Fremdbeobachtungsskala mit 21 Einzelitems bei der ein Summenscore gebildet wird, welches die Schwere der Symptomatik abbilden sollte.

Anamnesefragebogen

Durch den Anamnesefragebogen wurden vor allem biographische Daten erfasst. Dazu gehörten Familienstand Staatsangehörigkeit, Wohnsituation, Bildung, Arbeitsverhältnisse, psychiatrische Anamnese mit Krankheitsdauer, Anzahl der Episoden, Anzahl der Klinikumsaufenthalte, Art und Dauer von bisheriger neuroleptischer Behandlung, Art und Dauer des Drogenkonsums, Familienanamnese und Geburtskomplikationen. Die Angaben wurden nachträglich mit den Daten der Krankenakte des Patienten verglichen bzw. ergänzt.

Frageström

Der Frageström-Fragebogen [Heatherton et al., 1991] diente der Erfassung des Ausmaßes und der Intensität des Nikotinkonsums.

Edinburgh Handedness Inventory

Mit der Edinburgh Händigkeitsskala [Oldfield 1971] wurde der Grad der Händigkeit erhoben. Zu 11 Fragen, welche sich auf unterschiedliche Aktivitäten aus dem Alltagsleben bezogen, gaben die Versuchspersonen an, ob sie diese Tätigkeiten mit der Linken, der rechten oder beiden Händen durchführen.

Für jede Frage wurde die Antwort „links“ mit 1, „beidseits“ mit 2 und „rechts“ mit 3 bewertet, so dass sich ein Summenscore zwischen 12 und 36 ergibt. Dabei wurden Werte von 12 – 23 als Linkshänder, 24 als Beidhänder und 25 – 36 als Rechtshänder gezählt.

Standford Sleepines Scale (SSS)

Mit der Standford Sleepines Scale [Hoddes et al., 1973] wurde der Wachheitsgrad bzw. der Schläfrigkeitgrad der Untersuchungspersonen dokumentiert. Es wurde sieben verschiedenen Schläfrigkeitsgrade beschrieben und die Versuchspersonen entschieden sich für den, welches auf ihren Zustand am ehesten zutraf.

Aktueller screening Fragebogen

Der Aktuelle screening Fragebogen wurde unmittelbar vor der Messung ausgefüllt.

Dabei wurde die Zeit in der die letzte Zigarette, der letzte Kaffee und das letzte mal Alkohol konsumiert wurden, erfragt. Mögliche Medikamenteneinnahme, welche nicht in den Ausschlusskriterien formuliert wurden und mögliche vorhandene Erkältungskrankheiten wurden dokumentiert.

Visuelle Analogskala (VAS)

Mit der Visual Analog Skala für Gewinn/Verlustbedingung schätzten die Versuchspersonen den subjektiv empfundenen Ausmaß der Wichtigkeit der verschiedenen Geldbeträge bei der Gewinn- und Verlustbedingung ein.

Eine visuelle Analogskala (VAS) besteht aus einer 10 cm langen Linie mit zwei definierten Endpunkten, die in diesem Fall mit 0 und 10 beschriftet waren. Visuelle Analogskalen werden zur Erfassung der Intensität subjektiver Empfindungen angewandt. Es konnte gezeigt werden, dass visuelle Analogskalen ausreichend reliable und valide Skalen sind, um Veränderungen in der Wahrnehmung subjektiven Empfindungen abzubilden [Jensen et al., 1986]. Direkt nach der fMRT-Messung wurden die Probanden gebeten, auf dem Fragebogen *VAS Anstrengung* die Linie zwischen den Werten 0 und 10 an der Stelle zu markieren, die am besten abbildet, wie sehr sie sich angestrengt hatten, Geld zu gewinnen bzw. Verlust zu vermeiden (0 für „gar nicht angestrengt“ und 10 für „sehr angestrengt“).

2.2.2 Neuropsychologische Tests

Wortschatztest (WST)

Der WST dient der Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus, der Beurteilung des Sprachniveaus und der Erfassung der prä-morbiden Intelligenz der Versuchspersonen [Schmidt and Metzler 1992]. Er besteht aus 40 Aufgaben zur Wiedererkennung von Wörtern und enthält je ein Zielwort und 5 Buchstabenkombinationen, welche kein Wort bilden.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Der WCST ist ein neuropsychologisches Instrument, welches eine spezielle Sensitivität bezüglich Hirnschädigung im Frontallappenbereich besitzt. Heute wird die computergestützte Version verwendet [Heaton 1981]. Der Test misst die Fähigkeit Hypothesen zu bilden, nach diesen Hypothesen Strategien auszurichten, und Hypothesen zu modifizieren, wenn veränderte Bedingungen dies erfordern. Der Pärserverationsfehler wird als Schizophreniespezifisch beschrieben. Es versucht die „Flexibilität“ des Denkens zu erfassen, einer Funktion des Denkens in die der Frontallappen involviert zu sei scheint. Bei Einbussen in den genannten Fähigkeiten könnte ein Hinweis auf eine Dysfunktion des Frontalhirns darstellen.

D2 Test

Der d2-Test [Zillmer and Kennedy 1999] untersucht die Leistungsmenge und das Arbeitstempo des Patienten in intelligenzunabhängigen Leistungssituationen, bei denen es auf die Fähigkeit ankommt, ähnliche Kleindetails schnell und sicher in kurzer Zeit zu unterscheiden. Dies nimmt einen großen Teil der Konzentration und Aufmerksamkeit bei leichten Routineaufgaben in Anspruch. Innerhalb von 20 sec. Dabei soll der Buchstabe d mit unterschiedlicher Anordnung von zwei Strichen (oben/unten) in einer Reihe von ähnlich aussehenden Symbolen so oft wie möglich erkannt werden.

Variable	Gruppe	Mittelwert	Std	Min	Max
Edinburgh Händigkeitsskala	Gesunde	34.70	1.94	30	36
	Patienten	33.88	1.95	30	36
WST: Wortschatztest IQ-Wert	Gesunde	106.90	9.27	90	122
	Patienten	106.00	11.86	89	122
WCST: Zuordnungen insgesamt	Gesunde	83.10	11.73	68	96
	Patienten	80.50	9.66	67	96
D2: Standardwert von KL (Mittelwert 100, Standardabweichung auf das Alter bezogen)	Gesunde	105.10	11.15	86	123
	Patienten	97.00	16.92	70	120

Tabelle 2.2. Stellt die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung dar. WST-Test (Wortschatz-Test) für verbale Intelligenz; WCST-Test (Wisconsin Card Sorting Test) für exekutive Funktionen; D2-Test für Aufmerksamkeit; Std steht für Standardabweichung

Variable	Gruppe	Mittelwert	Std	Min	Max
HAMD	Gesunde	1.1	1.4	0	4
	Patienten	11.0	6.0	6	27
VAS_G_M	Gesunde	7.40	1.58	4.0	8.7
	Patienten	8.15	1.45	6.0	10.0
VAS_L_M	Gesunde	6.66	2.34	1.0	8.7
	Patienten	9.45	3.92	6.0	10.0
PANSS positiv	Gesunde	-	-	-	-
	Patienten	26.3	7.6	13	39
PANSS negativ	Gesunde	-	-	-	-
	Patienten	23.1	7.0	12	31
PANSS generell	Gesunde	-	-	-	-
	Patienten	43.4	10.3	30	59
PANSS total	Gesunde	-	-	-	-
	Patienten	92.8	23.7	56	129
CGI	Gesunde	-	-	-	-
	Patienten	5.5	1.1	4	7

Tabelle 2.2. Stellt die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung und den Grad der Psychopathologie dar. VAS_G_M: Visuell Analog Skala als Maß für Maximale Anstrengung bei der möglichen Gewinnbedingung; VAS_G_L: Visuell Analog Skala als Maß für Maximale Anstrengung bei der möglichen Verlustbedingung; PANSS gibt den Ausmaß der verschiedenen Symptome an; HAMD (Hamilton Rating Scale for Depression) BDI (Beck Depressions-Inventar); CGI als Schweregrad der Erkrankung.

2.3 Das Untersuchungsdesign: Der Monetary Incentive Delay Task (MID)

Das Untersuchungsdesign wurde von Brian Knutson [Knutson et al., 2000] unter anderem auf der Grundlage der Ergebnisse zur Untersuchung des dopaminergen Verstärkungssystem bei Primaten entwickelt [Schultz et al., 1993, 1997]. Es besteht aus drei Phasen. Einer Ankündigungsphase einer Reaktionsphase und einer Feedbackphase.

Den Untersuchungspersonen werden in der Ankündigungsphase verschiedene geometrische Symbole gezeigt, welche verschiedene Geldbeträge repräsentieren. Durch das schnelle rechtzeitige Drücken einer Taste während des Zielreizes (Target), haben sie die Möglichkeit, den Gewinn des angekündigten Betrages zu gewinnen oder den Verlust des angekündigten Betrages zu vermeiden. Dies geschieht in der Reaktionsphase. In der Feedbackphase erhalten sie Information darüber, ob ihr Versuch, rechtzeitig auf das Target mit dem Tastendruck zu reagieren erfolgreich war, und über den aktuellen Gesamtwert ihres Kontostandes.

Es werden sieben verschiedene Symbole zur Ankündigung verwendet. Kreis symbolisiert Gewinn, Quadrat symbolisiert Verlust und Dreieck, die neutrale Bedingung, welche weder Gewinn noch Verlust bedeutet. Die Höhe der Geldbeträge wird durch horizontale Linien innerhalb der Figuren kodiert. Eine Linie steht für 0,1 € zwei Linien für 0,6 € und drei Linien für 3,0 €

Um eine sachgemäße Durchführung zu ermöglichen, werden die Personen dazu aufgefordert, auch bei der neutralen Bedingung (Dreieck) die Reaktionstaste zu drücken.

Nach dem ersten Bild, welches die Ankündigung der kommenden Bedingung enthält (eins der sieben Symbole, angezeigt für 250 ms) folgt das zweite Bild. Dieses zeigt ein kleines Fixationskreuz in der Mitte des Bildes und signalisiert den Untersuchungspersonen, dass an dieser Stelle gleich der Zielreiz erscheinen wird. Der Zielreiz (drittes Bild, Dauer der Darbietung variabel) ist ein kleines weißes Quadrat, welches anzeigt, dass jetzt die Taste gedrückt werden muss. Die Reaktionszeiten werden aufgezeichnet. Im vierten Präsentationsbild (1650 ms) wird den Untersuchungspersonen eine Rückmeldung über den Gewinn bzw. Verlust der vergangenen Runde sowie den Gesamtkontostand gegeben. Der erfolgreiche Gewinn oder das erfolgreiche Vermeiden des Verlustes des angekündigten Geldbetrages findet dann statt, wenn es gelingt, die Reaktionstaste innerhalb des Zeitintervalls zu drücken, in dem das kleine weiße Quadrat als Signalreiz präsentiert wird.

Eine Runde besteht aus den vier beschriebenen, aufeinander folgenden Bildern. Die verschiedenen Ankündigungssymbole (cue-Reize) werden durch einen Zufallsgenerator ausgewählt. Die Dauer des Zeitintervalls zwischen den cue und Target ist ebenfalls zufallsgesteuert und nicht vorhersagbar (2250-2750 ms). Die Dauer der Präsentation des Zielreizes wird auf der Basis der Reaktionszeiten aus dem Übungsdurchgang individuell ermittelt (ca. 200-300ms bei Kontrollpersonen und 300-600 ms bei Patienten), so dass die Versuchsperson ca. 21 Euro gewinnt, was einer Quote von ca. 66% erfolgreichen Durchgängen entspricht [Knutson et al., 2001b]. Die Bedienung der Reaktionstaste erfolgt mit dem Daumen der rechten Hand.

Eine Sitzung umfasste einen Übungsdurchgang im Scanner (während der anatomischen Aufnahme) und zwei Experimentaldurchgängen. Es werden 72 Runden (Dauer von 12 Sekunden: 8 sec die Spielrunde, 4 sec Pause dazwischen) aufgenommen. Innerhalb einer Spielrunde werden vier Bilder präsentiert: erstens der Ankündigungsreiz, zweitens das Fixationskreuz, drittens der Signalreiz und viertens der Kontostand mit der Rückmeldung über das Ergebnis. Es werden 36 neutrale Bedingungen und jeweils 27 Gewinn- und 27 Verlustbedingungen in einem Durchgang dargeboten. Vor der Untersuchung wird den Untersuchungspersonen das Geld gezeigt, und sie wurden darauf hingewiesen, dass sie das gewonnene Geld auch tatsächlich erhalten und im Falle des Verlustes kein eigenes Geld bezahlen müssen.

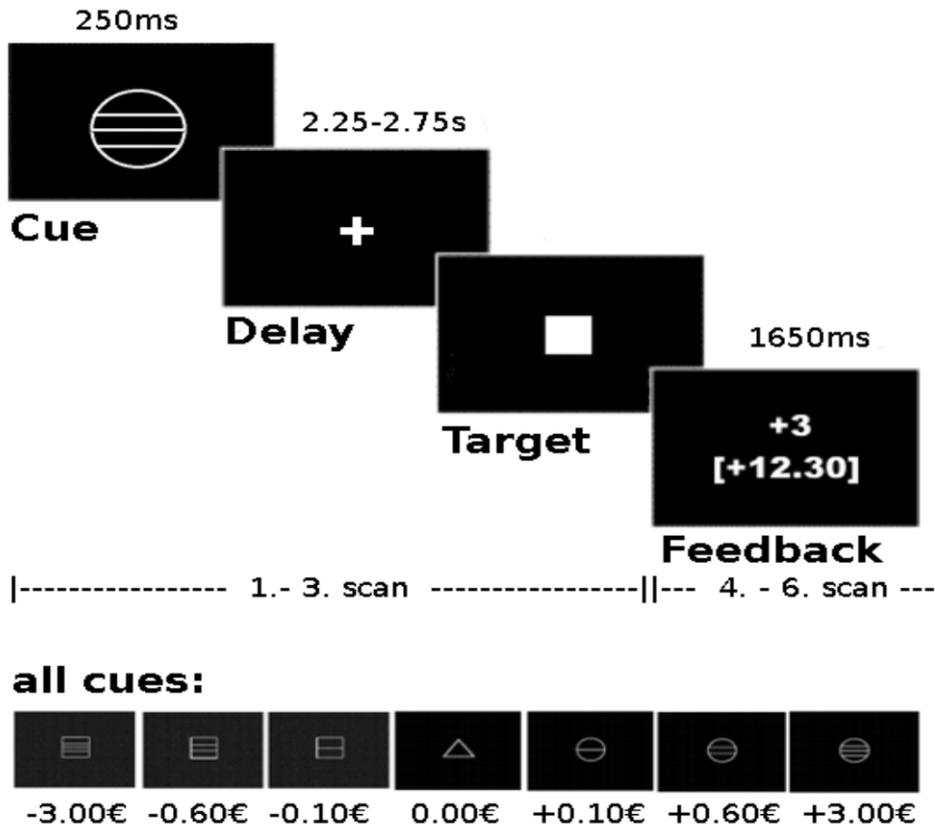


Abbildung 1: Der Monetary Incentive Delay Task (MID)

Mit der Darstellung der vier aufeinander folgenden Bilder einer Spielrunde, (*Cue* für Ankündigung, *Delay* für Wartephase, *Target* für Zielreiz bei dem die Taste gedrückt werden soll und *Feedback* für Rückmeldung über die stattgefundene Spielrunde mit dem Gesamtkontostand) und den sieben verschiedenen Ankündigungsreizen (hier zu Übersicht mit Beträgen versehen). Die Zahlen geben die Dauer der Präsentation in ms. Ebenfalls dargestellt die Abfolge der Scans.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie wird erst seit Anfang der neunziger Jahre in der Gehirnforschung eingesetzt [Belliveau, 1991]. An dieser Stelle erscheint eine kurze Darstellung der methodischen Grundlagen gerechtfertigt, da sie das Verständnis der später beschriebenen, für die Datenakquisition verwendeten MRT-Parameter erleichtert und ein Basis für die folgende kritische Diskussion der Limitierung der Methode ermöglicht.

2.4 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

2.4.1 Methode der fMRT-Untersuchung

Durch funktionelle Magnetresonanztomographie werden Veränderungen der Gehirndurchblutung erfasst, welche eine indirekte Aussage über die Gehirnaktivität in Gehirnregionen ermöglichen, welche im Vergleich mit der Ruhebedingung vermehrt aktiviert werden [Ogawa, 1990; Kwong, 1992]. Eine lokale Erhöhung der neuronalen Aktivität führt zu einer Verstärkung der lokalen

Durchblutung und zu Veränderung der Blutoxygenierung. Der dabei gemessene Signal (BOLD-Signal, *blood oxygen level dependent*) ist von dem Sauerstoffgehalt des Blutes abhängig, und liefert somit Hinweise auf die Änderung der lokalen Durchblutung, auf deren Grundlage Hypothesen über die neuronalen Aktivität formuliert werden können.

Das Verfahren wird seit Beginn der neunziger Jahre routinemäßig eingesetzt und ermöglicht sowohl eine strukturelle-anatomische Bildgebung sowie funktionelle Untersuchungen während bestimmter Aktivitätsbedingungen [Belliveau, 1991].

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der nicht Invasivität der Untersuchung, der Vermeidung der Aussetzung der Untersuchungspersonen durch radioaktive Substanzen, da keine Kontrastmittel oder Radioliganden, wie bei PET und SPECT benötigt werden. Nach heutigem Kenntnisstand sind keine spezifischen Schäden durch die Magnetresonanztomographie bewiesen, es findet jedoch eine minimale Erhitzung des Gewebes durch die Hochmagnetfelder statt [Schneider et al., 1996].

Obwohl Veränderungen der Gehirnaktivität in Millisekundenbereich stattfinden ist eine zeitliche Auflösung von wenigen Sekunden beider Magnetresonanztomographie als günstig zu bewerten da diese bei anderen Bildgebungsverfahren (SPECT, PET) bis zu zwanzig Sekunden beträgt.

2.4.2 physikalische Grundlagen

Bei der Magnetresonanztomographie wird das untersuchte Gewebe durch Radiowellen erregt und strahlt nach der Anregung ein Signal aus, auf dessen Basis Bilder des Gewebes rekonstruiert werden.

In dem starken Magnetfeld des Magnetresonanztomographen (bei 1.5 Tesla ist das Feld 60 000 mal stärker als das Erdmagnetfeld) richten sich die Protonen des Körpers parallel zu diesem Feld aus. Durch einen induzierten elektromagnetischen Impuls im Radiowellenbereich werden sie auf ein höheres energetisches Niveau versetzt. In diesem neuen energetischen Zustand führen die Protonen eine „Bewegung“ durch, welche als Präzession bezeichnet wird. Mit einer bestimmten Frequenz, genannt Larmorfrequenz können die Protonen angeregt werden. Sie wird auch als die Präzessionsfrequenz bezeichnet, und ist eine physikalische Konstante der Elemente und proportional zur Magnetfeldstärke. Die Stärke der Larmorfrequenz ergibt sich aus der Larmorgleichung:

Larmor Gleichung:

$$\omega = \gamma \times B^\circ$$

ω = Larmorfrequenz in MHz

γ = gyromagnetisches Verhältnis

Konstante, die für jedes Element einen typischen Wert besitzt, z.B. für Protonen ist $\gamma = 42,48$ MHz/Tesla

B° = Magnetfeldstärke in Tesla

Die Anregung der Protonen durch den Radiowellenimpuls erzeugt einen Resonanzeffekt, da eine Frequenz verwendet wird, welche der Präzessionsfrequenz der Protonen entspricht. Für Wasserstoffprotonen beträgt sie bei 1,5 Tesla des Magnetfeldes 63,9 MHz. Durch diesen Resonanzeffekt addieren sich die einzelnen Felder der Protonen zu einem stärkeren Magnetfeld. Dieses, durch Resonanz erzeugte Magnetfeld wird von der Empfangsspule als der MR-Signal registriert und zur Konstruktion der Bilder verwendet.

Nach der Anregung kehren die Protonen in den ursprünglichen energetischen Zustand wieder. Dabei stattfindende Interaktionsformen werden als die Longitudinalerelaxation (T1) und die Transversalrelaxation (T2) bezeichnet

Bei der Longitudinalerelaxation erfolgt die Änderung der Magnetisierung des Raumvektors längs zum Magnetfeld. Die Energie wird an die Umgebung abgegeben. Dieser Vorgang ist von der Stärke des äußeren Magnetfeldes und dem Zustand des Gewebes in dem sich die Protonen befinden abhängig. Die zeitkonstante T1 bei dem Vorgang liegt zwischen 300 und 2000 ms. Bei der Transversalrelaxation (T2) tauschen die Protonen Energie untereinander aus. Sie induzieren fluktuierende lokale Magnetfeldänderungen in ihrer unmittelbaren Umgebung. Die Zeitkonstante T2 liegt zwischen 30 und 150 ms. Allerdings ist diese Zeit im physiologischen Gewebe erheblich kürzer, da dieses aus unterschiedlichen Elementen bestehe und somit eine stärkere lokale Inhomogenität des Magnetfeldes verursache.

Die Transversalrelaxation und die Longitudinalerelaxation sind voneinander unabhängige Konstanten und laufen gleichzeitig ab.

Für die Zuordnung des MR-Signals zu den unterschiedlichen Schichten, werden Schichtselektion, Frequenzkodierung und Phasenkodierung vorgenommen.

Bei der Schichtselektion wird nur eine selektive Schicht des Gewebes angeregt. Das homogene Magnetfeld wird durch eine Magnetspule inhomogen gemacht. Es wird ein Gradient, in der Raumebene (z) des Magnetfeldes erzeugt. Somit verändert sich auch die Präzessionsfrequenz der Protonen entlang der Richtung dieses Gradienten. Die applizierte elektromagnetische Anregung einer bestimmten Frequenz vermag somit nur Protonen innerhalb einer bestimmten Stelle des Gradienten anzuregen, bei denen die gewählte Frequenz gleich der Präzessionsfrequenz ist. Somit wird durch bestimmte Frequenzwahl, die Anregung nur einer bestimmten Schicht entlang des Magnetfeldes möglich.

Nach der erfolgten Schichtzuordnung findet die Ortskodierung statt. Dazu wird ein weiterer Gradient in der zweiten Dimension des Raumes (x-Richtung) eingeschaltet (Frequenzkodierungsgradient). Die Protonen der Schicht präzedieren mit einer unterschiedlichen Frequenz entlang dieser Dimension. Der Phasenkodierungsgradient entlang der dritten Dimension des Raumes führt zu einer Phasenverschiebung der Präzession der Protonen.

Um eine genügende Differenzierung des Signals zu erreichen müssen die Anregungen einer Schicht mehrmals wiederholt werden. Danach werden die gewonnenen Messdaten mit der Fourier-Transformation, einem mathematischen Verfahren in die einzelnen Komponenten „zerlegt“, womit eine genaue Zuordnung zwischen dem MR-Signal und der untersuchten Geweberaum stattfindet [Stehling et al., 1995].

Es gibt verschiedene Modifikationen der Grundmethode. Bei dieser Untersuchung wurde die *Echo-planar-Imaging* (EPI) Technik verwendet, da diese Sequenzen eine sehr kurze Messzeit benötigen. Dabei werden nach dem Einstrahlen des Radiowellenimpulses durch wiederholtes Umschalten des Gradienten mehrere Echos erzeugt und erlauben somit bei einer einzelnen Anregung mehrere Bilder zu erzeugen [Stehling et al., 1995].

2.4.3 neurophysiologische Grundlagen

Die Nervenzellen verbrauchen während der Arbeit Energie. Die Energieversorgung der Neurone erfolgt in Form von Glucose und Sauerstoff, welche durch die Blutgefäße transportiert werden. Durch Arterien wird der Sauerstoff, gebunden an das Hämoglobinmolekül zum Gehirn transportiert. Die Venen transportieren das sauerstoffärmere Blut ab. Arterien erhalten fast vollständig oxygeniertes Hämoglobin, während die Venen sowohl oxygeniertes, als auch desoxygeniertes Hämoglobin enthalten.

Es wurde bereits im 19. Jahrhundert ein Zusammenhang zwischen der Nerventätigkeit und dem zerebralen Blutfluss vermutet (Roy und Sherrington, 1890). Heute wird allgemein angenommen,

dass eine erhöhte Neuronenaktivität mit erhöhtem Energieverbrauch, zu einer Verstärkung der lokalen Durchblutung, durch die Erweiterung der Gefäße führt [Fox and Raichle 1986]. Dies wird als die neurovaskuläre Kopplung bezeichnet.

Weiterhin wird vermutet, dass bei der Stimulation eines Kortexareals auch die Aktivität der Neurone dieses Areals zunimmt, aufgrund der Organisation der Neurone in Neuronenverbände [Spitzer et al., 1998].

Ein Hinweis auf direkten Zusammenhang zwischen dem Anstieg des BOLD-Signals und der neuronalen Aktivität, wurde durch simultanen Einzel- und Multi-Unitableitungen und Messung des BOLD-Signals beschrieben. Dabei konnte eine Korrelation zwischen den lokalen Feld- Potentialen und der neurovaskulären Kopplung beobachtet werden. [Logothetis et al., 2001b]. Trotz intensiver Forschung, sind die genaueren neurohumoralen Steuermechanismen dieser Prozesse bislang noch nicht genau geklärt [Kim and Ugurbil 1997].

2.4.4 BOLD –Effekt

Der BOLD-Effekt(BOLD = *Blood Oxygen Level Dependent*) basiert auf der Grundlage, dass das Verhältnis von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin in Blut, das Signal der T2-gewichteten Aufnahmen beeinflussen kann.

Die Änderung der magnetischen Eigenschaften des Hämoglobinmoleküls wurde schon 1936 beobachtet.

Das oxygenierte und das desoxygenierte Hämoglobin unterscheiden sich in ihren magnetischen Eigenschaften. Das oxygenierte Hämoglobin ist diamagnetisch, das desoxygenierte Hämoglobin ist paramagnetisch, da das Eisenatom in der Häm-Gruppe in dieser Form bis zu vier unbesetzte Elektronen besitzen kann. Die ungepaarten Elektronen besitzen einen starken Magnetischen Moment und können somit stärker in Interaktion mit dem Magnetfeld treten.

Das desoxygenierte Hämoglobin erzeugt lokale Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes. Je weniger die relative Konzentration des desoxygeniertes Hämoglobins ist, desto geringer ist auch die lokale Inhomogenität des Magnetfeldes. In einem homogenen Magnetfeld erfolgt die Dephasierung, der nach einem elektromagnetischen Impuls synchronisiert, präzedierender Protonen (Transversalrelaxation) langsamer und liefert in den T2-gewichteten Sequenzen ein stärkeres Signal. Somit führt eine Hämoglobinänderung zu einer Veränderung der Inhomogenität, die sich auf die Dephasierungsdauer der Protonen auswirkt und somit zur Änderung der Signalstärke beiträgt [Ogawa et al., 1990, 1993].

Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Anstieg des BOLD-Signals und der neuronalen Aktivität wurde mit simultanen Ableitungen der Elektrophysiologie und des BOLD-Signals angenommen [Logothetis et al., 2001b].

Der Verlauf des BOLD-Signals weist zu Beginn einen Initialen Abfall auf (*initial dip*), dieser ist auf den kurzzeitigen lokalen Abfall der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins in den Gefäßen zurückzuführen. Durch folgendes erhöhte Sauerstoffangebot kommt es zur einen steilen Anstieg des BOLD-Signals (*overshoot*) der dann auf ein konstantes Niveau (*plateau*) sich hält und danach abfällt. Das Maximum des BOLD-Signals entsteht nach ca.6 Sekunden. Die Bildsequenzen mit einem T2-Kontrast ermöglichen eine Darstellung der Änderung von Sauerstoffgehalt. Änderung des BOLD-Signals während der Durchführung von paradigmaspezifischen Aufgaben dient als Grundlage zur Berechnung der statistischen Unterschiede der untersuchten Gruppen bei der funktionellen Magnetresonanztomographie.

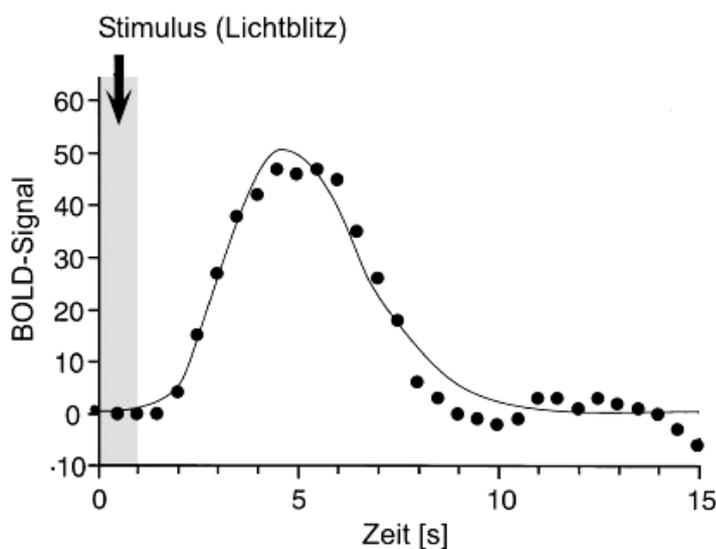


Abbildung 4.3. Dargestellt ist der Verlauf des BOLD-Signals bei visueller Stimulation aus (Koslowski 2008)

2.5 Ablauf der fMRT-Untersuchung

Am Anfang der Untersuchung wurde den Untersuchungspersonen anhand eines standardisierten Textes das Paradigma und der allgemeine Ablauf der Messung erklärt. Es wurde Geld gezeigt, und sie wurden darauf hingewiesen, dass sie das gewonnene Geld auch tatsächlich sofort nach der Untersuchung erhalten und im Falle des Geldverlustes als Endresultat kein eigenes Geld zu bezahlen brauchten, und dass sie den Geldbetrag aus dem Durchgang mit dem höheren Gewinn ausgezahlt bekommen. Unmittelbar vor der fMRI-Messung füllten die Versuchspersonen folgende Skalen aus: Aktueller Screening Fragebogen, VAS-Stimmung, Stanford Sleepiness Skala.

Die Untersuchungspersonen wurden mit der Handtaste sowie und dem Notknopf vertraut gemacht und instruiert, Kopfbewegungen zu vermeiden. Nach Anlegen des Gehörschutzes (Ohrstöpsel, Kopfhörer) wurde der Kopf in der Kopfspule mithilfe der Klemmbacken und eines Vakuumkissens weitgehend fixiert, um Bewegungsartefakten vorzubeugen. Nachdem die Versuchsperson durch Hineinfahren der Liege in den Tomographen die Messposition erreicht hatte, wurde ein Testbild mittig auf der Mattscheibe positioniert. Der flexibel gelagerte Spiegel wurde so eingestellt, dass das Bild sich in der Mitte des Blickfeldes der Probanden befand, um Augen- oder Kopfbewegungen zu minimieren.

Nach der ersten Übersichtsaufnahme (*scout*) wurde die T1-gewichtete anatomische Sequenz (ca. 8 min) durchgeführt, während der, ein Übungsdurchgang erfolgte. Während dieser Übung wurden die Reaktionszeiten ermittelt, auf deren Grundlage die Präsentationsdauer des Signalreizes individuell eingestellt wurde.

Die Messung des MID-Paradigmas erfolgte in zwei Durchgängen mit einer Durchgangsdauer von zwölf Minuten. Die Pause zwischen den Durchgängen betrug 2-3 Minuten. Während der Pause blieben die Untersuchungspersonen in dem Scanner liegen.

Die Versuchspersonen befanden sich während der Messung in der Rückenlage, die Bedienung der Taste erfolgte mit dem Daumen der rechten Hand (alle Versuchspersonen waren Rechtshänder). Die Handtaste, mit abgeschirmten Kabel und einem Hochfrequenzfilters zu Interferenzreduzierung wurde mit dem Präsentationsrechner verbunden, worüber die Registrierung und Aufzeichnung der Reaktionszeiten stattfand. In der linken Hand befand sich ein Notfallknopf mit welchem die Messung im Falle von Notfall seitens des Patienten unerbrochen werden konnte.

Die visuellen Stimuli wurden mit dem Programm Präsentation® (Neurobehavioural Systems, <http://nbs.neuro-bs.com/>) gezeigt. Das Programm lief auf einem PC auf der Basis von Windows 98 und wurde der Versuchsperson über einen Sharp LCD-Projektor mit VGA Auflösung (640 * 480 Bildpunkte) präsentiert. Das optische System bestand aus einer Linse vor dem Projektor, einer Mattscheibe (Dalite, Daplex) als Projektionsschirm und einem verstellbaren Spiegel, welches die visuellen Stimuli in das Gesichtsfeld der Untersuchungsperson reflektierte. Während der Untersuchung wurde die Beleuchtung in dem Scannerraum reduziert, um die visuellen Stimuli besser darstellen zu können.

Nach der Messung füllten die Versuchspersonen die VAS Money- Skala aus und wurden neuropsychologisch untersucht. Die Untersuchungspersonen machten Angaben zur Konzentration und Motivation während der Messung. Die Dauer eines Durchgangs betrug ca. 15 min. Die

Untersuchungspersonen befanden sich insgesamt ca.40-50min. im Scanner. Die Gesamtzeit der Untersuchung betrug ca. 90 min.

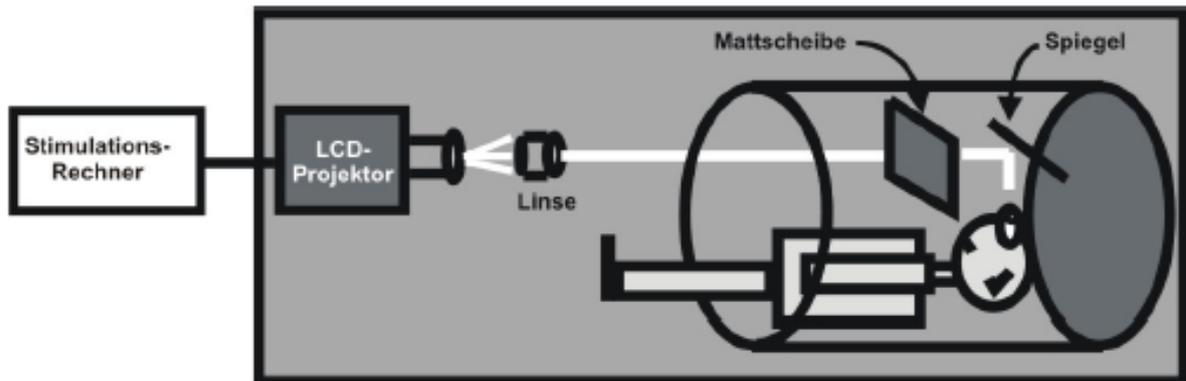


Abbildung 2.2. Stellt den Aufbau des visuellen Projektionssystems und die Position der Untersuchungspersonen während der Messung dar (Nach Tootell et al. 1997).

2.5.1 fMRT-Aquisition

Es wurde ein 1,5 Tesla Magnetresonanztomograph (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) benutzt. Zum Empfang des MR-Signals wurde eine Standard H-Kopfspule (*circular polarized head coil*) verwendet.

Im ersten Teil der Untersuchung wurde ein T1-gewichteter anatomischer Datensatz des gesamten Kopfes erzeugt (MPRAGE-Sequenz = *magnetization prepared rapid gradient echo*, TR 9.7 ms; TE 4 ms, Flipwinkel 12°, Matrix 256 x 256 Pixel, Voxelgröße 1 x 1 x 1 mm), der aus 190 axialen Schichten bestand.

Vor der EPI-Sequenz wurden T1-gewichtete Übersichtsbilder (*scouts*) in den drei Raumebenen (sagittal, koronar, transversal) aufgenommen, um in der sagittalen Ebene die Schichten parallel zur AC-PC-Linie auszurichten (Verbindungsline zwischen *commissura anterior* und *commissura posterior*).

Die Datenaquisition der fMRT-Messung erfolgte mit einer gradient-echo *echo-planar-imaging*-Sequenz (GE-EPI). Dabei wurden folgende Parameter verwendet: Repetitionszeit (TR) = 1900 ms, Echozeit (TE) = 40ms, Flipwinkel 90°, Bildmatrix = 64 x 64, Voxelgröße = 4 mm x 4 mm x 3,3 mm.

Es wurden 18 axialen Schichten aufgenommen (Schichtdicke = 3 mm, Abstand zwischen den Schichten = 0,3 mm), welche parallel zu der AC-PC-Linie ausgerichtet waren, so dass der inferiore Teil des frontalen Lappens (obere Grenze über dem Nucleus caudatus), der Temporallappen, die Zielregion des ventralen Striatums und weitgehend die Occipitalregion eingeschlossen waren.

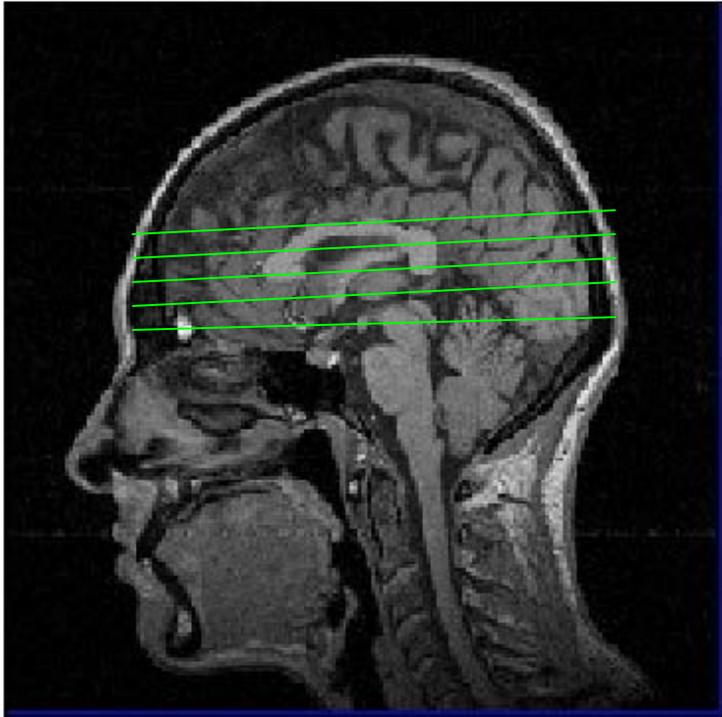


Abbildung 2.3. Schematische Darstellung der Positionierung der Schichtführung, welche bei der Messung des *MID-Tasks* verwendet wurde.

Die fMRT-Messung bestand aus zwei Blöcken (*Run 1* und *Run 2*) mit je 450 Aufnahmen (*scans*). In einem *Run* wurden 72 Durchgänge (*trials*) des Motivations-Paradigmas absolviert. Jeder Trial bestand aus 6 Aufnahmen. Das Gesamtvolumen des Datensatzes betrug 900 Aufnahmen. Die ersten drei Aufnahmen wurden während der Antizipationsphase aufgenommen, in der zuerst das *Cue*-Symbol, dann das Fixationskreuz und danach das *Target*-Symbol zu sehen waren. Die 4. Aufnahme erfolgte während der Rückmeldung (*Feedback*), und die Aufnahmen 5 und 6 in der Pause bis zur nächsten Runde (*intertrial interval*). Die Dauer eines Runs betrug 15 min.

Die Präsentation der einzelnen Bedingungen erfolgte in *event-related design* [Buckner, 1998].

2.6 Statistik und Auswertung

2.6.1 Vorverarbeitung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit den Programmen SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) in Verbindung mit MATLAB® Version 6.5., sowie SPSS® 12.0 und MS Excel® auf einem PC mit Intel Pentium® 4 Prozessor (3 GHZ, 512 KB RAM) auf der Basis von Windows XP® (<http://www.microsoft.com>).

Um mit den erhobenen Messdaten statistische Tests rechnen zu können, mussten die erhobenen Daten zuerst vorverarbeitet werden.

Die Vorverarbeitung der funktionellen Datensätze bestand aus folgenden Schritten:

Slice timing Korrektur für zeitliche Aufzeichnung der ersten Schicht

Realignment : Bewegungskorrektur

spatial normalization mit down-sampling auf 3x3x3mm Voxelgröße Räumliche Nachrechnung

smoothing (8 mm FWHM) Räumliche Glättung

Die ersten drei EPI-Bilder des Datensatzes eines jeden Durchgangs wurden verworfen, da in ihnen ein noch zu großer Kontrastunterschied mit den folgenden Bildern der T2* Gewichtung bestand. Es wurde mit den restlichen 447-Aufnahmen weitergearbeitet. Die so aus zwei Durchgängen aufgenommenen 894 Bilder pro Messung wurden mit SPM2 aus dem Dateiformat „ima“ in das Format ANALYZE® 7.5 umgewandelt. So entstand aus einer „img“ (*image*) eine „hdr“ (*header*) Datei, die das jeweilige EPI-Bild selbst und zusätzliche Informationen zu den Bilddaten enthielt.

Für die spätere Koregistrierung wurden die Nullpunkte in den funktionellen Bildern der EPI-Bilder im Abgleich mit dem anatomischen T1-Bild des jeweiligen Probanden aus dem anatomischen MPRAGE- Datensatzes auf die vordere Kommissur (AC, *commissura anterior*) gesetzt.

Da die einzelnen 18 Schichten einer Messung zu relativ unterschiedlichen Zeitpunkten stattfanden, wurde eine Korrektur mittels „*Slice Time Correction*“ durchgeführt. Dabei fand eine zeitliche Anpassung auf die mittlere Schicht (9) der Messung statt, und somit eine Reduzierung der zeitlichen Unterschiede in der Messfolge der Schichten.

Um Bewegungsartefakte durch die Kopfbewegungen zu reduzieren, wurden die Daten einer Bewegungskorrektur (*realignment*) unterzogen. Diese erfolgte in den drei Raumachsen (x, y, z) für lineare und axiale Bewegungen (sechs Bewegungsrichtungen für Verschiebung und Drehung zusammen). Dabei wurde eine Grenze von >3 mm für lineare und >1° für Rotationsbewegungen als Ausschlusskriterium für die weitere Verwendung festgelegt. Aufgrund von zu großen Bewegungsartefakten wurden die Messdaten von drei Patienten verworfen.

Das erste Bild wurde stereotaktisch auf ein Standard-MNI-EPI-Template des Montreal Neurological Institute normalisiert (IBCM-152-template des MNI, Mazziotta et al., 1995), und die Parameter auf alle folgenden funktionellen Bilder angewendet. Dazu wurde eine lineare 12-Parameter-Transformation, sowie eine nonlineare 7 x 8 x 7 harmonische Basisfunktion verwendet.

Die so entstandene Transformationsmatrix wurde zur Normalisierung der funktionellen Datensätze verwendet. Dabei wurde eine Veränderung der Voxelgröße (*downsampling*) auf eine Voxelgröße von 3 x 3 x 3 mm durchgeführt. Somit wurden mögliche interindividuelle neuroanatomische Unterschiede durch Zuordnung zu einem einheitlich definierten geometrischen Raum ausgeglichen und eine Voraussetzung für statistische Analyse der lokalen Hirnaktivierungen geschaffen.

Im letzten Schritt wurden die normalisierten Datensätze mit einem 8 mm Gauss-Kernel-Filter FWHM (*full width at half maximum*) räumlich geglättet (*smoothing*), um die interindividuelle anatomische Variabilität zu verringern, und eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnis (*signal to noise ratio, SNR*) zu erzielen.

2.6.2 Einzelstatistik und Gruppenstatistik

Die Grundlage der Auswertung bildet das *general linear model* (GLM) [Friston et al., 1995]. Dabei wurde eine statistische Analyse der Zeitverläufe jedes einzelnen Voxel berechnet.

Das *general linear model* kann als folgende Gleichung dargestellt werden:

$$Y = X \beta + \varepsilon$$

Y = fMRT-Zeitverlauf eines Voxels,

X = Prädiktoren (erwartete Verlaufsform)

β = Betagewichte (Regressionskoeffizient geschätzte Amplitude des Zeitverlaufs),

ε = Fehlerwert oder erwarteter Vorhersagefehler

Alle erklärenden Variablen (Modellzeitreihen) bilden in ihrer Gesamtheit die Designmatrix. Sie ermöglicht die Vorhersage des Signalverlaufs nach der jeweiligen Hypothese aus der Fragestellung zu überprüfen. Die Varianz des BOLD-Signals soll so durch die formulierten Modellzeitreihen oder erklärende Variablen beschrieben werden.

In der *first level* Analyse wurden die Änderungen des BOLD-Signals zunächst für jeden einzelnen Probanden voxelweise als Einzelstatistiken geschätzt. Dabei wurde die Zeitreihe in jedem Voxel durch eine lineare Kombination von erklärenden Variablen mit der Hämodynamischen Response Funktion (HRF) gefaltet und die Beta-Werte (*beta values*) für jede Bedingung berechnet. Dazu wurde in Anlehnung an Knutson [Knutson et al., 2001a], und Breiter [Breiter et al., 2001], die von Cohen beschriebene Gamma-Funktion [Cohen, 1997], verwendet.

In dieser Studie sollte die BOLD-Antwort während der Erwartungsphase untersucht werden.

Für die Auswertung wurden die drei gewinnanzeigenden Ankündigungen (+3 € +0.6 € +0.1 €) zu der Bedingung „Erwartung von möglichem Gewinn“ (*gain*) zusammengefasst. Ebefalls wurden die Verlustbedingungen (-0.1 € -0.6 € -3 €) zu der Bedingung „Erwartung von möglichem Verlust“ (*loss*) zusammengefasst. Sowohl die Gewinn- als auch die Verlustbedingung wurde mit der Neutralbedingung kontrastiert.

Es wurden folgende Kontraste gebildet:

- Antizipation der Gewinn- vs. Neutralbedingung („*gain vs no outcome*“)
- Antizipation der Verlust- vs. Neutralbedingung („*loss vs. no outcome*“)

Auf der Gruppenebene wurden die Unterschiede der BOLD-Antwort in den Kontrasten mittels des *one sample-t-test* mit SPM2 berechnet.

Die Gruppenunterschiede wurden in dem nächsten Schritt in einer *second-level random effects* Analyse untersucht. Dabei wurden Effekte innerhalb der Patientengruppe und der Kontrollgruppe mit einem t-Test (*one sample t-test*) berechnet. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit einem gepaarten t-Test (*two sample t-test*) für unabhängige Stichproben berechnet.

Alle Werte wurden auf ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ berechnet.

Da das ventrale Striatum als zu untersuchende Zielregion in der Hypothese definiert wurde und somit ein Aktivitätsänderung in der Hypothese angenommen wurde, wurden die

Aktivitätsunterschiede in dieser Gehirnregion einer Korrektur *small volume correction* (SVC) unterworfen. Dies war notwendig um die Verfälschungen der Ergebnisse durch multiples Testen zu vermeiden, da sonst durch wiederholtes statistisches testen der Voxe,l eine zu hohe Rate an „falsch positiven“ Voxel resultieren würde. Dies könnte signifikante Aktivitätsänderungen imitieren und so zur Verfälschung der Ergebnisse und ihrer Interpretation führen.

2.6.3 VOI und FWE-Korektur

Die Zielregion wurde als VOI (*Volume of Interest*, VOI 3592 mm³, 130 voxels) markiert und einer FWE-Korrektur (*family-wise error*) unterzogen. Durch die FWE-Korrektur konnte multiples Testen korrigiert werden, da im Rahmen des GLM für jeden einzelnen Voxel ein t-Test gerechnet wurde.

Aktivierungen außerhalb des ventralen Striatums (*cluster*) wurden mit einer Signifikanzschwelle von $p < 0.05$ (korrigiert für *cluster-level*) berichtet. Die Schwelle für den Einschluss der *cluster* lag bei $p < 0.001$ (unkorrigiert) [Worsley et al., 1992]. Die Umrechnung der von SPM ausgegebenen MNI-Koordinaten in Talairach-Koordinaten erfolgte durch das Hilfsprogramm *Talairach Demon*® von Matthew Brett (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)

Für die Markierung der Zielregion. des ventralen Striatums, wurde einzeln für die linke und rechte Hemisphäre als binäre“ Voxelmaske“ aus einem publikationsbasierten, propabilistischen MNI-Atlas mit einer Schwelle der Wahrscheinlichkeit von $p = 0,75$ gebildet [Fox and Lancaster 2002] [Nielsen and Hansen 2002]; <http://hendrix.imm.dtu.dk/services/jerne/ninf/voi/index-alphabetic.html>, access date Dec. 1, 2004) und auf die Zielregion übertragen.

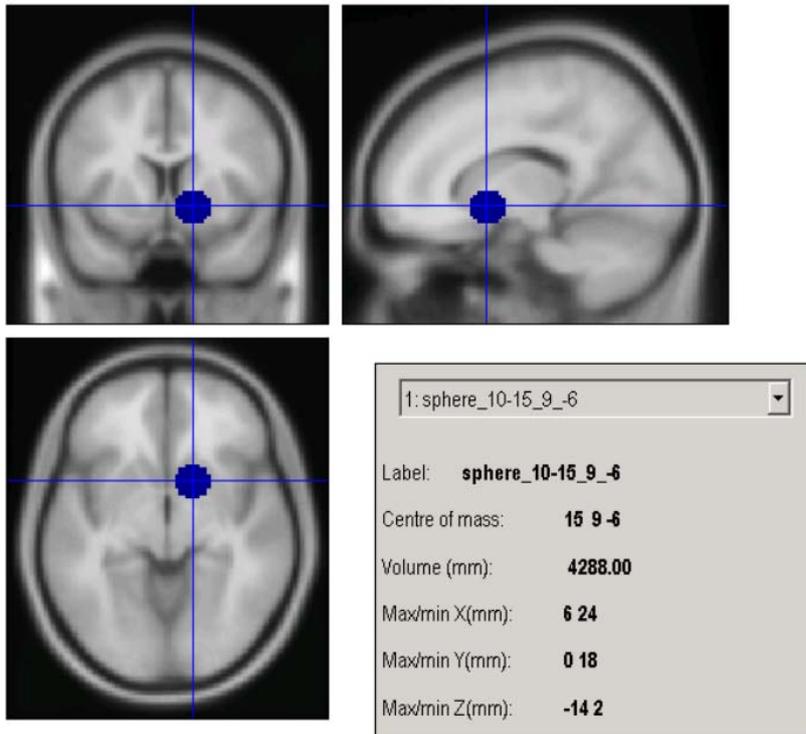


Abbildung 2.4. Stellt die verwendete VOI_Maske dar. 10 mm VOI um Maximum der Gruppendifferenz mit 10mm Radius. Erstellt mit dem Tool Marsbar V0.35 unter SPM2

Es wurde eine Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ FWE-korrigiert für das ventrale Striatum definiert. Die Umwandlung aus dem MNI zum Talairachkoordinaten erfolgte mit einer Funktion von Matthew Brett (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

2.6.4 Analyse der Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten wurden mittels einer ANOVA einer Funktion des SPM 2 für die Gruppe der Schizophreniepatienten und der Gruppe der Kontrollprobanden in den sieben verschiedenen Ankündigungsbedingungen ermittelt. Mit *Cue* als Intrasubjektfaktor (abhängige Variable) und Gruppe als Zwischensubjektfaktor. Die sieben Ankündigungsbedingungen (*cue*) entsprachen den sieben angekündigten Geldbeträgen. Cue_1 -3,00 euro, Cue_2 -0,60 euro, Cue_3 -0,10 euro, Cue_4 0,00 euro, Cue_5 + 0,10 euro, Cue_6 + 0,60 euro, Cue_7 + 3,00 euro.

Es wurden die Gruppenunterschiede der zu vergleichenden Kontrollkriterien (Alter, Geschlecht, Händigkeit, Rauchverhalten) sowie der Verhaltensdaten (Gesamtgewinn, Reaktionszeiten, VAS Anstrengung) mittels einfaktorier ANOVA ermittelt. Unterschiede in der Psychopathologie

(PANSS negativ, positiv, total, allgemeine Psychopathologie; CGI Schweregrad) wurden mit einem t-Test für unabhängige Stichproben berechnet.

Die Selbsteinschätzung (VAS) der eigenen Anstrengung und Einschätzung der Wichtigkeit der sieben verschiedenen Bedingungen für die Untersuchungspersonen, wurde ebenfalls mit der Funktion ANOVA mit den sieben *Cues* als Intersubjektfaktoren (abhängige Variable) und der Gruppe als Zwischensubjektfaktoren berechnet.

Eine ANOVA mit Messwiederholungen mit Cue als Intrasubjektfaktor und Gruppe als Zwischensubjektfaktor ergab einen signifikanten Effekt des Faktors Cue ($F = 6.336$, $p = 0.003$) und keinen signifikanten Gruppenunterschied ($F = 2.065$, $p = 0.168$) und keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Bedingung (cue) und Gruppe ($F = 1.106$, $p = 0.410$).

2.6.5 Korrelation mit der Psychopathologie

Es wurde die Hypothese formuliert dass die Aktivierung des ventralen Striatums bei den unmedizierten Schizophreniepatienten mit dem Ausmaß der Negativsymptomatik korreliert. Dazu wurden unter Verwendung SPSS 12.0 die individuellen maximalen VOI-Werte der Patienten bei dem Kontrast GAIN > NO OUTCOME mit der Negativ- sowie Positivskala der PANSS korreliert. Dabei wurde wegen des ordinalen Skalenniveaus der PANSS die lineare Korrelation nach Spearman verwendet. Vergleiche mit PANSS total und allgemeine Psychopathologie wurde explorativ durchgeführt, da sie nicht Teil der Ausgangshypothese waren.

Bei der Darstellung der Ergebnisse wurden die farblich kodierten Aktivitätsunterschiede auf ein standardisiertes Gehirn der MPRAGE überlagert, um so eine bessere Übersicht zu ermöglichen.

3 Ergebnisse

Es wurde die Hypothese formuliert, dass unmedizierte schizophrene Patienten eine verminderte Aktivität des ventralen Striatums bei der Antizipation von Reizen, welche eine mögliche Gewinn- oder Verlustbedingung im Vergleich zu Gesunden aufweisen. Die veränderte Aktivierung könnte mit der Negativsymptomatik der Patienten, der Abnahme von Zielgerichteter Motivation im Zusammenhang stehen.

Zur Überprüfung dieser Hypothese erfolgte die Messung der Veränderung des BOLD-Signals mittels fMRT bei zehn unmedizierten Patienten und zehn gesunden Kontrollen während der Durchführung eines Geld-Gewinn-Spiel-Paradigmas, einen Untersuchungsdesign, welches Aktivitätsänderungen im ventralen Striatum mit dem Nucleus Accumbens als Kernregion des dopaminergen Verstärkungssystem darstellt.

Im Folgenden werden Ergebnisse der Untersuchung zu der Hypothese dargestellt in wie weit unmedizierte Schizophreniepatienten eine veränderten BOLD-Signal im ventralem Striatum in der Ankündigungsphase des Motivationsparadigmas im Vergleich zu gesunden Probanden aufweisen.

Am Anfang werden die Ergebnisse der Verhaltensdaten aus dem Geld-Gewinn-Spielbeschrieben. Dazu gehören die durchschnittlichen Reaktionszeiten der beiden Gruppen für die sieben verschiedenen Bedingungen und die Selbsteinschätzung der Untersuchten auf der Visuell-Analog-Skala bezüglich ihrer Anstrengung und Einschätzung der Wichtigkeit für die verschiedenen Beträge der Gewinn- und Verlustbedingung und ihres Wachheitsgrades während der Untersuchung. Später erfolgt die Darstellung der Aktivierungstabellen und der Abbildungen der Änderung des BOLD-Signals und zwar sowohl für die einzelnen Gruppen, sowie für de gemeinsamen Gruppenvergleiche.

3.1 Verhaltensdaten

Die Reaktionszeiten waren sowohl Ausdruck der allgemeinen psychomotorischen Reaktion, als auch ein indirektes Kontrollkriterium für die korrekte Durchführung der Aufgabe.

Der durchschnittliche Wachheitsgrad gemessen mit der *Stanford Sleepines Scale* betrug 2,3 bei Kontrollprobanden (Standardabweichung 0,67;min. max) und 2,4 bei Patient (Standardabweichung 0,96 mit min. und max.).

Die Höhe des gewonnenen Geldbetrages betrug 16,40 euro bei Kontrollen (Standardabweichung 7,26 min, max) und 19,40 bei unmedizierten Schizophreniepatienten (Standardabweichung 8,26 min, max).

3.1.1 Selbsteinschätzungsskala (VAS)

Bei der Auswertung der Selbsteinschätzungsskala zur Wichtigkeit und dem Maß der Anstrengung bei den sieben verschiedenen Bedingungen wurde ein signifikanter Effekt bezüglich des Faktor Bedingung (*cue*) festgestellt ($F = 6,336$ $p = 0,003$). Es wurde kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen beobachtet

($F = 2,065$ $p = 0,168$). Es wurde ebenfalls keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Bedingung (*cue*) und Gruppe beobachtet ($F = 1,106$ $p = 0,410$).

15

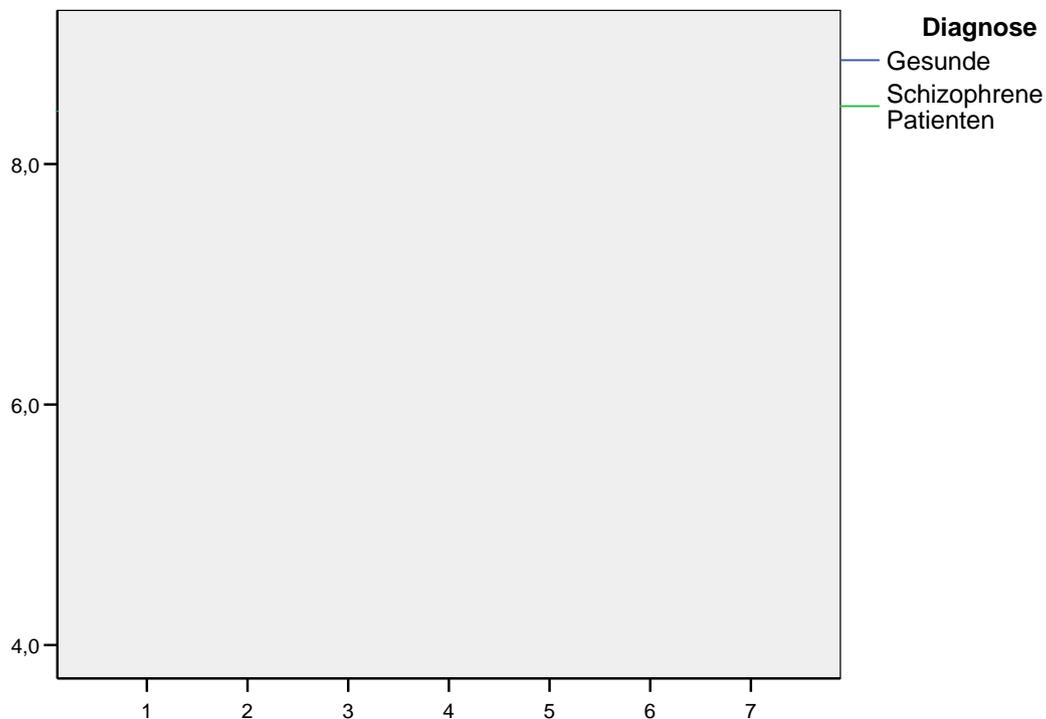


Abbildung 3.1. stellt den durchschnittlichen Maß an Anstrengung, beziehungsweise der beigemessenen Wichtigkeit der sieben verschiedenen Ankündigungsbedingungen Kontrollprobanden und der unmedizierten Schizophreniepatienten dar. Werte der Visuell-Analogskala sind zwischen 1 minimal und 10 maximal. Die sieben Cue-Bedingungen sind

Cue_1 -3,00 euro ; Cue_2 -0,60 euro; Cue_3 -0,10 euro; Cue_4 0,00 euro; Cue_5 + 0,10 euro; Cue_6 + 0,60 euro; Cue_7 + 3,00 euro.

3.1.2 Reaktionszeiten

Die Reaktionszeiten der Patienten waren zwar im Durchschnitt etwas langsamer, allerdings war der Unterschied in keiner der sieben Bedingungen Signifikant ($F = 0,796$ $p = 0,590$).

Wir beobachteten, dass sich die Reaktionszeiten in Abhängigkeit zu den sieben verschiedenen Bedingungen bei beiden Gruppen veränderten. Die schnellsten Reaktionszeiten waren bei der Ankündigung der möglichen Gewinnbedingung des höchsten Betrages 3.00, sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Patientengruppe (268ms; 285ms). Die mögliche Vermeidung des höchsten Verlustbetrages war die zweitschnellste Reaktionszeit (275ms; 290ms). Die neutrale Bedingung wurde von beiden Gruppen mit der langsamsten Reaktion beantwortet (340ms; 319ms). Der Unterschied in der Ankündigungsbedingung hatte einen signifikanten Effekt auf die Reaktionszeit ($F=3,382$ $p=0,031$). Bei der Interaktion zwischen der Gruppe und der Ankündigungsbedingung wurde kein signifikanter Effekt beobachtet ($F=0,796$, $p=0,590$).

Bedingung	Gruppe	Mittelwert	Std	Min.	Max.
1. Verlust 3,00	Kontrollen	275	100	192	509
	Patienten	290	118	193	581
2. Verlust 0,60	Kontrollen	284	100	198	487
	Patienten	296	112	213	589
3. Verlust 0,10	Kontrollen	280	90	204	449
	Patienten	297	107	217	567
4. Neutral	Kontrollen	340	127	223	541
	Patienten	319	119	205	574
5. Gewinn 0,10	Kontrollen	285	133	139	611
	Patienten	309	120	198	614
6. Gewinn 0,60	Kontrollen	287	104	184	537
	Patienten	300	140	195	666
7. Gewinn 3,00	Kontrollen	268	91	190	470
	Patienten	285	116	185	593

Tabelle 3.1. Stellt die Mittelwerte der Reaktionszeiten für die sieben unterschiedlichen Ankündigungsbedingungen in ms dar. Mit Angabe der Standardabweichung und den Minimal und Maximalwerten .

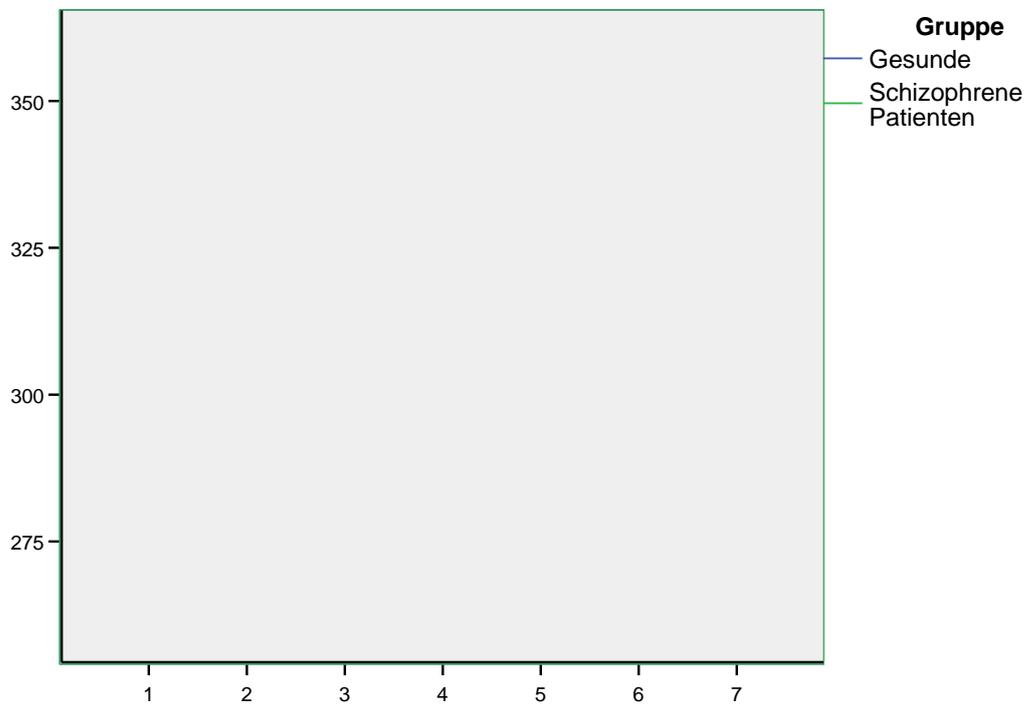


Abbildung 3.2. stellt die Durchschnittlichen Reaktionszeiten in ms für die sieben verschiedenen Ankündigungsbedingungen der Kontrollprobanden und der unmedizierten Schizophreniepatienten dar.

Cue_1 -3,00 euro ; Cue_2 -0,60 euro; Cue_3 -0,10 euro; Cue_4 0,00 euro; Cue_5 + 0,10 euro; Cue_6 + 0,60 euro; Cue_7 + 3,00 euro

3.2 Aktivierungen bei Antizipation von Gewinnbedingung und Verlustbedingung

3.2.1 Ergebnisse der Kontrollpersonen bei der Antizipation von Gewinnbedingung

Die Gesunden Kontrollpersonen zeigten eine signifikante Erhöhung der BOLD-Anwort in der Zielregion, dem ventralen Striatum beidseitig, während der Erwartungsphas von möglicher Gewinnankündigung im Vergleich zur neutralen Ankündigung. Talairachraumkoordinaten (x,y,z) links: (-21,6,-3), $t = 5,63$; rechts: (9,6,-5), $t = 4,26$, $p < 0,05$ FWE-korrigiert für das ventrale Striatum (VOI). Ebenfalls wurde auch eine Erhöhung des BOLD-Signals in anderen Hirnregionen beobachtet: Putamen links, Nucleus Caudatus beidseits, Insula links, Gyrus Angularis links, Cuneus links, Mittelhirn rechts. Da diese Hirnregionen nicht teil der Fragestellung waren wurden sie in der

Tabelle für das Signifikanzniveau $p < 0,001$ unkorrigiert mit einer Clustergröße von mindestens 20 Voxel angegeben.

Gehirnareale	Seite	t	Talairach Koordinaten			Brodmann Areal
			x	y	z	
Ventrales Striatum incl. NAcc	L	5,63*	-21	6	-3	-
	R	4,26*	9	6	-5	-
Putamen	L	6,62	-24	6	0	-
	R	3,80	33	-20	-1	-
Nucleus Caudatus Kopf	L	5,42	-12	9	0	-
	R	5,01	9	9	2	-
Nucleus Caudatus Schwanz	L	6,08	-30	-40	10	-
Gyrus temporalis medialis	L	4,60	-33	-58	11	BA 19
	R	4,00	65	-15	12	BA 21
Gyrus Parahippocampales	L	5,92	-27	-45	9	BA 30
	R	4,20	-33	-44	-5	BA 19
Gyrus temporalis inferior	L	3,81	-45	-56	5	BA 19
	R	3,60	-48	-50	0	BA 37
Hippocampus	L	3,51	-30	-32	-8	-
Gyrus temporalis mediales	L	4,33	-42	-67	9	BA 37
Insula	R	4,02	30	-27	9	BA 41
Gyrus angularis	L	5,62	-33	-56	36	BA 39
	R	4,43	27	-56	36	BA 39
Gyrus occipitalis medialis	L	4,42	-24	90	10	BA 18
	R	5,33	30	-84	2	BA 18
Gyrus occipitalis inferior	R	4,50	36	-76	-1	BA 19

Tabelle 3.2. zeigt die Aktivierungen der Kontrollgruppe während der Antizipationsphase bei der Gewinnbedingung gegen Neutralbedingung. L steht für links R für rechts

* $p < 0,05$ FWE-korrigiert für die Zielregion ventrales Striatum VOI
alle andere Ergebnisse sind unkorrigiert für $p < 0,001$ mit Clustergröße von 20 Voxel

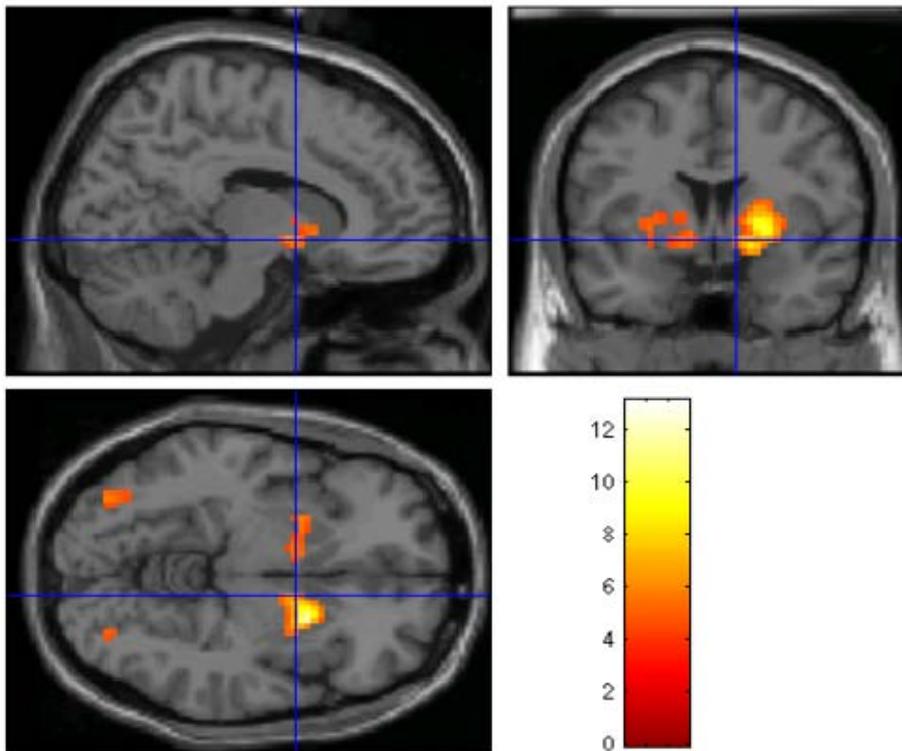
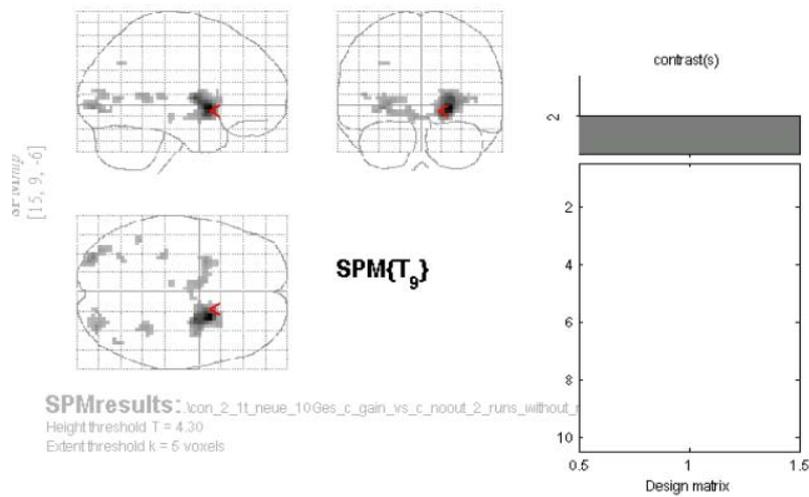


Abbildung 3.3. Aktivierungen der gesunden Kontrollen bei der Antizipation von möglicher Gewinn- vs. Neutralbedingung zur Darstellung $p < 0,001$ unkorrigiert. SPM2- Results mit der Darstellung des Kontrasts und Farbkodierung der t-Werte.

3.2.2 Ergebnisse der Kontrollpersonen bei der Antizipation von Verlustbedingung

Während der Erwartungsphase von möglicher Verlustankündigung im Vergleich zur neutralen Ankündigung wurde eine beidseitige signifikante Erhöhung der BOLD-Antwort im ventralen Striatums beobachtet. Talairachraumkoordinaten (x,y,z) links: (-15,11,-6), $t = 6,86$; rechts: (9,6,-5), $t = 5,06$ $p < 0,05$ FWE- korrigiert für das ventrale Striatum VOI). Aktivitätszunahmen in für diesen Kontrast wurden auch in folgenden Regionen beobachtet:

Putamen links, Nucleus caudatus rechts, Gyrus frontalis inferior links, Gyrus temporalis superior links, Gyrus temporalis medialis links, Insula links, Gyrus Parahippocampales beidseitig, Hippocampus links, Posteriores Cingulum beidseitig, Cuneus links, Thalamus links und Substantia nigra rechts. Die Talairachkoordinaten und die t-Werte finden sich in der Tabelle 3.3.

Gehirnareale	Seite	t	Talairach Koordinaten			Brodmann Area
			x	y	z	
Ventral Striatum	L	6,86*	-15	11	-6	-
	R					
incl. NAcc		5,06*	9	6	-5	-
Putamen	L	6,86	-15	11	-6	-
Caudate	R	4,85	18	18	2	-
Inferior Frontal Gyrus	L	6,26	-42	20	2	BA 47
Superior Temporal Gyrus	L	7,48	-48	0	3	BA 22
	L	7,26	-50	-32	10	BA 41
Middle Temporal Gyrus	L	7,12	-48	-52	3	BA 37
	R	6,23	48	-58	0	BA 37
Insula	L	6,40	-42	-17	6	BA 13
Parahippocampal Gyrus	L	6,13	-24	-24	-6	BA 28/30
	R	5,65	27	-47	-3	BA 19
Hippocampus	R	4,48	33	-44	2	
Posterior Cingulate	L	6,77	-15	-61	6	BA 30
	R	8,13	21	-64	6	BA 30
Cuneus	L	8,38	-18	-84	10	BA 17
Thalamus	L	6,42	-18	-26	12	-
Substantia Nigra	R	7,59	6	-15	-7	-

3.2.3 Ergebnisse der Schizophreniepatienten bei der Antizipation von Gewinnbedingung

Die Schizophreniepatienten zeigten sowohl bei der möglichen Gewinnbedingung wie auch bei der möglichen Verlustbedingung im Vergleich zu der Neutralbedingung keine signifikanten Aktivitätszunahme im ventralen Striatum. Auch wurden keine Aktivitätsänderungen in anderen Gehirnarealen beobachtet. Allerdings fanden sich Aktivitätserhöhung auf einer niedrigeren Signifikanzschwelle, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die nichtvorhandenen Aktivierungen nicht auf das nicht verstehen der Aufgabe zurückzuführen sind, sondern Paradigmaspezifische Ergebnisse darstellen.

Gain vs Nooutcome:

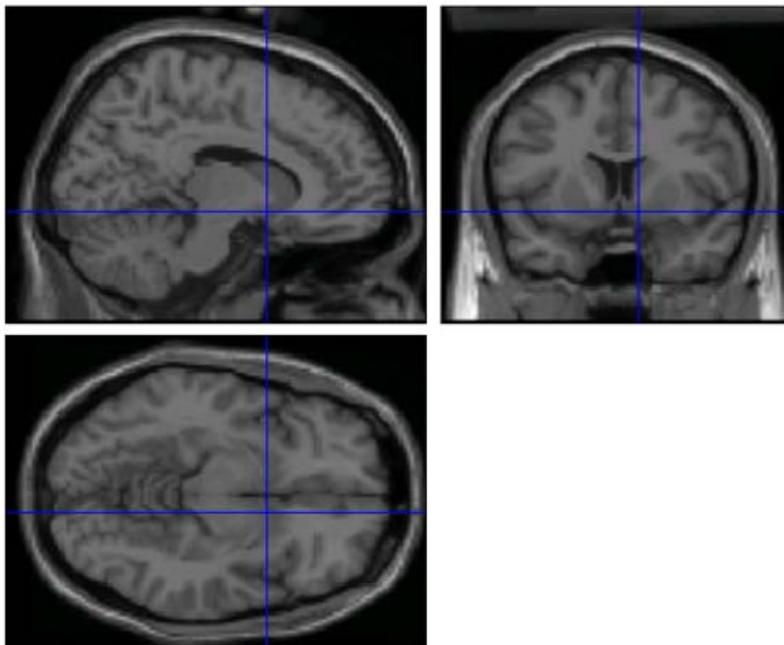
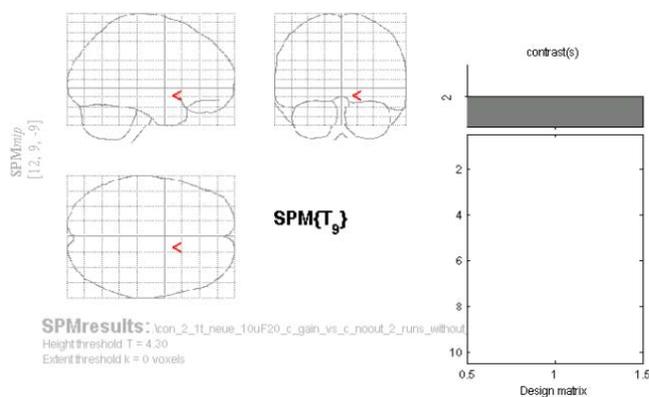
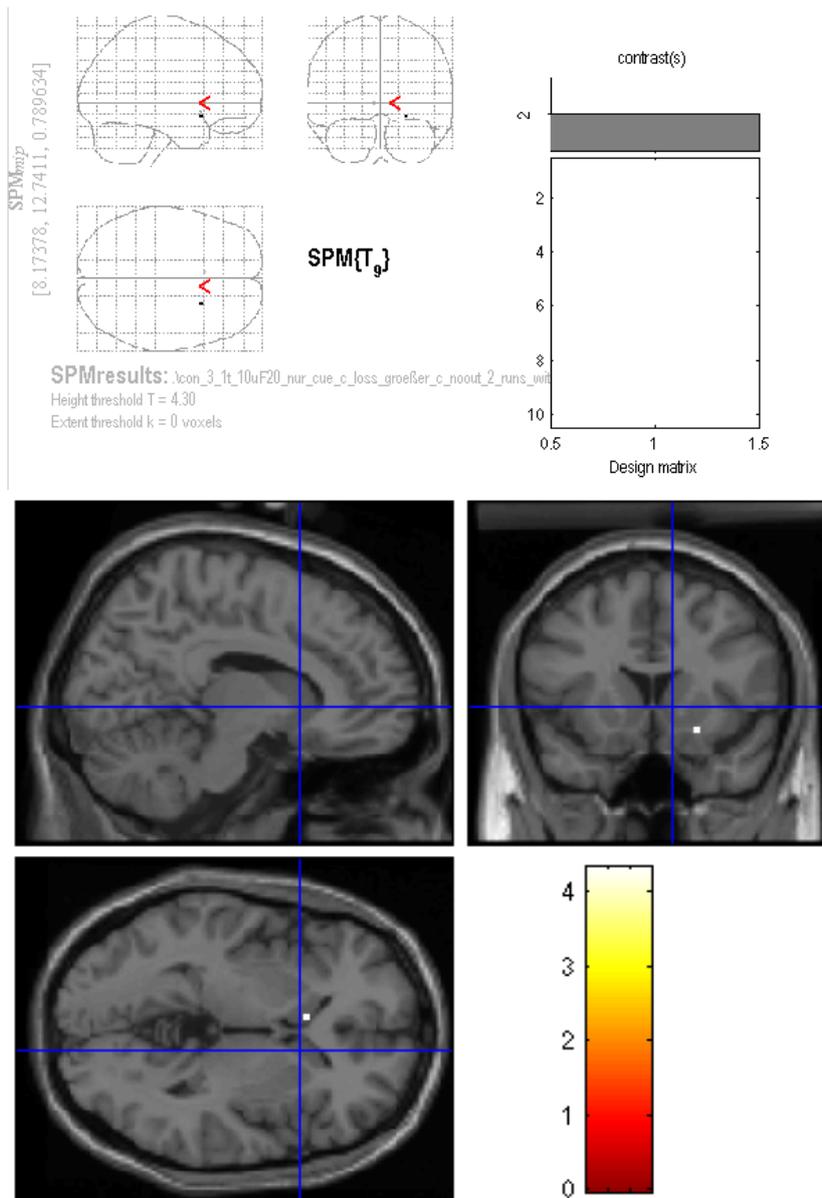


Abbildung 3.5.

Aktivierungen der Schizophreniepatienten bei der Antizipation von möglicher Gewinn vs. Neutralbedingung zur Darstellung $p < 0,001$ unkorrigiert. Kontrast aus SPM2- Results mit der Darstellung des Kontrasts und Farbkodierung der t-Werte.

3.2.4 Ergebnisse der Schizophreniepatienten bei der Antizipation von Verlustbedingung



x	y	z
Rechtes caudatus	Kopf des Nucl L	4,31 6 17 -1

Abbildung 3.6.

Aktivierungen der Schizophreniepatienten bei der Antizipation von möglicher Verlust- vs. Neutralbedingung zur Darstellung $p < 0,001$ unkorrigiert. Kontrast aus SPM2- Results mit der Darstellung des Kontrasts und Farbkodierung der t-Werte.

3.2.5. Ergebnisse der Gruppenvergleiche Kontrast Kontrollgruppe verglichen mit Patientengruppe bei der Antizipation der Gewinnbedingung

Bei der Antizipation der möglichen Gewinnbedingung verglichen mit der Neutralbedingung zeigten die Kontrollprobanden einen signifikant höheren Anstieg des BOLD-Signals im ventralen Striatum, als unmedizierte Schizophreniepatienten (-15,9,-3; $t = 3.29$, $p < 0,05$ FWE-korrigiert für das ventrale Striatum VOI).

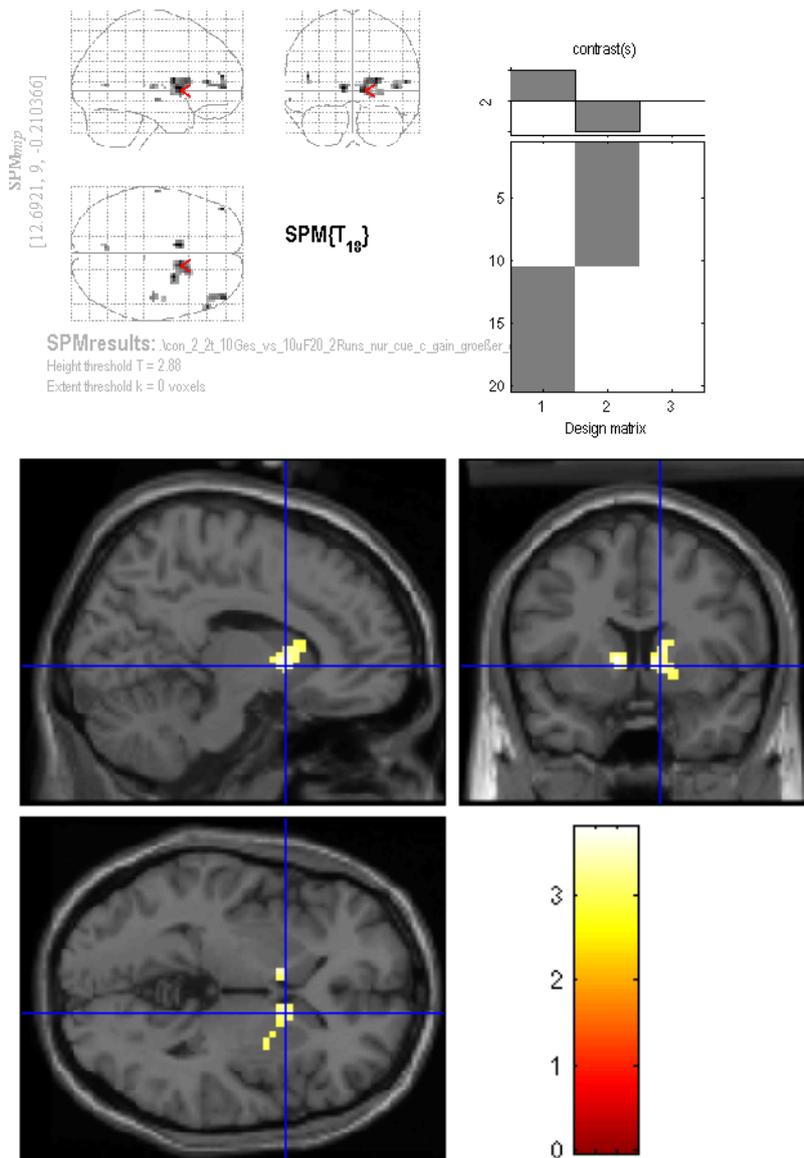


Abbildung 3.7.

Vergleich der Aktivierungen zwischen der Kontrollgruppe und der Schizophreniepatientengruppe bei der Antizipation von möglicher Gewinnbedingung gegen die Neutralbedingung. Aus SPM2- Results mit der Darstellung des Kontrasts und Farbkodierung der t-Werte. Zur Darstellung $p < 0,005$ unkorrigiert.

3.2.6. Ergebnisse der Gruppenunterschiede Kontrast Kontrollgruppe verglichen mit Patientengruppe bei der Antizipation der Verlustbedingung

Bei der Antizipation der möglichen Verlustbedingung verglichen mit der Neutralbedingung zeigten die Kontrollprobanden ebenfalls eine signifikant höheren Anstieg des BOLD-Signals im ventralen Striatum, als unmedizierte Schizophreniepatienten (-18,6,-5; $t = 3.24$, $p < 0,05$ FWR-korrigiert für das ventrale Striatum VOI).

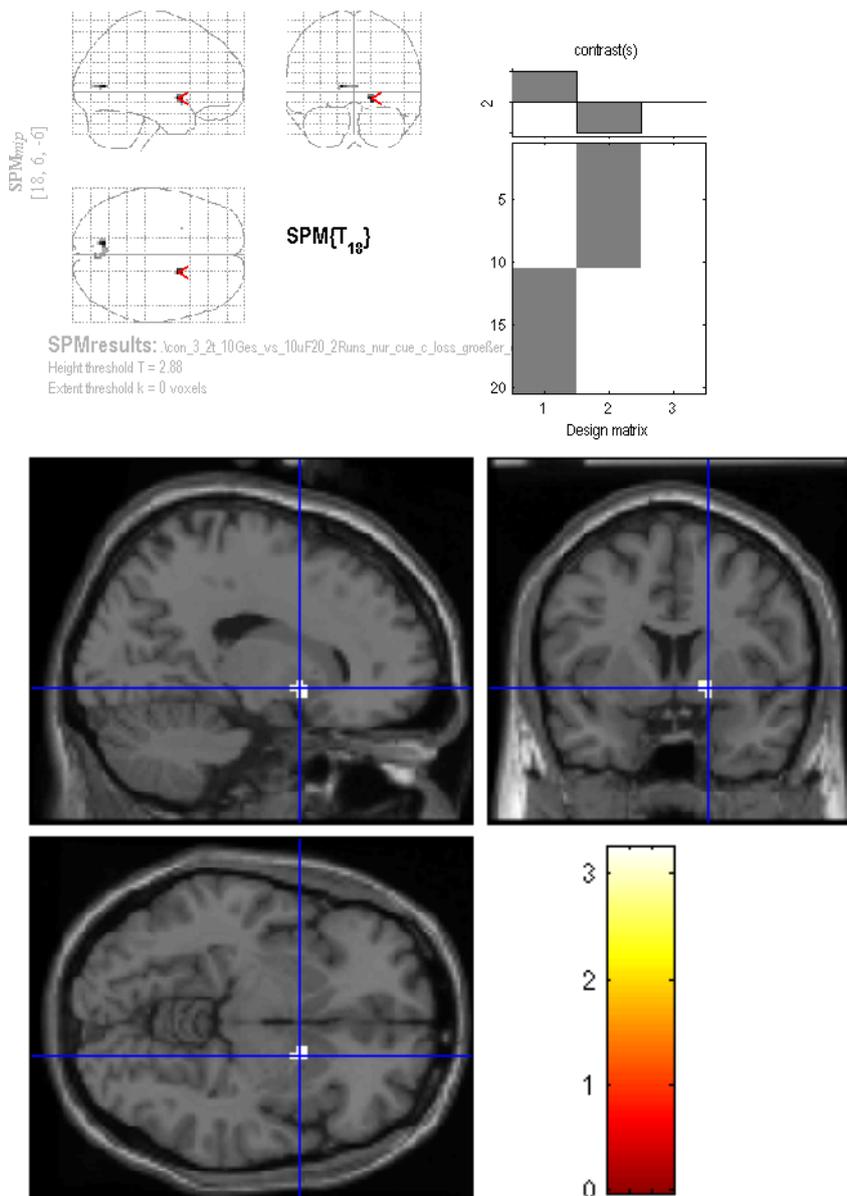


Abbildung 3.8.

Vergleich der Aktivierungen zwischen der Kontrollgruppe und der Schizophreniepatientengruppe bei der Antizipation von möglicher Verlustbedingung gegen die Neutralbedingung. Aus SPM2- Results mit der Darstellung des Kontrasts und Farbkodierung der t-Werte. Zur Darstellung $p < 0,005$ unkorrigiert.

3.2.7. Ergebnisse der Gruppenunterschiede Kontrast Patientengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe

Bei dem umgekehrtem Gruppenvergleich zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Aktivitätsunterschiede in der Zielregion weder für den Kontrast mögliche Gewinnankündigung gegen Neutralbedingung, noch für den Kontrast mögliche Verlustankündigung gegen Neutralbedingung gefunden.

3.3 Korrelationen des BOLD-Signals mit der Psychopathologie

Es wurde die Hypothese untersucht, ob die Stärke der Negativsymptomatik bei den Schizophreniepatienten mit der Höhe des BOLD-Signals im ventralen Striatum während der Antizipation von möglichen Gewinnankündigung und Verlustankündigung korreliert.

Die verminderte Aktivierung des linken ventralen Striatums bei der Antizipation der möglichen Gewinnbedingung korrelierte signifikant mit dem Grad der Negativsymptomatik gemessen mit PANSS (Spearman's $R = -0,66$, $p = 0,04$). Es wurde eine umgekehrte Korrelation zwischen der Stärke des BOLD-Signals im linken ventralen Striatum während der Ankündigungsphase der Gewinnbedingung und dem Grad der Negativsymptomatik beobachtet.

Allerdings erreichte auch die Korrelation zwischen Stärke des BOLD-Signals im ventralen Striatum während der Ankündigungsphase der Gewinnbedingung und dem Grad der Positivsymptomatik und der Gesamtsymptomatik einen fast statistisch signifikanten Wert (PANSS positiv Spearman's $R = -0,61$, $p = 0,06$). Die Stärke der Symptomausprägung der beiden Skalen korrelierte signifikant miteinander ($R = 0,82$ $p = 0,004$).

Es wurde weiterhin überprüft in wie weit andere Faktoren Einfluss auf die Korrelation ausübten. Alter, Erkrankungsdauer, der Gewinnbetrag, der tägliche Zigarettenkonsum, die Zeitdauer wann die letzte Zigarette vor der Untersuchung geraucht wurde, wurden als potentielle Störvariablen untersucht. Es wurden keine signifikanten Korrelationen mit diesen Faktoren gefunden (Pearson's R : zwischen $-0,45$ und $0,32$, alle $p > 0,2$).

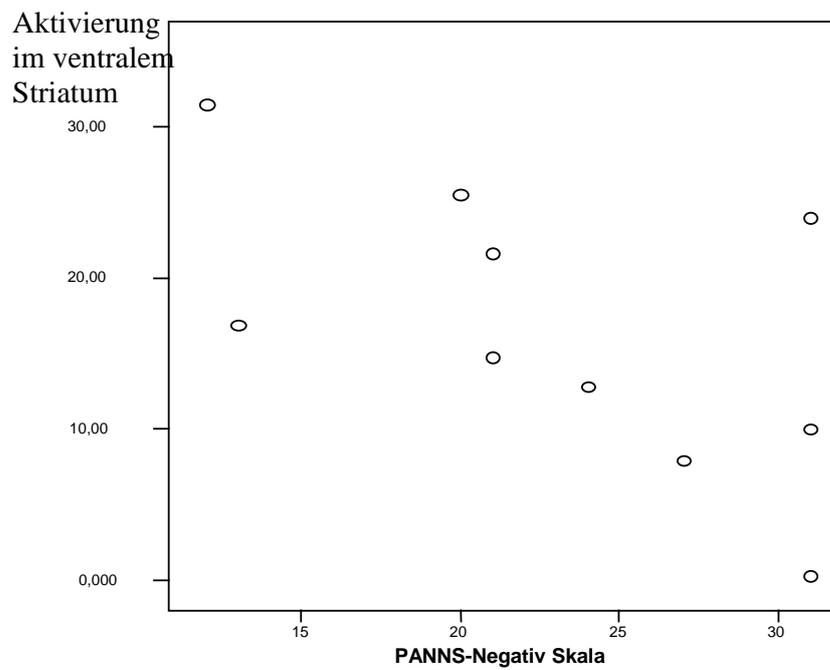


Abbildung 3.9.

Stellt die Korrelation zwischen der Stärke des BOLD-Signals im linken ventralen Striatum während der Ankündigungsphase der Gewinnbedingung und dem Grad der Negativsymptomatik der unmedizierten Schizophreniepatienten dar. (Spearman's R = -0,66, p = 0,04)

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob bei unmedizierten Schizophreniepatienten das ventrale Striatum als Kernregion des dopaminergen Verstärkungssystems eine veränderte Aktivität aufweist und ob eine Zusammenhang zwischen der Dysfunktion des dopaminergen Verstärkungssystems und der Negativsymptomatik der Patienten besteht.

Wir formulierten die Hypothese, dass unmedizierte Schizophreniepatienten eine veränderte BOLD-Antwort in ventralen Striatum als Teil des motivationalen Netzwerkes, bei der Ankündigung von möglichen Gewinnbedingungen, welche zur Handlung anspornen, aufweisen. Weiterhin wurde die Hypothese formuliert, dass diese veränderte Aktivität im ventralen Striatum während der Ankündigungsphase mit der Stärke der Negativsymptomatik der Patienten korreliert. Dazu wurden 10 unmedizierte Schizophreniepatienten und 10 gesunde Kontrollprobanden während der Durchführung des „MID-Paradigmas“, eines Geld-Gewinn-Spiels mittels fMRT untersucht. Diese Untersuchung stellt eine Pilotstudie dar, da nach unserem Kenntnisstand, bisher keine speziellen Paradigmen zur Untersuchung des dopaminergen Verstärkungssystem bei unmedizierten Schizophreniepatienten mit der funktionellen Magnetresonanztomographie durchgeführt wurden.

Wir haben in dieser Untersuchung festgestellt, dass Schizophreniepatienten eine veränderte Aktivierung im dopaminergen Verstärkungssystem aufweisen, im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden.

Bevor die Ergebnisse im Kontext des heutigen Standes zur Schizophrenieforschung diskutiert werden, soll kurz auf den Punkt der erfolgreichen Teilnahme an der Untersuchung selbst, als Voraussetzung zur Diskussion der Ergebnisse eingegangen werden.

4.1 Untersuchungspersonen und Verhaltensdaten

Es wäre möglich, dass die Patienten während der Messung in der Ankündigungsphase gar nicht mit der Antizipation der Gewinn-oder Verlustbedingung beschäftigt waren, sondern ihre Aufmerksamkeit auf ganz andere Dinge richteten, da Konzentrationsstörungen und assoziative Lockerung auch typische Begleitsymptome der Schizophrenien sind. (Dies betrifft natürlich auch

die Kontrollpersonen, allerdings diskutieren wir diesen Punkt bei der Patientengruppe, da bei ihnen eine Minderaktivierung des ventralen Striatums in der Ankündigungsphase beobachtet wurde, gesunde Kontrolle zeigten ja eine signifikante Erhöhung des BOLD-Signals in der Ankündigungsphase). Es stellt sich also die Frage: Haben die Patienten an der Untersuchung entsprechend der Anforderung des Paradigmas teilgenommen und woher können wir das wissen? Schon unmittelbar nach der Messung in Scannerraum wurden die Untersuchungspersonen befragt wie sie sich in den einzelnen Durchgänge gefühlt haben, wie ihre Konzentration war, ob sie abgelenkt waren oder an etwas anderes gedacht haben. Dies lieferte eine grobe Orientierung über die mentale Teilnahme an der Untersuchung, allerdings mehr einer indirekten Natur. Dennoch war bereits hier schon ein Patient aufgefallen der vermehrt kommentierende Selbstgespräche führte, trotz der Bitte zu versuchen, diese zu unterlassen. Er wurde nachträglich aus der Auswertung ausgeschlossen weil seine Kopfbewegungen größer als die festgesetzten Grenzen für Translationsbewegungen waren. Bei weiteren zwei Patienten wurden wiederholt Ausfälle von Reaktionszeiten bei verschiedenen Bedingungen beobachtet. Auch diese wurden aus der Auswertung herausgenommen, weil sie die Aufgabe nicht den Anforderungen entsprechend durchführten.

Die Ergebnisse der Visuell-Analog-Skala bilden die Eigenbewertung der Untersuchungspersonen bezüglich ihres eigenen Maßes an Anstrengung und der Einschätzung der subjektiven Wichtigkeit bei den Gewinn und Verlustbedingungen ab. Beide Gruppen zeigten eine Differenzierung der verschiedenen Ankündigungsbedingung und bewerteten die neutrale Bedingung als die unwichtigste.

Ein wichtiges nachträgliches Kontrollkriterium für die erfolgreiche Teilnahme an der Untersuchung waren die Reaktionszeiten der sieben verschiedenen Bedingungen und die Endbetrag der einzelnen Durchgänge. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Patientengruppe waren die jeweils schnellsten durchschnittlichen Reaktionszeiten bei der Bedingung mit dem höchstmöglichen Betrag von 3 Euro. Die durchschnittliche Reaktionszeit der Patientengruppe war 285 ms bei der Gewinnbedingung von 3 Euro und 290 ms bei der Verhinderung von der Verlustbedingung von 3 Euro. Nennenswert ist auch, dass beide Gruppen eine deutliche Verlangsamung in der Reaktionszeit bei der Neutralbedingung aufwiesen, wo ihnen bewusst war dass sie weder Gewinn noch Verlust zu erwarten haben. Die Reaktionszeit der Neutralbedingung war bei beiden Gruppen signifikant langsamer, verglichen mit allen anderen 6 Bedingungen ($p < 0,003$). Dies könnte als Hinweis verstanden werden, dass beide Gruppen die Unterscheidung der verschiedenen Bedingungen während der Untersuchung aktiv zu Kenntnis nahmen. Auch hätte sich ein mangelndes Teilnehmen am Spielgeschehen in dem

Endbetrag sichtbar gemacht. Da die Anzahl der Verlustbedingungen gleich mit der Gewinnbedingungen war, führte ein nicht Reagieren bei der Ankündigung der möglichen Verlustbedingung zum abziehen des angezeigten Betrages von dem Gesamtkontostand des Teilnehmers. Am Ende des Durchganges wurde derjenige, der keine Reaktion zur Verhinderung der Verlustbedingung unternimmt, einen Verlustbetrag auf seinem Konto aufweisen. Dies war ebenfalls bei einer Person der Fall die auch aus der Auswertung ausgeschlossen werden musste.

Eine weitere Kontrolle erfolgte nach der Messung durch neuropsychologische Testung mit dem D2-Test. Hierbei wurde die Konzentration und Aufmerksamkeitsfokussierung bei leichten Routineaufgaben überprüft. Die Gruppe der Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,1$) in ihrer Konzentrationsleistung verglichen mit der Gruppe der Kontrollprobanden. Der Grad der verbalen Intelligenz gemessen mit dem WST-Test zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p > 0,27$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auf der Verhaltensebene, die Veränderungen der Reaktionszeiten, die Selbsteinschätzung der Wichtigkeit der verschiedenen Beträge und die Summe des Endbetrags bei der Gruppe der schizophrenen Patienten und der Kontrollen sich nicht signifikant voneinander unterschieden. Es kann davon ausgegangen werden, dass beide Gruppen den Untersuchungsanforderungen bei der Durchführung entsprochen haben und die Aktivierungsergebnisse paradigmaspezifische Veränderungen abbilden.

4.2 Nucleus accumbens, Dopamin und BOLD-Signal

Es soll nun kurz auf den Zusammenhang zwischen Dopaminfreisetzung im ventralen Striatum und BOLD-Signal eingegangen werden.

Eine erhöhte phasische, stimulusabhängige Dopaminfreisetzung im Nucleus Accumbens wurde bei der Antizipation von Belohnungsanzeigenden Reizen in Konditionierungsexperimenten bei Affen beobachtet [Schultz et al., 1993,2002]. Diese Neurotransmission ist in Lernvorgänge involviert und vermittelt die Hinwendung der Aufmerksamkeit auf Reize, welche als neuartig und interessant eingestuft werden [Schultz 1993, 1999 Robinson & Berridge 1993, 1998]. Menon und Mitarbeiter (2007) konnten zeigen dass eine pharmakologische Einflussnahme auf die dopaminerge Neurotransmission mit einer Veränderung des BOLD-Signals im Nucleus accumbens korespondiert. In einem

Konditionierungsexperiment wurden Probanden mit Placebo, Amphetamin und Haloperidol behandelt. Nur die Placebogruppe zeigte eine Aktivierung im ventralen Striatum während der Erwartungsphase. Probanden welche Amphetamin eingenommen hatten zeigten eine weite Breite von Aktivierungen inklusiv ventrales Striatum, Putamen, Globus Pallidus, Insula, Substantia nigra. Die mit Haloperidol behandelte Gruppe zeigte keinerlei signifikante Aktivierungen [Menon et al., 2007]. Demnach kann Amphetamin durch gesteigerte Dopaminfreisetzung zu einer Zunahme der Aktivität und Haloperidol, durch Blockade der D2-Rezeptoren zu einer Abnahme der Aktivität im Nucleus Accumbens führen.

Die Gabe von Ketamin, wie auch Dizocilpin, eines selektiven NMDA-Rezeptorantagonisten vermag die Rate der neuronalen Feldpotentiale im Nucleus accumbens zu reduzieren. Eine Vorbehandlung mit D2-Antagonisten Haloperidol verhindert die ketamininduzierte Reduktion der Feldpotentiale. Die Vorbehandlung mit einem D1-Rezeptorantagonisten scheint aber keinen Einfluss auf diesen Effekt zu haben [Hunt et al., 2005]. Dieser Befund deutet auf eine unterschiedliche Beteiligung von D1/D2-Rezeptoren bei der Vermittlung von glutamergen Inervation des Nucleus accumbens hin.

Knutson und Gibbs (2007) versuchen in einer Übersicht, die neurophysiologischen Zusammenhänge zwischen der Dopamintransmission im Nucleus accumbens und dem BOLD-Signal aufzuzeigen [Knutson and Gibbs 2007]. Es wurde beobachtet, dass bei Ratten, ein kokaininduzierter Anstieg des Blutvolumen im Nucleus accumbens, durch die Blockade der D1-Rezeptoren unterbunden werden kann [Marota et al., 2000]. Ein ähnlicher Effekt wurde auch für Amphetamin beschrieben [Dixon et al., 2005]. Die Autoren vermuten einen stärkeren Einfluss der postsynaptischen D1-Rezeptoren auf den Anstieg des BOLD-Signals und eher eine modulierende Funktion der D2-Rezeptoren [Knutson and Gibbs 2007].

Es wird auch angenommen, dass der Anstieg des Blutflusses in den Hirngefäßen, durch Amphetamininjektion induziert, weniger durch lokaler Metaboliten wie Laktat, H⁺, K⁺ vermittelt wird, sondern durch Veränderung der dopaminergen Neurotransmission zustande kommt [Astrup et al., 1978]. Choi et al., [2006] konnten zeigen dass bei einer systemischen NO-Inhibition, (als Substrat für lokale Faktoren) trotzdem ein amphetamininduzierter Anstieg des Blutvolumens im Nucleus accumbens stattfindet. Auch scheint eine enge zeitliche Kopplung, zwischen der Amphetamininjektion und der Änderung des BOLD-Signals zu bestehen und eine Läsion striataler Dopaminbahnen führt zur Abnahme des BOLD-Signals auf der Seite der Läsion, nicht aber auf der Gegenseite [Chen et al., 1997]. Diese Befunden lassen sich dahingehend interpretieren, dass der beobachtet Anstieg des BOLD-Signals im ventralen Striatum speziell auf die Veränderung der dopaminergen Neurotransmission zurückzuführen ist,

und nicht durch eine generelle Stoffwechselerhöhung, oder durch lokale Stoffwechselprodukte der Gefäße verursacht wird [Choi et al., 2006].

Die Datenlage erlaubt aktuell allerdings noch keine gesicherten Aussagen zu der kausalen Beteiligung der einzelnen Dopaminrezeptorsubtypen im ventralen Striatum und die genauere Modulation des Dopaminstoffwechsels, der zellulären Signaltransduktion und deren Wechselwirkung mit andern Transmittersystemen [Guillin et al., 2007] [Carlsson, 2006].

4.3 Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Gruppen

4.3.1 Diskussion der Ergebnisse der gesunden Kontrollen

Bei der Antizipation von möglichen Gewinnbedingungen zeigten gesunde Kontrollprobanden einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals im ventralen Striatum verglichen mit der Antizipation der neutralen Bedingung in unserer Untersuchung. Während der Antizipation von möglichen Verlustbedingungen wurde ebenfalls ein signifikanter Anstieg des BOLD-Signals im ventralen Striatum verglichen mit der neutralen Bedingung beobachtet.

Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Knutson zeigten eine Aktivitätszunahme im rechten Nucleus accumbens bei gesunden Kontrollen nur während der Antizipation von möglichen Gewinn [Knutson et al., 2001a]. Bei der Antizipation der Verlustbedingung aktivierten die Probanden den rechten Nucleus caudatus aber nicht den Nucleus accumbens. Zwar diskutieren sie dieses Ergebnis als eine mögliche funktionale Dissoziation, zwischen ventralen Striatum und medialen caudatus, verweisen allerdings auch auf Arbeiten von Salamone, welcher eine Beteiligung des Nucleus accumbens bei Antizipation sowohl angenehmer, als auch unangenehmer Ereignisse postuliert [Salamone et al., 1997]. Die Arbeitsgruppe von Kapur beobachteten eine Aktivierung des ventralen Striatums auch bei Antizipation von unangenehmen Reizen [Jensen et al., 2003]. Eine Erhöhung der Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens wurde auch bei Situationen beschrieben, wenn unangenehme Reize durch mögliche motorische Reaktion vermieden werden können [Ikemoto and Panksepp 1999]. Die Arbeitsgruppe von Zink (2004) wies darauf, dass Reize, die generell als neuartig und bedeutsam (saliente) interpretiert werden, das ventrale Striatum aktivieren. Die mesolimbischen Dopaminneurone scheinen ihre Aktivität bei der Antizipation neuartigen Stimuli zu erhöhen, unabhängig von der Valenz der Stimuli [Ohyama et al., 2000] [Jensen et al., 2007].

Wir beobachteten bei gesunden Kontrollen eine ähnlich starke Aktivitätszunahme im ventralen Striatum beidseitig, bei der Antizipation der möglichen Gewinnbedingung und der Verlustbedingung, so dass unsere Ergebnisse die These von Zink und Salomone bestätigen.

4.3.2 Diskussion der Ergebnisse der Schizophreniepatienten

Die Patienten zeigten tendenziell stärkere Aktivierungen bei der Antizipation von Verlustbedingung, als bei der Gewinnbedingung. Eine signifikante Veränderung des BOLD-Signals wurde weder bei der Antizipation der möglichen Gewinnbedingung noch bei der Antizipation der möglichen Verlustbedingung beobachtet.

Die Arbeitsgruppe von Schneider führte ein Paradigma zur emotionalen Verarbeitung durch. Es wurden Gesichter mit unterschiedlichen emotionalen Ausdruck gezeigt und Untersuchungspersonen wurden aufgefordert sich in die dargestellte Stimmung (Freude, Trauer) hineinzusetzen. Bei Schizophreniepatienten wurde eine verminderte Aktivierung der Amygdala bei Präsentation von traurigen Gesichter, im Vergleich zu Kontrollprobanden beobachtet [Schneider et al., 1998]. Eine Minderaktivierung in Verarbeitung emotionaler Prozesse involvierter limbischer Strukturen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet [Gur et al., 2002],[Rubia et al., 2001], [Takahashi et al., 2004].

Da bei Schizophreniepatienten eine Dysfunktion fronto-temporo-limbischen Strukturen vermutet wird [Friston, 1998], [Weinberger and Lipska 1995], scheint eine Verminderung der Aktivität bestimmter Hirnregionen ein häufiger Befund zu sein und die Ergebnisse sollten in ihrer Aussagekraft im Kontext des Paradigmas und der formulierten Hypothese diskutiert werden. Darauf wird im folgendem weiter eingegangen.

4.4 Diskussion der Ergebnisse der Gruppenunterschiede

Wir beobachteten dass unmedizierte Schizophreniepatienten, im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden eine verminderte BOLD-Antwort im linken ventralen Striatum bei der Antizipation von möglichen Gewinnbedingungen aufweisen. Bei Antizipation von möglichen Verlustbedingungen beobachteten wir ebenfalls eine Reduktion des BOLD-Signals im linken ventralen Striatum im Vergleich zu der Kontrollgruppe.

Dieses Ergebnis bestätigt unsere Ausgangshypothese, dass Schizophreniepatienten eine veränderte Aktivierung des ventralen Striatums bei der Antizipation von Belohnungsanzeigenden Reizen aufweisen.

Die Minderaktivierung der Patienten im linken ventralen Striatum bei der Antizipation von möglichen Gewinnbedingung verglichen mit der Neutralbedingung, zeigte eine umgekehrte signifikante Korrelation mit dem Grad der Negativsymptomatik. Die Korrelation mit der Positivsymptomatik war grenzwertig nicht signifikant ($R = -0.61$, $p = 0.06$). Eine größere Untersuchungsgruppe mit einer differenzierten Betrachtung der Symptomausprägung, in dem zum Beispiel zwischen einer Gruppe mit vorherrschender Negativsymptomatik und eine mit Positivsymptomatik unterschieden wird könnte diese Ergebnisse weiter differenzieren und wäre für spätere Untersuchungen wünschenswert.

Eine ebenfalls verminderte Aktivierung des ventralen Striatums, als Ausdruck der möglichen Negativsymptomatik bei Schizophreniepatienten, wurde von Crespo-Facorro und Mitarbeitern (2001) beschrieben. Sie untersuchten emotionale Verarbeitung von angenehmen und unangenehmen Gerüchen bei 18 Schizophreniepatienten mit gemischter Medikation und 16 Kontrollen in einer PET-Studie. Patienten zeigten eine verminderte Aktivierung von limbischen Arealen wie linkes Insula, linkes Gyrus parahippocampanes, linkes Gyrus temporalis superior und rechtes Nucleus accumbens, obwohl die subjektive Einschätzung der Gerüche bei Patienten, sich von Gesunden nicht unterschieden (frontale Mehraktivierung kompensatorisch) [Crespo-Facorro et al., 2001].

Die Region des ventralen Striatums wird als ein Teil eines gemeinsamen funktionellen Netzwerkes betrachtet, zu dem auch Regionen wie Orbitofrontalkortex, anteriores Cingulum, Amygdala, die Hippocampusformation, die Inselrinde, der Thalamus, Anteile des Mittelhirns dazugehören [O'Doherty et al., 2002], [Kirsch. et al., 2003], [Ernst et al., 2004], [Wittmann et al., 2005]. In der Antizipationsphase von möglicher Gewinnbedingung in unserer Untersuchung, aktivierten die Gesunden den Mittelhirn mit Substantia nigra, das dorsale Striatum, die Inselrinde, Hippocampus und Gyrus Parahippocampanes und Teile des Präfrontalcortex. Diese Regionen wurden bei Patienten geringer aktiviert, was als Hinweis auf eine Störung der fronto-temporale Konnektivität zwischen diesen Hirnbereichen angesehen werden könnte [Friston, 1998].

Die Gabe von Amphetamin vermag durch Dopaminfreisetzung aus präsynaptischen Endigungen psychoseähnliche Zustände hervorzurufen [Angrist and Gershon 1970]. Bei Gesunde Probanden scheint die Gabe von Amphetamin in einer wirksamen Dosierung zu einer veränderten Aktivität des ventralen Striatums während der Antizipation von möglichen Geldgewinn- und Verlustbedingungen zu führen [Knutson et al., 2004].

Knutson et al. verglichen in einer Doppel-blind Studie eine Gruppe, welche eine Amphetamingabe (0,25mg/kg) bekam, mit einer Kontroll-Gruppe bei der Durchführung des Geld-Gewinnspiels. Während die unbehandelte Kontrollen eine beidseitige Aktivierung des Nucleus accumbens in der Antizipation von Gewinnbedingung aufwiesen, zeigte die Gruppe der mit Amphetamin behandelten eine reduzierte Aktivierung des ventralen Striatums. Auch bewertete diese Gruppe ihre positiven Gefühle bei den Verschiedenen Beträgen der Gewinn- und Verlustbedingung mit weniger Unterschied bezüglich der einzelnen Bedingungen als die unbehandelten Kontrollen. Die Autoren interpretierten dies, als eine „Unterschiede ausgleichenden“ Wirkung von Amphetamin, welche eine Reduktion der Differenzierung von verschiedene Ankündigungsreizen bewirkt [Knutson, et al., 2004]

Auch ein Teil der unmedizierten Schizophreniepatienten in unserer Studie kommentierte in der Nachuntersuchung bei der Beurteilung der einzelnen Bedingungen häufig mit „, ah die waren mir alle gleich wichtig“, wobei hier zwar der Effekt vorliegen könnte, dass damit die eigene Geringschätzung der verschiedenen Geldbeträge ausgedrückt wurde, was als eine „nicht auf Geld aus sein“ und „nicht gierig sein“ im Sinne der korrekten gesellschaftlichen-sozialen Erwartung interpretiert werden könnte. Dennoch zeigten die Ergebnisse der VAS-Skalen zur Einschätzung der Wichtigkeit der verschiedenen Beträge einen Trend zur einen weniger differenzierten Bewertung von Patienten, verglichen mit den Kontrollen.

Aufgrund der geringen Gruppengröße war dieser Trend jedoch statistisch nicht signifikant.

Die beobachtete reduzierte Unterscheidung der verschiedenen Bedingungen bei den Patienten verglichen mit den gesunden Probanden, liefert einen Hinweis bezüglich der Interpretation der Ergebnisse auf die nun eingegangen wird.

Wie stehen nun diese Ergebnisse im Einklang mit dem bisherigen Stand der Forschung zur Schizophrenien?

Nach der revidierten Dopaminhypothese könnte eine früh erworbene Funktionsstörung in der Wechselwirkung zwischen dem Präfrontalkortex und subkortikalen Hirnbereichen, und der damit einhergehenden gestörten Konnektivität, die neurobiologische Grundlage für die Symptomatik der schizophrenen Psychosen sein [Weinberger, 1987]. Hierbei werden ein hyperaktives subkortikales mesolimbisches Dopaminsystem und ein hypoaktives mesokortikales System bei schizophrenen Patienten postuliert. Die verminderte Funktion des Präfrontalkortex könnte mit der Negativsymptomatik assoziiert sein und die verminderte dopaminerge

Transmission im Präfrontalkortex, zu einer sekundären stressinduzierten Enthemmung der subkortikale Dopaminfreisetzung führen, welche sich als Positivsymptomatik manifestiert.

Grace vermutet, dass eine Störung der glutaminergen Inervation des Striatums mit einer tonischen verminderten Dopaminfreisetzung einhergehen könnte, welche die phasische stimulusabhängige Dopaminfreisetzung enthemmt [Grace, 1991;2000]. Die Negativsymptomatik könnte sich in der Reduktion der tonischen Dopaminfreisetzung manifestieren und die enthemmte phasische Dopamintransmission mit der Positivsymptomatik assoziiert sein.

Wir postulierten in dieser Untersuchung die These, dass die Motivationsabnahme als weiteres Teilsymptom der Negativsymptomatik, mit einer Veränderung des subkortikalen dopaminergen Verstärkungssystems assoziiert sei.

Die Dichte an postsynaptischen D2-Rezeptoren scheint bei Schizophreniepatienten nicht erhöht zu sein. Dagegen gilt die Erhöhung der striatalen Dopaminfreisetzung heute als ein gesicherter Befund [Breier et al ., 1997; Laruelle et al., 1996b]. Diese Erhöhung betrifft wahrscheinlich nicht nur die Dopaminfreisetzung nach Stimulation, [Abi Dargham et al., 1998] sondern betrifft auch den Ruhe- Dopamintonus [Abi Dargham et al., 2000].

Unmedizierte Patienten weisen demnach eine erhöhte präsynaptische Dopaminkonzentration im Striatum [Hietala et al., 1999]; [Dao-Castellana et al.,1997]; [Lindstrom et al.,1999]; [Reith et al., 1994]; [McGowan et al ., 2004]. Auch wurde eine erhöhte Stoffwechselaktivität während der psychotischen Episode im Einklang mit der Hypothese stehen, wonach die antipsychotischen Neuroleptika nicht nur durch die postsynaptische Blockade der Dopaminrezeptoren wirken, sondern auch über einen präsynaptischen Depolarisationsblock die Dopaminsynthese vermindern und somit die erhöhte Stoffwechselleistung reduzieren [Grunder et al ., 2003].

Untersuchungen mit SPECT, beschrieben eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der D2-Rezeptorverfügbarkeit, als Hinweis auf die intrasynaptisch verfügbare Dopaminkonzentration und der Zunahme der negativen Symptome wie Motivationsverlust und Apathie [Knable et al., 1997]. In einer weiteren Untersuchung an neuroleptisch behandelten Patienten wurde der Zusammenhang zwischen Dopaminrezeptorverfügbarkeit in Striatum und Symptomen wie der psychomotorischen Verlangsamung, Anhedonie und Motivationsabnahme untersucht. Die durch Neuroleptika induzierte D2-Rezeptorblockade korrelierte signifikant mit der psychomotorischen Verlangsamung und dem Grad der Apathie und Motivationsabnahme [Heinz et al., 1998].

Eine genaue Aussage und kausale Zuordnung zur der involvierten Pathomechanismen ist nach dem aktuellen Forschungsstand nicht eindeutig möglich. Zwar wird das hyperaktives subkortikales mesolimbisches Dopaminsystem als ein Kernpunkt der Störung betrachtet, gleichzeitig scheinen aber auch Störungen von glutaminereger, serotonerger Neurotransmission in die Pathogenese involviert zu sein. Ebenfalls noch nicht geklärt ist die Rolle der verschiedenen Dopaminrezeptorsybytypen, prä- und post- und extrasynaptische Rezeptoren und den involvierten second Messenger Systemen mit gegenseitiger Regelkreiswechselwirkung [Carlsson, 2006], [Bender et al., 2006], [An der Heiden, 2006].

So wird vermutet, dass die erhöhte Dopamintransmission im Striatum bei schizophrenen Patienten sich sekundär, als Folge einer primären synaptischen Dysfunktion der dopaminergen Bahnen bei einer primär verminderten Dopamintransmission einstellen könnte, und die sekundäre Erhöhung durch präsynaptische Autorezeptoren mit nachfolgenden Rückmeldungsschleifen vermittelt wird [Carlsson, 2006]. Diese Vermutungen sind vereinbar mit der neurobiologischen Entwicklungshypothese von Weinberger, welche eine früherworbene synaptische Dysfunktion als bedeutend für die weitere Pathogenese von Schizophrenien postuliert [Weinberger, 1987].

Somit wird bei schizophrenen Patienten von einer generellen dopaminergen Dysfunktion im subkortikalen Bereichen ausgegangen [McGowan et al., 2004]. Nach den beschriebenen Studien würden wir eigentlich erwarten, dass die phasische, stimulusinduzierte Dopaminfreisetzung bei unmedizierten Patienten enthemmt und somit erhöht ist. Wir beobachteten, dass unmedizierte Schizophreniepatienten, im Vergleich mit Kontrollprobanden eine verminderte BOLD-Antwort im ventralen Striatum bei der Antizipation von möglichen Gewinnbedingungen aufweisen.

Wie lässt sich nun ausgehend von der Annahme einer gesteigerten striatalen Dopaminfreisetzung bei unmedizierten Schizophreniepatienten, die von uns beobachtete Reduzierung des BOLD-Signals in der Ankündigungsphase von möglicher Gewinnbedingung interpretieren?

Eine Mögliche Erklärung für die beobachtete Reduktion des BOLD-Signals im Nucleus accumbens bei Schizophreniepatienten während der Antizipation von möglichen Gewinnanzeigenden Reizen könnte mit der Veränderung durch Dopamin modulierten Signal-Rausch-Abstandes zusammenhängen.

Die fMRT-Studie von Murray (2007) könnte dies verdeutlichen. Hier wurden 13 schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen während der Durchführung eines Konditionierungsexperiment mit möglichen Geldgewinn untersucht [Murray et al., 2007, 2008]. Die Untersucher fanden eine veränderte Diskkrimination zwischen den bedeutenden, also die motivationale Ausrichtung fördernden Reizen und den neutralen Reizen bei der Gruppe der schizophrenen Patienten. Diese veränderte Reizdiskkrimination, ging auch mit einer veränderten Aktivierung des Striatum und dem Mittelhirn als dem Ursprungsort dopaminergener Neurone, und anderen Bereichen des limbischen Systems einher, verglichen mit der Kontrollgruppe.

Schizophreniepatienten scheinen eine gestörte Bedeutungsbeimessung zwischen motivierenden, belohnungsanzeigenden Reizen und neutralen Reizen zu haben, was sich auch als eine Störung des Lernen in verschiedenen Konditionierungsexperimenten beobachten lässt. [Jensen et al., 2008].

Die von uns beobachtete verminderte Aktivierung des ventralen Striatums bei Gewinn-oder Verlustankündigung, könnte auf eine veränderte Reizdiskkrimination der unmedizierten Patienten zwischen den Gewinn/Verlust und der Neutralbedingung zurückzuführen sein. Schizophreniepatienten hätten demnach eine veränderte Bedeutungsbeimessung bezüglich zur Handlung anspornender Ankündigungsreize (aberrant salience). Sie haben im Vergleich zu Gesunden eine gestörte Reizdiskkrimination und Bedeutungsattribution bezüglich der wahrnehmenden Reize.

Da die fMRT Veränderungen der Durchblutung zwischen der Gewinn/Verlustbedingung und der Neutralbedingung erfasst, würde eine bestehende verminderte Unterscheidung zwischen der angekündigten Gewinn/Verlustbedingung und der Neutralbedingung, sich als eine relative Verminderung des BOLD-Signals darstellen, und so eine Minderaktivierung im Vergleich mit der Kontrollgruppe darstellen.

Bei der Auswertung sahen wir eine statistisch nicht signifikante Mehraktivierung bei der Gewinn/Verlustbedingung verglichen mit der Neutralbedingung in der Patientengruppe. Auch weisen die Verhaltensdaten auf eine erhöhte Bedeutungsbeimessung der Neutralbedingung in der Gruppe der Schizophreniepatienten hin. Bei den Reaktionszeiten haben die Kontrollen bei allen Gewinn- und Verlustbedingungen eine relativ schnellere Reaktionszeit verglichen mit den Patienten. Nur bei der Neutralbedingung haben die Patienten schnellere Reaktionszeiten als

Kontrollen. Auch deuten die Ergebnisse des VAS-Fragebogens, dass die Patienten eine geringere Unterscheidung in der Bedeutungsbeimessung der verschiedenen Ankündigungsbedingungen vornahmen.

Diese Erklärung unterstützende Ergebnisse berichten Jensen und Mitarbeiter. In einer fMRT-Studie zur einem Konditionierungsexperiment konnten sie zeigen, dass medizierte Schizophreniepatienten eine stärkere Aktivierung des ventralen Striatums verglichen mit Kontrollen bei der Präsentation eines neutralen Stimulus hatten [Jensen et al., 2008]. In einer weiteren Untersuchung zum Lernen durch Verstärkung, zeigten Patienten Defizite während Lernvorgänge welche mit Negativsymptomatik korrelierten und von den Autoren als mögliche Hinweise auf Motivationsstörung interpretiert wurden [Murray et al., 2008]. Auch fand diese Arbeitsgruppe in einem anderen Untersuchungsdesign zur Motivationsverhalten, dass Patienten mit Erstmanifestation der Schizophrenie eine verminderte Form der Aufmerksamkeitszuwendung auf Verstärkerreize verglichen mit Kontrollen zeigten, was sie als mögliche Störung des dopaminergen Verstärkungssystems interpretierten [Murray et al., 2008]. In einem weiterem fMRT-Untersuchungsdesign zur Konditionierung, welches Unterschiede zwischen einer erwarteten und unerwarteten Belohnung darstellte, zeigten Schizophreniepatienten eine veränderte Hirnaktivierung auf primäre Verstärker verglichen mit Gesunden [Waltz et al., 2008].

Diejenige Funktion, welche eine interne und externe Diskriminationsfähigkeit bezüglich der Reize überhaupt erst erlaubt wird als die Schwelle zwischen "Signal und Rausch" bezeichnet. Dieses Verhältnis zwischen Signal und Rausch vermittelt uns erst die Fähigkeit zur Unterscheidung von wesentliche von belanglosem, der Bedeutungsbeimessung und ist die Voraussetzung zur gezielten Wahrnehmung und Aufmerksamkeitsfokussierung [Walter und Spitzer 2003; Spitzer 1995; Kapur et al., 2003; 2005]. Die Regulierung und Feineinstellung dieser Schwelle wird vorwiegend durch die dopaminerge Neurotransmission vermittelt [Walter und Spitzer 2003].

Die Veränderung des dopaminerg mitgestalteten Signal-Rausch-Abstands geht mit einer Änderung der Diskriminationsfähigkeit und Bedeutungsbeimessung einher. Bei den Schizophreniepatienten könnte es so zu einer veränderten, fehlerhaften Enkodierung belohnungsanzeigender Stimuli führen [Kapur et al., 2003; 2005], welche sich dann, nachfolgend als eine Änderung der motivationalen Ausrichtung ausdrücken würde [Walter und Spitzer 2003; Spitzer 1995; Kapur et al., 2003; 2005]. Das durch dysfunktionale dopaminerge

Verstärkungssystem verändertes Lernen und Enkodierung belohnungsanzeigender Stimuli würde dazu führen, dass nach der akuten psychotischen Phase welche vor allem durch die Positivsymptomatik geprägt ist, es zu einem verändertem Erleben kommt, was sich vor allem in der Negativsymptomatik äußert und durch eine fehlerhafte Enkodierung, während der erhöhten stimulusabhängigen Dopaminfreisetzung stattfand.

Die Motivationsabnahme würde sich so, durch eine Störung in der Bedeutungsbeimessung von sowohl externen Ereignissen, aber auch durch eine veränderte Attribution der Fähigkeit eigene Gefühle, Gedanken und Willensimpulse zu ordnen, einstellen. Diese bestimmte Einstellung des Signal-Rausch –Abstands, erlaubt es „normal“ funktionierenden Menschen, eine Integrität ihres Selbst und ihrer Umwelt zu erleben und wird jede Sekunde ohne unsere Aufmerksamkeit aufs Neue generiert. Es ist die Voraussetzung zur Integration der Erfahrung durch vor allem dopaminerg vermittelter Lernen- und Gedächtnistätigkeit [Wise, 2004, Brebner et al., 2007].

Eine Ver-rückung dieser Einstellung lässt die Menschen sich selbst und ihre Umwelt ganz anders erleben und könnte sehr schnell eine Überforderung darstellen. Studien aus der Modellpsychoseforschung mit Probanden, welche Psychedelika einnahmen, beschreiben völlig neuartigen Erfahrungen, mit unterschiedlichster individueller Bedeutungsbeimessung der Umgebungsreize [Bowers 1966; 1968; Ellinwood 1967; Ellinwood et al., 1973, Griffin, 2006, Castaneda, 1984].

Fehlerhaftes Erlernen der Bedeutungsbeimessung, und Reizdiskremination, könnte demnach zur Motivationsstörung aufgrund veränderter Bewertungstätigkeit führen [Kapur, 2003]. Einerseits können zwar Lebenssituationen bei schizophrenen Patienten verschieden und individuell sein, andererseits würde die gemeinsame dopaminerge Dysfunktion, welche zu fehlerhaft gelernter Attribuierung von Situationen, Inneren und äußeren Stimuli führt, zu dem gemeinsamen Symptom der Motivationsabnahme führen. Das gemeinsame wäre eine, veränderte Enkodierung von neuartigen, zur Handlung anspornenden Reizen und Situationen und Verhaltensweisen und den daraus ergebenden Reaktionen.

Die Motivationsabnahme der Patienten manifestiert sich ja auch erst als solche in ihrem Vergleich zur motivationalen Ausrichtung „normaler“ Menschen und nicht Schizophrener. Das verbindender Element bei „normalen“ ist aber die seit der Geburt gelernte Bedeutungsbeimessung und Kontextattribution, Bewertung von Situationen welche durch ständiges lernen konsolidiert und erweitert wird.

Es stellt möglicherweise eine Überforderung dar, an einem System teilzuhaben und sich dem verbunden zu fühlen, ohne die gleichen Bezugskoordinaten zu haben wie die Mehrheit. Die Negativsymptomatik wird vor allem in der Prodromalphase beobachtet und später, nach dem Sistieren der akuten psychotischen Symptome [Klosterkötter et al., 1989]. Hierbei ist der Patient „zwischen den Welten“, also zwischen den verschiedenen Positionen des Signal-Rausch-Abstandes, er hat Anteile an beiden und bemüht sich um Integration. In der akuten Psychose steht die Negativsymptomatik nicht so im Vordergrund, der Leidensdruck ergibt sich primär aus den Folgen der Positivsymptomatik.

Die von uns beobachtete Dysfunktion des ventralen Striatums könnte auf dessen Beteiligung an Vermittlung von motivationaler Ausrichtung hinweisen, allerdings verstanden, als eine funktionale Einheit, eingebettet in Interaktionen mit weiteren ebenfalls dysfunktional veränderten Hirnbereichen im Sinne einer Netzwerkstörung [Carlsson, 2006; Bender et al., 2006; An der Heiden, 2006; Tretter, 2006].

Diese Betrachtungen erlauben keine kausalen Aussagen zu der ersten Ursache welche die Veränderung der Pathologie induzieren. Sie sollen eher im Bewusstsein der Beschreibung von Korrelationen, verstanden werden, als ein Baustein eines komplexen neurobiologischen Gesamtsystems, welches eher in systemtheoretischen Betrachtungen zugänglicher wird [Carlsson 2006].

Das Konzept der Symptombichtomie der Positiv- und Negativsymptomatik sollte somit eher als eine klinisch-diagnostische Vereinfachung zur Zusammenfassung der verschiedenen funktionellen Störungen bei den Schizophrenien verstanden werden, welches sich bei einer genaueren Untersuchung immer mehr delokalisiert und zu einer systemischen, dynamischen Prozessbetrachtung einlädt [Klosterkötter et al., 1997].

In Zukunft durchgeführte Untersuchungen mit Kopplung von multimodaler Bildgebungstechnik wie PET, MRS, und fMRT, mit bestimmten genetischen Markern, wie es zum Beispiel für den COMT-Gen gezeigt wurde [Winterer and Weinberger 2004], [Molero et al., 2007], sowie pharmakologischer Modulation der Transmittersysteme, welche sowohl Aussagen über den Transmitterstatus wie auch über indirekte Veränderungen der Hirnaktivierung ermöglichen, könnten genauere Aussagen zur Dysfunktion des Dopaminsystems und der Interaktion mit anderen Neurotransmittern erlauben und diesen Punkt näher differenzieren, um verbesserte und differenziertere Behandlungsstrategien zu entwickeln [Heinz et al., 2003].

4.5 Limitierung der Methodik

4.5.1 Allgemeine Beschränkungen

An diese Stelle sollen die Beschränkungen der dargestellten Untersuchung angeführt werden.

Um Konfundierungseffekte durch das Geschlecht zu vermeiden wurden in die Untersuchung nur Männer eingeschlossen. Zwar kann man spekulieren, dass Zuwendung auf neuartige und zur handlungsanspornende Reize ein entwicklungsgeschichtlich älteres und somit einen geschlechtstunabhängigen neurophysiologischen Mechanismus darstelle, allerdings wäre dies bei der Art der Bewertung der Symbolreize als Geldbeträge schon zu bezweifeln, denn dies stelle sicher ein entwicklungsgeschichtlich sehr junges und stark kulturspezifisches Phänomen dar. Frauen könnten die Bedeutung von Geldbeträgen anders bewerten als Männer so wie zum Beispiel die Zuwendung auf sexuellanregende Motive von Frauen anders bewertet werden, als von Männern [Wrase et al., 2003] Zukünftig wäre eine Untersuchung mit einer größeren, gemischtgeschlechtliche Gruppe zu empfehlen.

Einen weiteren Kritikpunkt der Patientengruppe stellt der Drogenkonsum dar. Die schizophrenen Patienten konsumierten zum Zeitpunkt der Untersuchung keinerlei Drogen. Bei acht von zehn Patienten war ein regelmäßiger Drogenkonsum in der Vergangenheit bekannt. Drogenwirkung hat einen Einfluss auf den Nucleus accumbens [Breiter et al., 1997]. Eine Sensitivierung des dopaminergen Verstärkungssystem scheint eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von Suchtgedächtnis zu spielen [Robinson & Berridge 2003; Bliss and Collingridge 1993]. Auf jeden Fall wäre damit eine Interaktion mit einer weiteren pathophysiologischen Veränderung gegeben, welche einen Rückschluss auf die tatsächlich vorhandenen neurobiologische Gegebenheiten im Nucleus accumbens bei den Patienten erschwert und potentiell verfälscht.

Neuen der zehn Patienten hatte die Diagnose einer paranoiden Schizophrenie, einer hebephrene Schizophrenie. Dies ist sicherlich nicht repräsentativ für das gesamte Krankheitsspektrum der Schizophrenien, entspricht allerdings auch der klinischen Manifestation, wonach die paranoide Schizophrenie die häufigste Form darstellt. Die katatone Schizophrenie welche vor allem Störungen der Psychomotorik aufweist, war in unserer Untersuchungsgruppe nicht vertreten. Bis heute wird kontrovers diskutiert, ob das Krankheitsbild der Schizophrenie als eigenständige Krankheitsentität überhaupt existiert, oder ob es sich nicht um unterschiedliche Subgruppen handelt mit sowohl Gemeinsamkeiten, als auch Unterschieden in der Ätiologie und Pathogenese, welche sich hinter dem gemischten Symptomspektrum manifestieren [Buchanan et al., 1994] [Turetsky et al., 1995]; [Sallet et al., 2003].

Auch ist der Stärke der Symptomausprägung für die Patienten limitierend. Zwar wurde die Schwere der Erkrankung mittels CGI variabel von 4 bis 7 bewertet, so dass Patienten welche als deutlich schwer krank bewertet wurden, an der Untersuchung teilgenommen haben, aber viele der Patienten lehnten eine Teilnahme an der Untersuchung grundsätzlich ab, ob durch Misstrauen krankheitsbedingt, oder warum auch immer. Diejenigen der Untersuchten die einer Teilnahme zustimmten, sind ist also, wiederum ein selektive Gruppe innerhalb des Patientenkollektivs. Diese Einschränkungen gelten nicht spezifisch für diese Untersuchung, sondern generell für Bildgebungsstudien mit Schizophreniepatienten. Sie sollten jedoch für eine kritische Ergebnisinterpretation in Erinnerung gerufen werden.

Insgesamt stellt die von uns untersuchte Gruppe eine Selektion innerhalb des Patientenkollektivs dar. Diese Limitierung (*selection bias*) schränkt vor einer pauschalen, allgemeinen Übertragung der Ergebnisse auf die Gruppe der schizophrenen Psychosen.

Eine Untersuchung bei den Patienten im Stadium der Remission könnte weitere Hinweise bezüglich der Dysfunktion des dopaminergen Verstärkungssystems liefern und somit die Prozessaktivität näher beleuchten [Klosterkötter et al., 1989], [Gross et al., 1990].

4.5.2 Generelle Beschränkungen der fMRT-Methode

Ein weiterer limitierender Punkt, könnte sich indirekt durch die fMRT-Methode, als solche ergeben. Schizophrene Patienten scheinen eine verminderte Reiz- Diskreminationsfähigkeit aufzuweisen [Lubow and Gewirtz 1995]. Oft verwiesen schizophrene Patienten nach der Untersuchung auf die laute Geräuschkulisse während der Messung, die auf sie unangenehm wirkte. Die erhöhte Lautstärke während der Messung ergab sich durch Umschaltungen der Gradientenspulen und begann kurz vor der Messung des BOLD-Signals. Es ist möglich, dass die regelmäßig einsetzenden, „ratternden“ Geräusche akustische Aufmerksamkeitszuwendung induzierten. Da sie als integraler Bestandteil der Messung während der Antizipation von allen Bedingungen stattfanden, könnte der Unterschied im Kontrast Antizipation von möglichen Gewinn-oder Verlust verglichen mit der Neutralbedingung ausfallen, da bei allen Bedingungen eine akustische Aufmerksamkeitszuwendung erfolgen könnte, welche ebenfalls eine Aktivitätsänderung im Nucleus accumbens verursacht. Dies könnte einen Teil der statistischen Stärke reduzieren. Bei gesunden Probanden könnte eine schnellere Gewöhnung an die regelmäßigen Geräusche auftreten, verglichen mit schizophrenen Patienten. Dies könnte einen Teil der statistischen Stärke in der Gruppe der Schizophreniepatienten reduzieren.

Die Änderung des BOLD-Signals erlaubt es indirekt Rückschlüsse auf die Änderung der Hirnaktivierung zu formulieren [Logothetis et al., 2001a].

Dennoch stellt es insgesamt eine Annäherung an die Komplexität der Funktion des Gehirns. Untersuchungen mit fMRT ermöglichen eine Inbeziehungsetzung von psychopathologischen Symptomen mit den für sie relevanten Hirnregionen. In der Gesamtheit der berichteten Forschungsergebnisse zu den Schizophrenien, liegt eine Vielzahl von verschiedenen Untersuchungsmethoden vor, die zwar nach wissenschaftlichen Kenntnisstandard ausgewertet werden, jedoch finden schon in der Interpretation der Ergebnisse weitreichende Übertragungen und „Kategoriensprünge“ statt. Das Spektrum geht von unterschiedlichen Systemebenen (mikro/makro), komplexen molekularen Prozessen der intrazellulären Signaltransduktion, welche teilweise auf quantenmechanischen Gesetzmäßigkeiten beruhen, bis zu tierexperimentellen Untersuchungen zu Verhaltensexperimenten. Entstehung von komplexen mentalen Prozessen wie Motivation oder Gefühle sind erst im Ansatz geklärt. Es wäre daher vereinfacht und reduktionistisch Hirnbereiche als „Ursprungsorte“ von Hirnfunktionen zu definieren. Eine systemische Betrachtung mit multiplen Wechselwirkungen und gegenseitiger Beeinflussung von strukturellen und funktionellen Prozessen im Sinne einer Netzwerkstörung, ist in Anbetracht der Komplexität für weitere Untersuchungen zu empfehlen [Carlsson, U an der Heiden, 2006].

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob eine Störung des dopaminergen Verstärkungssystems bei unmedizierten Schizophreniepatienten vorliegt. Des Weiteren untersuchten wir die Frage ob ein Zusammenhang zwischen der Negativsymptomatik bei Schizophreniepatienten und einer Dysfunktion des ventralen Striatums vorliegt.

Dazu untersuchten wir 10 unmedizierte Schizophreniepatienten und 10 gematchte Kontrollprobanden während der Durchführung eines Geld-Gewinn-Paradigmas mit der fMRT.

Die Ursachen und Hintergründe der Symptome, welche sich in der Motivationsstörung schizophrener Patienten manifestieren sind bisher nicht eindeutig geklärt. Die neuroleptische Behandlung, reduziert häufig vor allem die Positivsymptomatik und ermöglicht es den Patienten, sich von Symptome wie Wahn und Halluzinationen zu distanzieren [Kapur, 2003], andererseits können „ältere“ typische Neuroleptika durch die D2-Rezeptorblockade im Striatum auch die bestehende Negativsymptome verstärken oder erst induzieren. Diese äußern sich zum Beispiel in Form von psychomotorischer Verlangsamung oder in der Motivationsabnahme [Heinz et al., 1998]. Veränderung und Reduktion der motivationalen Ausrichtung könnte für schizophrene Patienten eine essentielle Behinderung für eine erfolgreiche Integration in das gesellschaftliche Leben darstellen. Andererseits ist die Verschreibung von neueren „atypischen“ Neuroleptika mit vermuteter besserer Einflussnahme auf die Negativsymptomatik in ambulanten Bereich aus Kostengründen noch nicht immer gegeben.

Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass die Antizipation von belohnungsanzeigenden Reizen durch eine phasische stimulusabhängiges dopaminerge Inervation des Nucleus accumbens vermittelt wird [Schultz 1993; 1998; 2001]. Eine Unterbrechung dieser Dopaminbahnen führt weniger zum Verlust von Lustempfinden sondern zum Verlust an zielgerichteter Motivation [Robinson und Berridge 1993; 1998].

Eine Zunahme der Hirnaktivität im ventralen Striatum wird durch Antizipation von belohnungsanzeigenden Reizen ausgelöst und kann mittels der fMRT untersucht werden [Knutson et al., 2001; 2002, Zink et al., 2008].

Wir beobachteten, dass unmedizierte Schizophreniepatienten, im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden eine signifikant verminderte BOLD-Antwort im linken ventralen Striatum bei der Antizipation von möglichen Gewinnbedingungen aufweisen. Bei Antizipation von möglichen Verlustbedingungen beobachteten wir ebenfalls eine Reduktion der BOLD-Antwort linken ventralen Striatum. Die Minderaktivierung der Patienten im linken ventralen Striatum bei

der Antizipation von möglichen Gewinnbedingung verglichen mit der Neutralbedingung, zeigte eine signifikante umgekehrte Korrelation mit dem Grad der Negativsymptomatik.

Ausgehend von einer beschriebenen Dysfunktion des dopaminergen Systems bei Schizophreniepatienten, fanden wir in unserer Untersuchung eine Veränderung des dopaminergen Verstärkungssystems bei Patienten, verglichen mit Kontrollen.

Dies Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Schizophreniepatienten eine Störung im ventralen Striatums, als Teil einer fronto-temporalen Netzwerkstörung vorliegt, welche sich in einer gestörten Unterscheidung bezüglich neuartigen und zur handlunganspornenden Reizen bemerkbar macht.

Die Veränderungen im ventralen Striatum welche die Aufmerksamkeitszuwendung auf neuartige und zur Handlung anspornende Reize vermittelt und an Lernprozessen und Enkodierung von belohnungsanzeigenden Stimuli beteiligt ist, könnte somit die Unterscheidung und Gewichtung von neuartigen Reizen und die Integration dieser Informationen erschweren. Dies könnte mit der Abnahme der zielgerichteten Motivation zusammenhängen, welche sich unter anderem in der Negativsymptomatik der Schizophreniepatienten klinisch manifestiert.

Aufbauend auf diesem Befund, könnten weitere Untersuchungen zur gezielten Einflussnahme von verschiedenen Neuroleptikatyphen (typische und atypische) auf das dopaminerge Verstärkungssystem bei schizophrenen Patienten durchgeführt werden und differenziertere Aussagen zu der Beteiligung vom Nucleus accumbens, an der Genese der Motivationsstörung, erlauben. Mit der Kenntnis der beteiligten Pathomechanismen könnten in Zukunft bessere, an die involvierte Pathophysiologie gezielt angepassten Behandlungsstrategien entwickelt werden.

6. Literatur

Abercrombie ED, Keefe KA, DiFrischia DS, Zigmond MJ.(1989) Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *J Neurochem*; 52: 1655-1658.

Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J *et al.* (1998) Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry*; 155: 761-767.

Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D *et al.* (2000) Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 97: 8104-8109.

Aghajanian GK, Marek GJ.(2000) Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev*; 31: 302-312.

Akbarian S, Bunney WE, Jr., Potkin SG *et al.* (1993) Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry*; 50: 169-177.

An der Heiden (2006) Schizophrenia as a dynamical disease. *Pharmacopsychiatry*; 39 Suppl 1: S36-S42.

Andreasen NC (1987) The diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 9-22.

Angrist BM, Gershon S (1970) The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis--preliminary observations. *Biol Psychiatry*; 2: 95-107.

Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. (1991) Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 48: 625-632.

Astrup J, Heuser D, Lassen NA, Nilsson B, Norberg K, Siesjo BK. (1978) Evidence against H⁺ and K⁺ as main factors for the control of cerebral blood flow: a microelectrode study. *Ciba Found Symp*; 313-337.

Bebbington P, Kuipers L. (1994) The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychol Med*; 24: 707-718.

Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. (1991) Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*. Nov 1;254(5032):716-9.

Bender W, Albus M, Moller HJ, Tretter F. (2006) Towards systemic theories in biological psychiatry. *Pharmacopsychiatry*; 39 Suppl 1: S4-S9.

Berridge KC, Robinson TE. (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*; 28: 309-369.

Bleuler E (1906) *Freudsche Mechanismen in der Dementia praecox*. In: *Beiträge zur Schizophrenielehre der Züricher Universitätsklinik Burghölzli* (Bleuler M, ed), Darmstadt: Wissenschaftliche Verlagsanstalt.

Bliss TV, Collingridge GL. (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*; 361: 31-39.

Bogerts B, Falkai P, Greve B, Schneider T, Pfeiffer U. (1993) The neuropathology of schizophrenia: past and present. *J Hirnforsch*; 34: 193-205.

Bracha HS. Etiology of structural asymmetry in schizophrenia: an alternative hypothesis. (1991) *Schizophr Bull*; 17: 551-553.

Bracha HS, Torrey EF, Gottesman II, Bigelow LB, Cunniff C (1992) 2Nd-Trimester Markers of Fetal Size in Schizophrenia - A Study of Monozygotic Twins. *American Journal of Psychiatry* 149: 1355-1361.

Breier A, Su TP, Saunders R *et al.* (1997) Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 94: 2569-2574.

Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM *et al.* (1997) Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*; 19: 591-611.

Bruton CJ, Crow TJ, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG, Roberts GW. (1990) Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study. *Psychol Med*; 20: 285-304.

Bruton CJ, Stevens JR, Frith CD. (1994) Epilepsy, psychosis, and schizophrenia: clinical and neuropathologic correlations. *Neurology*; 44: 34-42.

Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B, Holstein C, Breier A, Carpenter WT, Jr. (1994) Neuropsychological impairments in deficit vs nondeficit forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* ; 51: 804-811.

Buckner RL. (1998) Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Hum Brain Mapp* ; 6: 373-377.

Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS *et al.* (2000) Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*; 10: 1078-1092.

- Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. (2003) Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry*; 160: 2209-2215.
- Carlsson A. (2006) The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*; 39 Suppl 1: S10-S14.
- Carlsson A, Lindqvist M (1960) Effect of Chlorpromazine and Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 20: 140-144.
- Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. (1999) Neurotransmitter interactions in schizophrenia--therapeutic implications. *Biol Psychiatry*; 46: 1388-1395.
- Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI (1988) Deficit and Nondeficit Forms of Schizophrenia - the Concept. *American Journal of Psychiatry* 145: 578-583.
- Chen YC, Galpern WR, Brownell AL *et al.* (1997) Detection of dopaminergic neurotransmitter activity using pharmacologic MRI: correlation with PET, microdialysis, and behavioral data. *Magn Reson Med*; 38: 389-398.
- Choi JK, Chen YI, Hamel E, Jenkins BG. (2006) Brain hemodynamic changes mediated by dopamine receptors: Role of the cerebral microvasculature in dopamine-mediated neurovascular coupling. *Neuroimage*; 30: 700-712.
- CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Salarum (1986) Internationale Skalen für Psychiatrie. Weinheim: Beltz Test.
- Cohen MS. (1997) Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods. *Neuroimage*; 6: 93-103.
- Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC *et al.* (2001) Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA*; 286: 427-435.
- Daniel DG, Weinberger DR, Jones DW *et al.* (1991) The effect of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J Neurosci*; 11: 1907-1917.
- Dao-Castellana MH, Paillere-Martinot ML, Hantraye P *et al.* (1997) Presynaptic dopaminergic function in the striatum of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1; 23: 167-174.
- Di CG. (1995) The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend*; 38: 95-137.
- Dixon AL, Prior M, Morris PM, Shah YB, Joseph MH, Young AM. (2005) Dopamine antagonist modulation of amphetamine response as detected using pharmacological MRI. *Neuropharmacology*; 48: 236-245.

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS *et al.* (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 98: 6917-6922.

Ellinwood EH, Jr., Sudilovsky A, Nelson LM. (1973) Evolving behavior in the clinical and experimental amphetamine (model) psychosis. *Am J Psychiatry*; 130: 1088-1093.

Enkel T, Koch M, Bennay M, Gernert M, Schwabe K. (2004) Neonatal medial prefrontal cortex lesion enhances the sensitivity of the mesoaccumbal dopamine system. *Eur J Neurosci*. Jun;19(12):3277-90

Ernst M, Nelson EE, McClure EB *et al.* (2004) Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. *Neuropsychologia*; 42: 1585-1597.

Falkai P, Wobrock T, Schneider-Axmann T, Gruber O. (2008) Schizophrenia as a brain disorder and its development. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 76 Suppl 1: S63-S67.

Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*; 49: 538-544.

Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S *et al.* (1990) D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [¹¹C]raclopride. *Arch Gen Psychiatry*; 47: 213-219.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. (2001) Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition With Psychotic Screen (SCID-I/P W/ PSY SCREEN). New York: New York State Psychiatric Institute;.

Fox PT, Lancaster JL. (2002) Opinion: Mapping context and content: the BrainMap model. *Nat Rev Neurosci*; 3: 319-321.

Fox PT, Raichle ME. (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 83: 1140-1144.

Friston KJ. (1998) The disconnection hypothesis. *Schizophr Res*; 30: 115-125.

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ. (1995) Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*; 2: 189-210.

Geddes JR, Lawrie SM. (1994) Dualism in psychiatry. *Lancet*; 343: 1102.

Glantz LA, Lewis DA (1997) Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Regional and diagnostic specificity. *Arch Gen Psychiatry*. Jul;54(7):660-9.

Goebel R, Kriegeskorte N (2005) Funktionelle Magnetresonanztomographie. In: Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie (Walter H, ed), pp 22-30. Stuttgart: Schattauer.

Goldberg TE, Weinberger DR (1994) Schizophrenia, training paradigms, and the Wisconsin Card Sorting Test redux. *Schizophr Res* 11: 291-296.

Goto Y, Grace AA. (2007) The Dopamine System and the Pathophysiology of Schizophrenia: A Basic Science Perspective. *Int Rev Neurobiol*; 78C: 41-68.

Gottesman II, (1991) Schizophrenia genesis: the origins of madness. Freedman, New York

Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Neukirch A *et al.* (2005) Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): a double-blind, cross-over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry*; 38: 301-311.

Grace AA. (2000) Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*; 31: 330-341.

Grace AA. (1991) Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1; 41: 1-24.

Gross G, Huber G, Klosterkötter J, Rao ML, Linz M. (1990) [Status-dependent neurochemical parameters in schizophrenic and affective diseases]. *Fortschr Neurol Psychiatr* ; 58: 154-160.

Grunder G, Vernaleken I, Müller MJ *et al.* (2003) Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis capacity in the brain of schizophrenic patients in vivo. *Neuropsychopharmacology*; 28: 787-794.

Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. (2007) Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*; 78: 1-39.

Gur RC, Schroeder L, Turner T *et al.* (2002) Brain activation during facial emotion processing. *Neuroimage*; 16: 651-662.

Gur RE, Cowell P, Turetsky BI *et al.* (1998) A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry*; 55: 145-152.

Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. (1993) The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. Jan;162:80-6

Hamilton M. (1960). A rating scale for depression *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.

Harrison PJ. (1995) On the neuropathology of schizophrenia and its dementia: neurodevelopmental, neurodegenerative, or both? *Neurodegeneration*; 4: 1-12.

Harrison PJ, Weinberger DR. (2005) Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*; 10: 40-68.

Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J. (1994) Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? *Schizophr Bull*; 20: 327-338.

Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO (1991) The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 86: 1119-1127.

Heaton R. (1981) A manual for the Wisconsin Card Sorting Test. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources;

Heinz A. (2002) Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia--psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry*; 17: 9-16.

Heinz A. (1999) Anhedonia--a general nosology surmounting correlate of a dysfunctional dopaminergic reward system?. *Nervenarzt* 1; 70: 391-398.

Heinz A, Knable MB, Coppola R *et al.* (1998) Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability--an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr Res*; 31: 19-26.

Heinz A, Romero B, Gallinat J, Juckel G, Weinberger DR. (2003) Molecular brain imaging and the neurobiology and genetics of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*; 36 Suppl 3: S152-S157.

Heinz A, Saunders RC, Kolachana BS *et al.* (1999) Striatal dopamine receptors and transporters in monkeys with neonatal temporal limbic damage. *Synapse*; 32: 71-79.

Helmchen H, Hippus H (1967) Depression syndrome in the course of neuroleptic therapy. *Nervenarzt* 38: 455-458.

Hietala J, Syvalahti E, Vilkmann H *et al.* (1999) Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophr Res*; 35: 41-50.

Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. (1973) Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*; 10: 431-436.

Hunt MJ, Kessal K, Garcia R. (2005) Ketamine induces dopamine-dependent depression of evoked hippocampal activity in the nucleus accumbens in freely moving rats. *J Neurosci* 2; 25: 524-531.

Ikemoto S, Panksepp J. (1999) The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev*; 31: 6-41.

Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C *et al.* (1998) A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 95: 15718-15723.

Jackson, Jon Hyghlings (1927)"Die Coron-Vorlesungen über Aufbau und Abbau des Nervensystems, Berlin 1927.

Jakob H, Beckmann H (1986) Prenatal Developmental Disturbances in the Limbic Allocortex in Schizophrenics. *Journal of Neural Transmission* 65: 303-326.

Javitt DC. (2007) Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-Methyl-d-Aspartate Receptors, and Dopamine-Glutamate Interactions. *Int Rev Neurobiol*; 78: 69-108.

Javitt DC, Zukin SR. (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 148: 1301-1308.

Jensen J, McIntosh AR, Crawley AP, Mikulis DJ, Remington G, Kapur S. (2003) Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli. *Neuron*; 40: 1251-1257.

Jensen J, Smith AJ, Willeit M *et al.* (2007) Separate brain regions code for salience vs. valence during reward prediction in humans. *Hum Brain Mapp*; 28: 294-302.

Juckel G, Sass L, Heinz A. (2003) Anhedonia, self-experience in schizophrenia, and implications for treatment. *Pharmacopsychiatry*; 36 Suppl 3: S176-S180.

Kalus P, Slotboom J, Gallinat J *et al.* (2005) New evidence for involvement of the entorhinal region in schizophrenia: a combined MRI volumetric and DTI study. *Neuroimage*; 24: 1122-1129.

Kapur S. (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 160: 13-23.

Kapur S, Barsoum SC, Seeman P. (2000) Dopamine D(2) receptor blockade by haloperidol. (3)H-raclopride reveals much higher occupancy than EEDQ. *Neuropsychopharmacology* ; 23: 595-598.

Kapur S, Mizrahi R, Li M. (2005) From dopamine to salience to psychosis--linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res*; 79: 59-68.

Kapur S, Seeman P. (2001) Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*; 158: 360-369.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* ; 13: 261-276.

Kendler KS. (1983) Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry* ; 140: 1413-1425.

- Kendler KS, Gardner CO (1997) The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med* 27: 411-419.
- Keshavan MS. (1999) Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res*; 33: 513-521.
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B *et al.* (1994) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*; 51: 442-455.
- Kim SG, Ugurbil K. (1997) Comparison of blood oxygenation and cerebral blood flow effects in fMRI: estimation of relative oxygen consumption change. *Magn Reson Med*; 38: 59-65.
- Kirsch P, Schienle A, Stark R *et al.* (2003) Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *Neuroimage*; 20: 1086-1095.
- Klosterkotter J, Gross G, Huber G. (1989) The concept of process activity in idiopathic psychoses. *Nervenarzt*; 60: 740-744.
- Klosterkotter J, Schultze-Lutter F, Gross G, Huber G, Steinmeyer EM (1997) Early self-experienced neuropsychological deficits and subsequent schizophrenic diseases: an 8-year average follow-up prospective study. *Acta Psychiatr Scand* ; 95: 396-404.
- Knable MB, Egan MF, Heinz A *et al.* (1997) Altered dopaminergic function and negative symptoms in drug-free patients with schizophrenia. [123I]-iodobenzamide SPECT study. *Br J Psychiatry*; 171: 574-577.
- Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. (2001a) Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*; 21: RC159.
- Knutson B, Bjork JM, Fong GW, Hommer D, Mattay VS, Weinberger DR. (2004) Amphetamine modulates human incentive processing. *Neuron*; 43: 261-269.
- Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D. (2001b) Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*; 12: 3683-3687.
- Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D. (2003) A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage*; 18: 263-272.
- Knutson B, Gibbs SE. (2007) Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)* ; 191: 813-822.
- Kraepelin, Emil: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte* (1899) Leipzig: J. A. Barth Sechste, vollständig umgearbeitete Auflage.

- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP *et al.* (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* ; 51: 199-214.
- Kubicki M, Westin CF, Maier SE *et al.* (2002) Diffusion tensor imaging and its application to neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* ; 10: 324-336.
- Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, Tamminga CA. (1995) Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*; 6: 869-872.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH *et al.* (1996) Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 93: 9235-9240.
- Lawrie SM, Abukmeil SS. (1998b) Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*; 172: 110-120.
- Leonhard Karl. (2003) *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2003, 8. Auflage
- Lewis DA, Levitt P. (2002) Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*; 25: 409-432.
- Lim KO, Hedehus M, Moseley M, de Crespigny A, Sullivan EV, Pfefferbaum A.(1999) Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry*. Apr ;56(4)367-74
- Lindstrom LH, Gefvert O, Hagberg G *et al.* (1999) Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry*; 46: 681-688.
- Lipska BK, Weinberger DR.(1993) Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Brain Res Dev Brain Res*; 75: 213-222.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. (2001a) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* ; 412: 150-157.
- Lubow RE, Gewirtz JC. (1995) Latent inhibition in humans: data, theory, and implications for schizophrenia. *Psychol Bull*; 117: 87-103.
- Manoach DS, Gollub RL, Benson ES *et al.* (2000) Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry*; 48: 99-109.

- Marota JJ, Mandeville JB, Weisskoff RM, Moskowitz MA, Rosen BR, Kosofsky BE. (2000) Cocaine activation discriminates dopaminergic projections by temporal response: an fMRI study in Rat. *Neuroimage*; 11: 13-23.
- Mattay VS, Berman KF, Ostrem JL *et al.* (1996) Dextroamphetamine enhances "neural network-specific" physiological signals: a positron-emission tomography rCBF study. *J Neurosci*; 16: 4816-4822.
- McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Queded D, Grasby P. (2004) Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [18F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry*; 61: 134-142.
- Meltzer HY. (1999) The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*; 21: 106S-115S.
- Menon M, Jensen J, Vitcu I *et al.* (2007) Temporal Difference Modeling of the Blood-Oxygen Level Dependent Response During Aversive Conditioning in Humans: Effects of Dopaminergic Modulation. *Biol Psychiatry*; 62: 765-772.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*; 78: 189-225.
- Moghaddam B. (2003) Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*; 40: 881-884.
- Molero P, Ortuno F, Zalacain M, Patino-Garcia A. (2007) Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment. *Pharmacogenomics J*; 7: 418-426.
- Mueser KT, McGurk SR. (2004) Schizophrenia. *Lancet*; 363: 2063-2072.
- Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G, Jones PB, Bullmore ET, Robbins TW, Fletcher PC (2007) Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol Psychiatry*.
- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. (1998) Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*; 55: 433-440.
- Nielsen FA, Hansen LA. (2002) Automatic anatomical labeling of Talairach coordinates and generation of volumes of interest via the BrainMap database. *Neuroimage*; 16.
- Norman RM, Malla AK. (1992) Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *Br J Psychiatry*; 162: 161-166.

Northoff G, Richter A, Gessner M *et al.* (2000) Functional dissociation between medial and lateral prefrontal cortical spatiotemporal activation in negative and positive emotions: a combined fMRI/MEG study. *Cereb Cortex*; 10: 93-107.

O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ. (2002) Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*; 33: 815-826.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 87: 9868-9872.

Ogawa S, Menon RS, Tank DW *et al.* (1993) Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J*; 64: 803-812.

Ohyama T, Horvitz JC, Drew MR, Gibbon J, Malapani C, Balsam PD. (2002) Conditioned and unconditioned behavioral-cognitive effects of a dopamine antagonist in rats. *Behav Neurosci* ; 114: 1251-1255.

Oldfield RC. (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*; 9: 97-113.

Olney JW, Farber NB. (1995) NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*; 13: 335-345.

Pagnoni G, Zink CF, Montague PR, Berns GS. (2002) Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nat Neurosci*; 5: 97-98.

Pakkenberg B. (1990) Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*; 47: 1023-1028.

Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. (2003) Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. Jan 1;53(1):25-38.

Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Verhoeff NP, Murray RM, Kerwin RW. (1994) D2 dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients. An 123I-IBZM single photon emission computerised tomography study. *Br J Psychiatry*; 164: 16-26.

Reith J, Benkelfat C, Sherwin A *et al.* (1994) Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1; 91: 11651-11654.

Robbins TW, Everitt BJ. (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol*; 6: 228-236.

- Robinson TE, Berridge KC. (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*; 18: 247-291.
- Roitman MF, Stuber GD, Phillips PE, Wightman RM, Carelli RM. (2004) Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *J Neurosci*; 24: 1265-1271.
- Rubia K, Russell T, Bullmore ET *et al.* (2001) An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr Res*; 52: 47-55.
- Salamone JD, Cousins MS, Snyder BJ. (1997) Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*; 21: 341-359.
- Sallet PC, Elkis H, Alves TM *et al.* (2003) Rightward cerebral asymmetry in subtypes of schizophrenia according to Leonhard's classification and to DSM-IV: a structural MRI study. *Psychiatry Res*; 123: 65-79.
- Schmadel S, Schwabe K, Koch M. (2004) Effects of neonatal excitotoxic lesions of the entorhinal cortex on cognitive functions in the adult rat. *Neuroscience*; 128: 365-374.
- Schmidt K, Metzler P. (1992) Wortschatztest (WST). Weinheim: Beltz test;
- Schneider F, Grodd W, Machulla HJ. (1996) Examination of psychological functions by functional imaging with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Nervenarzt*; 67: 721-729.
- Schneider F, Weiss U, Kessler C *et al.* (1998) Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr Res*; 34: 133-142.
- Schneider, Kurt. (1959) *Klinische Psychologie* Stuttgart : Thieme, 5. neubearbeitete Auflage.
- Schultz W. (2002) Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*; 36: 241-263.
- Schultz W. (1999) The Reward Signal of Midbrain Dopamine Neurons. *News Physiol Sci*; 14: 249-255.
- Schultz W. (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*; 80: 1-27.
- Schultz W, (1993) Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci*; 13: 900-913.
- Schwabe K, Enkel T, Klein S, Schutte M, Koch M. Effects of neonatal lesions of the medial prefrontal cortex on adult rat behaviour. *Behav Brain Res*; 153: 21-34.

- Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. (2004) Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1033-1038.
- Spence SA, Brooks DJ, Hirsch SR, Liddle PF, Meehan J, Grasby PM. (1997) A PET study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusions of alien control). *Brain*; 120 (Pt 11): 1997-2011.
- Spitzer M. (1995) A neurocomputational approach to delusions. *Compr Psychiatry* ; 36: 83-105.
- Spitzer M, Kammer T, Bellemann ME *et al.* (1998) Functional magnetic resonance tomography in psychopathological research]. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 66: 241-258.
- Stehling MK, Nitz W, Holznecht N. (1995) Fast and ultra-fast magnetic resonance tomography. Basic principles, pulse sequences and special properties]. *Radiologe*; 35: 879-893.
- Takahashi H, Koeda M, Oda K *et al.* (2004) An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *Neuroimage* ; 22: 1247-12
- Tretter F, Scherer J (2006) Schizophrenia, neurobiology and the methodology of systemic modeling. *Pharmacopsychiatry* 39 Suppl 1: S26-S35.
- Tootell RB, Mendola JD, Hadjikhani NK, Ledden PJ, Liu AK, Reppas JB, Sereno MI, Dale AM (1997) Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. *J Neurosci* 17: 7060-7078.
- Torrey EF, Taylor EH, Bracha HS *et al.* (1994) Prenatal origin of schizophrenia in a subgroup of discordant monozygotic twins. *Schizophr Bull*; 20: 423-432.
- Tost H, Meyer-Lindenberg A, Ruf M, Demirakça T, Grimm O, Henn FA, Ende G. (2005) One decade of functional imaging in schizophrenia research. From visualisation of basic information processing steps to molecular-genetic oriented imaging] *Radiologe*. Feb;45(2):113-8, 120-3.
- Turetsky B, Cowell PE, Gur RC, Grossman RI, Shtasel DL, Gur RE. (1995) Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype. *Arch Gen Psychiatry*; 52: 1061-1070.
- Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Hell D (2000) A system model of altered consciousness: Integrating natural and drug-induced psychoses. *European Psychiatry* 15: 318S.
- Walter H, Abler B, Ciaramidaro A, Erk S. (2005) Motivating forces of human actions. Neuroimaging reward and social interaction. *Brain Res Bull*; 67: 368-381.
- Weickert CS, Straub RE, McClintock BW *et al.* (2004) Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry* ; 61: 544-555.

Weinberger DR. (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 44: 660-669.

Weinberger DR, Berman KF, Daniel DG. (1992) Mesoprefrontal cortical dopaminergic activity and prefrontal hypofunction in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*; 15 Suppl 1 Pt A: 568A-569A.

Weinberger DR, Lipska BK. (1995) Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res*; 16: 87-110.

Wing JK. Standardization of psychiatric classification. (1971) *Proc R Soc Med* ; 64: 673-675.

Winterer G, Weinberger DR. (2004) Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends Neurosci* ; 27: 683-690.

Wise RA. (1982) Neuroleptics and Operant-Behavior - the Anhedonia Hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences* ; 5: 39-53.

Wittmann BC, Schott BH, Guderian S, Frey JU, Heinze HJ, Duzel E. (2005) Reward-related FMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron* ; 45: 459-467.

Wolf SS, Hyde TM, Saunders RC, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE(1995) Autoradiographic characterization of neurotensin receptors in the entorhinal cortex of schizophrenic patients and control subjects. *J Neural Transm Gen Sect.*102(1):55-65.

Woodruff PW, Wright IC, Bullmore ET *et al.* (1997) Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* ; 154: 1676-1682.

Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. (1992) A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*; 12: 900-918.

Wrase J, Klein S, Gruesser SM *et al.* (2003) Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 348: 41-45.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* ; 157: 16-25.

Zillmer EA, Kennedy CH. (1999) Construct validity for the d2 test of attention. *Archives of Clinical Neuropsychology*; 14: 728.

Zink CF, Pagnoni G, Martin-Skurski ME, Chappelow JC, Berns GS. (2004) Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron*; 42: 509-517.

Zubin J, Oppenheimer G, Neugebauer R. (1985) Degeneration theory and the stigma of schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 20: 1145-1148.

7. Anhang

Danksagung

An der Entstehung dieser Arbeit haben viele Personen mitgewirkt. Mein Dank gilt zuerst den Patienten, die trotz ihrer schweren Erkrankung an den teilweise anstrengenden Untersuchungen teilgenommen haben. Sie haben diese Dissertation erst ermöglicht, obgleich sie selbst keinen direkten Nutzen daran hatten. Es sei der Sinn dieser Arbeit, einen Beitrag zur verbesserten Behandlung ihres Leidens zu ermöglichen.

Ganz besonders danke ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. A. Heinz, dessen wissenschaftliche Unterstützung von entscheidender Bedeutung für die Entstehung dieser Arbeit war. Mein herzlichster Dank gilt Herrn Dr. F. Schlagenhauf der mich durch alle Höhen und Tiefen des Arbeitsprozesses mit Rat und Tat begleitet hat.

Für die fruchtbare Zusammenarbeit danke ich den vielen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Berliner Forschungsgruppe „AG Emotional Neuroscience“, insbesondere Frau A. Beck, Dr. J. Wrase, und Herrn Professor Dr. J. Gallinat, ebenso Frau M. Stoy, Frau Y. Gudlowski. Frau B. Neumann danke ich innigst für Ihre emotionale Unterstützung, sowie Herrn M. Koslowski danke ich für seine stets willkommenen kritischen Anregungen und Diskussionen, aus denen ich viel Motivation für diese Arbeit schöpfen konnte.

7.1. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Dimitri Filonov, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Veränderung der Hirnaktivierung auf motivationale Reize bei unmedizierten Schizophreniepatienten - eine fMRT-Studie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

7.2 Lebenslauf

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

7.3 Publikationen

Juckel G*, Schlagenhaut F*, Koslowski M, Filonov D, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Kienast T, Gallinat J, Wrase J, Heinz A: *Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics*. Psychopharmacology (Berl). 2006 Aug;187(2):222-8. *contributed equally

7.4 Poster

Koslowski M, Filonov D, Schlagenhaut F, Witthaus H, Gudlowski Y, Özgürdal S, Wrase J, Heinz A, Juckel G: *Reward system in prodromal patients – an fMRI study*. 4th Charité Emotional Neuroscience Conference, Berlin, Germany 2005.

Schlagenhaut F, Wrase J, Wustenberg T, Koslowski M, Filonov D, Gallinat J, Juckel G, Heinz A: *Atypical neuroleptic (olanzapine) increases efficacy of the prefrontal cortex in schizophrenia*. Berlin Neuroscience Forum, Liebenwalde, Germany 2006.