

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig
Krankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin
Berlin

DISSERTATION

Negativsymptomatik als Ausdruck einer zugrundeliegenden
Störung des Selbst

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Bächle

aus Sankt Ingbert

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

I	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	6
II	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	7
III	TABELLENVERZEICHNIS.....	8
IV	ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT	9
1	EINLEITUNG.....	11
1.1	EPIDEMIOLOGIE UND KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD DER SCHIZOPHRENIE.....	11
1.1.1	<i>Epidemiologie.....</i>	11
1.1.2	<i>Symptome</i>	12
1.1.3	<i>Diagnostik</i>	12
1.2	KONZEPTE DER SCHIZOPHRENIE	13
1.3	NEGATIVSYMPTOMATIK	14
1.3.1	<i>Beschreibung der Einzelfaktoren.....</i>	14
1.3.2	<i>Aktuelle Konzeption</i>	15
1.3.3	<i>Primäre und sekundäre Negativsymptomatik.....</i>	16
1.3.4	<i>Negativsymptomatik und Neurokognition.....</i>	17
1.3.5	<i>Negativsymptomatik und Soziale Kognition</i>	18
1.3.5.1	Soziale Kognition - Grundlagen	18
1.3.5.2	Sozialkognitive Defizite bei Negativsymptomatik	20
1.3.6	<i>Negativsymptomatik als aktives Moment</i>	21
1.3.7	<i>Neurochemische Veränderungen bei Negativsymptomatik.....</i>	22
1.3.8	<i>Strukturelle und funktionelle Veränderungen bei Negativsymptomatik in bildgebenden Untersuchungen</i>	23
1.4	PHÄNOMENOLOGISCHE SICHT – SELBST UND STÖRUNGEN DES SELBST ALS KERNELEMENT DER SCHIZOPHRENIE.....	25
1.4.1	<i>Störung des Selbst.....</i>	25
1.4.2	<i>Selbst und Andere</i>	26
1.4.3	<i>Selbst und Negativsymptomatik</i>	27
1.5	KORTIKALE MITTELLINIENSTRUKTUREN.....	29
1.6	NEGATIVSYMPTOMATIK ALS AUSDRUCK EINER STÖRUNG DES SELBST	31
1.7	ZIEL DER STUDIE UND HYPOTHESEN	31
2	METHODIK.....	34
2.1	REKRUTIERUNG	34
2.2	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	34
2.3	NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNTERSUCHUNG	35
2.3.1	<i>Wortschatz-Test (WST)</i>	35
2.3.2	<i>Edinburgh Handedness Inventory</i>	35
2.3.3	<i>BDI.....</i>	36
2.3.4	<i>BACS.....</i>	37
2.3.5	<i>SANS.....</i>	38
2.4	BILDGEBENDE UNTERSUCHUNG	40
2.4.1	<i>Theoretische Grundlagen: Magnetresonanztomographie.....</i>	40
2.4.1.1	Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie	40
2.4.1.2	BOLD-fMRT.....	42
2.4.2	<i>Aufgabe.....</i>	42
2.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	43
2.5.1	<i>Allgemeine Bemerkungen</i>	43
2.5.2	<i>Analyse fMRT</i>	44
2.5.2.1	Präprozessierung.....	44
2.5.2.2	First-Level-Analyse	44
2.5.2.3	Second-Level-Analyse	44
3	ERGEBNISSE	46

3.1	MERKMALE DER TESTGRUPPEN.....	46
3.1.1	<i>Allgemeine Stichprobenbeschreibung</i>	46
3.1.2	<i>Soziobiographische Daten</i>	46
3.1.3	<i>BACS</i>	46
3.1.4	<i>BDI</i>	48
3.1.5	<i>Medikamentöse Therapie in der Patient*innengruppe</i>	48
3.1.6	<i>SANS</i>	48
3.2	BEHAVIORALE DATEN	49
3.3	SELBSTREFERENZIELLE PROZESSE VERSUS SEMANTISCHE PROZESSE : fMRT DATEN I.....	49
3.4	GRUPPENVERGLEICH: HC>SCZ (<i>HEALTHY CONTROLS > SCHIZOPHRENIA, VERGLEICH ZWISCHEN KONTROLL- UND PATIENT*INNENGRUPPE</i>) IM SELBSTREFLEXION>SEMANTIK-KONTRAST	51
3.5	EINFLUSS VON NEGATIVSYMPTOMATIK AUF SELBSTREFERENZIELLE PROZESSE: fMRT DATEN II.....	53
3.5.1	<i>Bivariate und partielle Korrelationen</i>	55
3.5.2	<i>Multiple Regression</i>	58
3.5.2.1	Vorabprüfung der erforderlichen Voraussetzungen	58
3.5.2.2	Residuendiagnostik	58
3.5.2.3	Darstellung der Ergebnisse	60
3.6	EINFLUSS VON ANHEDONIE UND AFFEKTVERFLACHUNG AUF SELBSTREFERENZIELLE PROZESSE: fMRT DATEN III	61
3.7	BEZIEHUNG VON NEGATIVSYMPTOMATIK UND KOGNITION.....	62
3.7.1	<i>SANS x BACS</i>	63
3.7.2	<i>SANS x WST</i>	63
3.7.3	<i>SANS x BDI</i>	63
4	DISKUSSION	64
4.1	MERKMALE DER TESTGRUPPEN.....	64
4.2	DISKUSSION DER HYPOTHESEN	65
4.2.1	<i>H1: Kortikale Mittellinienstrukturen zeigen eine relative Aktivierung bei Selbstreflexionsprozessen.</i>	65
4.2.2	<i>H2: Die Aktivität innerhalb der KMS während Selbstreflexionsprozessen ist bei Schizophrenie verringert</i>	67
4.2.2.1	Verminderte Aktivität kortikaler Mittellinienstrukturen während Prozessen mit Selbstbezug.....	67
4.2.2.2	Anterior-to-posterior-shift	69
4.2.2.3	Hyperaktivität in anterioren CMS-Anteilen.....	70
4.2.2.4	Zusammenfassung H2	71
4.2.3	<i>H3: Es besteht ein Zusammenhang zwischen Selbstreflexionsprozessen und Negativsymptomatik.</i> ..	72
4.2.3.1	VMPFC.....	72
4.2.3.2	Neuronale Korrelate von Affektverflachung	74
4.2.3.3	Neuronale Korrelate von Anhedonie	76
4.2.3.4	Dysfunktionale Schemata.....	79
4.2.3.5	Rumination.....	79
4.2.3.6	Hyperreflexivität	80
4.2.3.7	Erklärungsansätze heterogener fMRT-Befunde bei Schizophrenie.....	80
4.2.3.8	Dyskonnektivitätshypothese.....	80
4.2.3.9	Zusammenfassung H3	82
4.3	LIMITATIONEN	83
4.4	CONCLUSIO UND AUSBLICK	84
4.4.1	<i>Conclusio</i>	84
4.4.2	<i>Ausblick</i>	85
5	LITERATURVERZEICHNIS	87
6	EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG	95
7	ANTEILSERKLÄRUNG	96
8	LEBENS LAUF	97
9	PUBLIKATIONS LISTE	99
10	DANKSAGUNG.....	100

Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>Anteriorer cingulärer Kortex</i>	mOFC	<i>medialer orbitofrontaler Kortex</i>
aMPFC	<i>anteriorer medialer präfrontaler Kortex</i>	MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
aSTS	<i>Sulcus temporalis superior, anteriorer Anteil</i>	NMDA	<i>N -Methyl- D -Aspartat</i>
BACS	<i>Brief Assessment of cognition in schizophrenia</i>	OFC	<i>Orbitofrontaler Kortex</i>
BDI	<i>Becks Depressionsinventar</i>	OMPFC	<i>Medialer orbitofrontaler Kortex</i>
BNSS	<i>Brief Negative Symptom Scale</i>	PACC	<i>prägenualer anteriorer zingulärer Kortex</i>
BOLD	<i>Blood oxygenation level dependent</i>	PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
CAINS	<i>Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms</i>	PCC	<i>Posteriorer cingulärer Kortex</i>
CDSS	<i>Calgary Depression Scale for Schizophrenia</i>	PFC	<i>Präfrontaler Kortex</i>
CEN	<i>Central-Executive-Network</i>	pSTS	<i>Sulcus temporalis superior, posteriorer Anteil</i>
DMN	<i>Default mode network</i>	rACC	<i>rostraler anteriorer cingulärer Kortex</i>
DMPFC	<i>Dorsomedialer präfrontaler Kortex</i>	ROI	<i>Region of interest</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>	SACC	<i>Supragenualer anteriorer Cingulärer Kortex</i>
DTI	<i>Diffusions-Tensor-Bildgebung</i>	SAM	<i>Shares attention mechanism</i>
EASE	<i>Examination of Anomalous Self-Experience</i>	SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
EDD	<i>Eye-direction-detector</i>	SAT	<i>Saliency Attribution Test</i>
FA	<i>Fractional Anisotropy</i>	SCID-II	<i>Structured clinical interview for DSM IV, Achse-II-Störungen (Persönlichkeitsstörungen)</i>
FDR	<i>False discovery rate</i>	SCZ	<i>Schizophrenie</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnetresonanztomographie</i>	SD	<i>Standardabweichung</i>
FPC	<i>frontopolarer Kortex</i>	SDS	<i>Schedule for the Deficit Syndrome</i>
FWE	<i>family wise error</i>	SEM	<i>Standardfehler</i>
HAWIE-R	<i>Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision</i>	SMA	<i>Supplementärmotorisches Areal</i>
HC	<i>healthy control group</i>	SMN	<i>Sensomotorisches Netzwerk</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>	SRE	<i>Selbstreferenzeffekt</i>
ID	<i>Intentionality detector</i>	SVC	<i>Small-Volume-Korrektur</i>
IPL	<i>Lobus parietalis inferior</i>	ToM	<i>Theory of Mind</i>
KMS	<i>kortikale Mittellinienstrukturen</i>	TOMM	<i>Theory of Mind Module</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>	TPJ	<i>Temporoparietale Junction</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute, Koordinatensystem</i>	VLPFC	<i>Ventrolateraler präfrontaler Kortex</i>
		VS	<i>Ventrales Striatum</i>
		VTA	<i>Area tegmentalis ventralis</i>
		WST	<i>Wortschatztest</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Overlay-Darstellung der Kontraste selbstreferenzielle Verarbeitung > semantische Verarbeitung von Patient*innen und Kontrollgruppe	50
Abbildung 2 Masken anteriore und posteriore KMS	52
Abbildung 3 Overlaydarstellung Selbstreferenzielle Verarbeitung HC > Selbstreferenzielle Verarbeitung SCZ (Zweistichproben-t-Test)	53
Abbildung 4 Overlaydarstellung der positiven Korrelation des SANS-Globalwerts und der BOLD-Aktivität während Selbstreflexionsprozessen in der Patient*innengruppe (Multiple Regression)	54
Abbildung 5 Darstellung der bivariaten Korrelationen der einzelnen SANS-Globalwerte (Alogie, Anhedonie) mit den extrahierten Rohwerten des Clusters [09 50 -1].....	56
Abbildung 6 Darstellung der bivariaten Korrelationen der einzelnen SANS-Globalwerte (Affektverflachung, Avolition) mit den extrahierten Rohwerten des Clusters [09 50 -1]	57
Abbildung 7 Multiple Regression, P-P-Diagramm der Standardisierten Residuen zur Überprüfung auf Normalverteilung	59
Abbildung 8 Multiple Regression, Streudiagramm der Residuen zur Prüfung auf Linearität und Homoskedastizität	60
Abbildung 9 Overlaydarstellung der positiven Korrelation des Anhedonie-Globalwerts(A) bzw. des Affektverflachung-Globalwerts (B) und der BOLD-Aktivität während Selbstreflexionsprozessen in der Patient*innengruppe (Multiple Regression)	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Soziodemographische Daten	47
Tabelle 2 Neurokognitive Testung: BACS. Gruppenvergleich der einzelnen BACS-Mittelwerte mittels independent-t-Test	47
Tabelle 3 Erfassung depressiver Symptome: BDI. Gruppenvergleich des BDI-Gesamtscores mittels independent-t-Test	48
Tabelle 4 Erfassung Negativsymptomatik: Mittelwerte der SANS-Global-Werte innerhalb der Patient*innengruppe	49
Tabelle 5 Kontrollgruppe, Kontrast selbstreferenzielle Verarbeitung > semantische Verarbeitung (Einstichproben-t-Test)	51
Tabelle 6 Patient*innengruppe, Kontrast selbstreferenzielle Verarbeitung > semantische Verarbeitung (Einstichproben-t-Test)	51
Tabelle 7 ROI-Analyse: selbstreferenzielle Verarbeitung HC > SCZ (Zweistichproben-t-Test)	52
Tabelle 8 Whole brain- Analyse: selbstreferenzielle Verarbeitung HC>SCZ (Zweistichproben-t-Test)	53
Tabelle 9 Positive Korrelation des SANS-Globalwerts und der BOLD-Aktivität während Selbstreflexionsprozessen in der Patient*innengruppe (Multiple Regression)	54
Tabelle 10 Bivariate und partielle Korrelationen der SANS-Globalwerte mit den extrahierten Rohwerten des Clusters [09 50 -1]	58
Tabelle 11 Multiple Regression mit den Rohwerten des extrahierten Clusters als abhängiger Variable und den Globalwerten zu Anhedonie, Affektverflachung, Alogie und Avolition als unabhängigen Variablen	61
Tabelle 12 Positive Korrelation des Anhedonie-Globalwerts und der BOLD-Aktivität während Selbstreflexionsprozessen in der Patient*innengruppe (Multiple Regression)	62
Tabelle 13 Positive Korrelation des Affektverflachung-Globalwerts und der BOLD-Aktivität während Selbstreflexionsprozessen in der Patient*innengruppe (Multiple Regression)	62
Tabelle 14 SANS x BACS. Bivariate nichtparametrische Korrelation der SANS-Globalwerte für Anhedonie und Affektverflachung mit BACS-Subskalen und -Gesamtwert	63

Zusammenfassung

Veränderungen des Selbsterlebens gelten als ein zentrales Element der Schizophrenien. Hiervon ausgehend ist es möglich die vielfältigen bei Schizophrenie auftretenden Symptome zu erklären.

Die mit verändertem Selbsterleben einhergehende Hyperreflexivität und Selbstentfremdung sowie Störung der vitalen Selbstaffektion führen dazu, dass die Aufmerksamkeit zunehmend statt auf äußere, auf innere Prozesse gerichtet wird. Es kommt zu einer Abkehr von der Außenwelt. Von außen betrachtet, stellt sich eine zunehmende Negativsymptomatik ein. Kortikalen Mittellinienstrukturen wird eine zentrale Rolle bei selbstreferenziellen Prozessen zugesprochen und abweichende Aktivierungsmuster innerhalb der kortikalen Mittellinienstrukturen bei an Schizophrenie Erkrankten wurden vielfach beschrieben.

Neben einer Überprüfung der Hypothesen, dass 1) in kortikalen Mittellinienstrukturen selbstreferenzielle Verarbeitung erfolgt und 2) sich eine Störung dieser Prozesse bei Schizophreniepatient*innen in einer abweichenden Aktivierung derselben zeigt, war 3) der Zusammenhang von Negativsymptomatik und selbstreferenziellen Prozessen von besonderem Interesse.

Alle Studienteilnehmer*innen bearbeiteten während des fMRT eine Selbstreflexionsaufgabe, die Selbst-Evaluations- und semantisches Gedächtnis-Stimuli enthielt. Mittels Selbst vs. Semantik-Kontrast wurden während der Selbstreflexion aktive Areale dargestellt. Negativsymptomatik wurde mittels SANS, komorbide depressive Symptome mittels BDI und etwaige neurokognitive Defizite mittels BACS erfasst.

30 Patient*innen und 38 Kontrollproband*innen wurden in die finale Analyse eingeschlossen. Im Selbst vs. Semantik-Kontrast konnte eine verstärkte Aktivität innerhalb MPFC, ACC, PCC und Precuneus gezeigt werden. Ein signifikanter Gruppenunterschied lag nicht vor. Innerhalb der Patient*innengruppe korrelierten SANS-Globalwerte von Anhedonie ($r = .67$, $p < 0,001$), Affektverflachung ($r = .61$, $p = 0,001$) und Alogie ($r = .5$, $p = 0,009$) positiv mit der Aktivität innerhalb des VMPFC.

Die Rolle kortikalen Mittellinienstrukturen bei selbstreferenziellen Prozessen konnte somit bestätigt werden. Entgegen unserer Erwartungen ließ sich kein signifikanter Gruppenunterschied im Selbst>Semantik Kontrast objektivieren. In einem explorativen Ansatz konnte ein Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und

selbstreferenzieller Verarbeitung im VMPFC gezeigt werden. Als mögliche Erklärungsansätze kommen kompensatorische Hyperaktivität, Beeinflussung durch negative Emotionen, Rumination bei komorbid depressiver Symptomatik aber auch ein Zusammenhang mit Hyperreflexivität in Frage.

Die in der vorliegenden Arbeit erfolgte Betrachtung von Negativsymptomatik als Manifestation einer zugrundeliegenden Veränderung des Selbsterlebens kann somit einen Beitrag zu einer komplexeren, nicht rein defizitären Betrachtungsweise und Annäherung an die Patient*innenperspektive leisten.

Abstract

Self-disorder can be seen as the core of schizophrenia and the many associated symptoms may be explained as its manifestation. Hyperreflexivity and alienation as well as a loss of self-affection could lead to a progressive shift of attention from outer to inner experiences, manifesting as so-called negative symptoms.

Cortical midline structures play a central role in self-reflection and abnormal activity within those has been shown in schizophrenia.

In this study we aimed to replicate these findings. Our main interest was to show if there is a connection between negative symptoms and activity in cortical midline structures during self-referential processing.

We used functional magnetic resonance imaging to examine brain activation during the performance of evaluative judgments as opposed to semantic memory retrieval. Negative symptoms in schizophrenia patients were assessed using SANS, symptoms of depression and neurocognition in all participants using BDI and BACS.

30 patients and 38 healthy subjects were included in the final analysis. Evaluative judgment produced significant activation in MPFC, ACC, PCC and Precuneus. There was no group-difference. Within schizophrenia patients, there was a significant positive correlation between anhedonia ($r = .67$, $p < 0,001$), affective flattening ($r = .61$, $p = 0,001$), alogia ($r = .5$, $p = 0,009$) and activation in VMPFC. BDI and BACS-results differed between groups.

In this study, we could support the role of cortical midline structures in self-referential processing. Surprisingly, no significant difference in activation could be shown between healthy subjects and schizophrenia patients. A significant positive correlation between negative symptoms, especially anhedonia and blunt affect, and activation in VMPFC could be shown. Compensatory hyperactivation, possibly due to neurocognitive deficits, processing of negative emotions, rumination due to depressive symptoms may play a role. But VMPFC-activation during self-reflection in patients with negative symptoms could also be interpreted as hyperreflexivity. To think of negative symptoms as manifestation of an underlying self-disorder could help developing a more complex understanding of this disease and to gain a better insight into the patients' perspective.

1 Einleitung

Veränderung des Selbsterlebens spielt eine zentrale Rolle bei schizophrenen Psychosen. Elin R. Saks, selbst an Schizophrenie erkrankt, beschrieb in ihrer vielzitierten Autobiographie „The center cannot hold“ folgendes: „Das *Ich* wird zu einem Schleier, das feste Zentrum, von dem aus man die Realität erlebt, zerbricht. Es gibt keinen stabilen Standpunkt mehr, von dem man Ausschau halten, die Dinge aufnehmen und einschätzen könnte, was geschieht. Kein Kern hält die Dinge noch zusammen oder bildet die Linse, durch die wir sonst die Welt sehenⁱ.“¹

Gemäß Sass und Parnas können die verschiedenen positiven, negativen, kognitiven und motorischen Symptome der Schizophrenie Manifestationen dieser Veränderung des Selbsterlebens sein.²

Mittels Bildgebungsstudien inzwischen vielfach repliziert, wird davon ausgegangen, dass für das Selbsterleben relevante Prozesse in den sogenannten kortikalen Mittellinienstrukturen verortet werden können, ein Netzwerk bestehend aus OMPFC, ACC, DMPFC und PCC.³

Ziel der vorliegenden Studie war es, die an Selbstreflexions-Prozessen beteiligten Hirnareale und mögliche Aktivierungsunterschiede bei schizophrenen Personen darzustellen. Basierend auf der Annahme, dass Negativsymptomatik als Manifestation einer zugrundeliegenden Störung des Selbst angesehen werden kann, wurden korrelative Zusammenhänge von Negativsymptomatik und der BOLD-Aktivität innerhalb kortikaler Mittellinienstrukturen während selbstreferenziellen Prozessen überprüft.

1.1 Epidemiologie und klinisches Erscheinungsbild der Schizophrenie

1.1.1 Epidemiologie

In aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten wird eine jährliche Inzidenz der Schizophrenie von 8-40:10000 und ein medianes Lebenszeitrisiko von 0,7% berichtet. Männer erkranken signifikant früher als Frauen und sind häufiger betroffen (1,4:1). Niedriger sozioökonomischer Status geht mit höherer Prävalenz einher.⁴

ⁱ „The *me* becomes a haze, and the solid center from which one experiences reality breaks up like a bad radio signal. There is no longer a sturdy vantage point from which to look out, take things in, assess what’s happening. No core holds things together, providing the lens through which to see the world“ Elyn R. Saks, *The center cannot hold*, S. 13

Suchterkrankungen zählen zu den häufigsten und für den Krankheitsverlauf bedeutendsten Komorbiditäten. Zu den gebräuchlichsten Substanzen zählen Nikotin, Cannabis und Alkohol.⁵ Die Mortalität in der Gruppe der schizophren Erkrankten ist mehr als doppelt so hoch als in der Gesamtbevölkerung (Faktor 2,6) mit Suizid als höchstem Einzelfaktor und die Lebensdauer ist um etwa 10 Jahre verkürzt.⁶

1.1.2 Symptome

Schizophrenie ist durch die Hauptmerkmale Ich-Störungen, Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen, Desorganisiertes Verhalten, gestörte Motorik sowie Negativsymptome gekennzeichnet. Die Ausprägung der einzelnen Symptome kann sowohl im Quer- als auch im Längsschnitt stark unterschiedlich sein. Häufige Wahnausprägungen sind Verfolgungswahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten und Wahnwahrnehmungen. Halluzinationen sind meist akustischer Natur, insbesondere werden kommentierende oder dialogisierende Stimmen berichtet. Formale Denkstörungen präsentieren sich häufig in Form von Danebenreden und Assoziationslockerung. Desorganisiertes Verhalten und gestörte Motorik können zu starken Beeinträchtigungen gezielten Verhaltens und Alltagstätigkeiten führen, eine extreme Form motorischer Störungen ist die Katatonie. Unter dem Symptomkomplex Ich-Störungen werden Gedankenausbreitung, -Eingebung und -Entzug zusammengefasst.⁷

1.1.3 Diagnostik

Um nach ICD-10 Kriterien die Diagnose einer Schizophrenie stellen zu können, muss eine bestimmte Anzahl der oben genannten Symptome fast ständig während mindestens eines Monats vorhanden sein. Während nach ICD 10 Ich-Störungen weiterhin als Kriterium aufgeführt werden, spielen sie für die Diagnosestellung nach DSM V keine Rolle mehr. Im DSM V müssen zusätzlich für eine erhebliche Zeitspanne seit Beginn der Störung eine oder mehrere zentrale Funktionsbereiche wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehung oder Selbstfürsorge deutlich unter dem Niveau liegen, das vor Erkrankungsbeginn erreicht wurde. Zeichen des Störungsbildes müssen durchgehend für mindestens 6 Monate vorhanden sein.⁸ Aktuelle Arbeitsversionen des kommenden ICD 11 unterscheiden sich von ICD 10 in vor allem drei Punkten. Die Rolle der Schneider'schen Erstrangsymptome wurde reduziert, indem das Vorliegen eines einzigen Erstrangsymptoms nicht mehr zu Diagnosestellung ausreichen soll. Außerdem

wurde die Subgruppenunterteilung aufgehoben aufgrund nicht ausreichender zeitlicher Stabilität und mangelnder Korrelation mit dem Therapieansprechen. Neu hinzu werden Symptomindikatoren mit Schweregradeinteilung kommen.⁹

1.2 Konzepte der Schizophrenie

Die heutigen Diagnosekriterien nach ICD 10 und DSM 5 weisen deutliche Parallelen zu Bleuler- und vor allem zu Schneider'schen Schizophrenie-Konzepten auf. Während Kraepelin den Begriff *Dementia praecox* prägte und von einer Krankheitsentität ausging¹⁰, sprach Bleuler bereits von der Gruppe der Schizophrenien. Er unterschied einerseits in Primär- und Sekundärsymptomatik, wobei die Erstgenannte unmittelbar aus einer Störung des Gehirns entstehe und letztere durch die aktive Auseinandersetzung der Erkrankten mit der Primärsymptomatik. Zu den Primärsymptomen zählte er vor allem Denkstörungen und Katatonie. Weiterhin unterschied er Grund- von akzessorischen Symptomen. Zu den Grundsymptomen zählte er Störungen der Assoziation und der Affektivität, Ambivalenz, Autismus, Störungen des Willens und Handelns sowie Störungen der Person. Diese Grundsymptome sollten auch bei fortgeschrittener Erkrankung weiterhin vorhanden sein. Den Akzessorischen Symptomen ordnete er Halluzinationen, Wahnideen, Gedächtnisstörungen, Katatonie und Störungen von Schrift und Sprache zu. Diese Symptome träten nur gelegentlich auf und seien nicht Schizophrenie-spezifisch.¹¹

Kurt Schneider unterschied in Symptome ersten und zweiten Ranges. Zu den Erstrangsymptomen rechnete er unter anderem Ich-Störungen, Fremdbeeinflussung, Wahnwahrnehmungen und Stimmenhören. Weniger spezifische Halluzinationen (sonstige akustische Halluzinationen, Halluzinationen andere Sinne betreffend) und Wahneinfälle sowie affektive Symptome wie Depressivität und Angst zählte er zu den Zweitrangsymptomen.¹²

Die Begriffe Negativ- und Positivsymptomatik gehen auf T. Crow zurück, der eine Dichotomisierung in Schizophrenie Typ I und -Typ II vorschlug, wobei Typ I durch Positiv- und Typ II durch Negativsymptomatik gekennzeichnet sei.¹³ Nancy Andreasen erweiterte diese Unterteilung um einen gemischten Typ.¹⁴

Im Verlauf erwiesen sich durch zahlreiche Studien die Positiv-Negativ Konzepte von Crow und Andreasen als zu stark vereinfachend. Es zeigte sich eine mangelhafte diagnostische Stabilität über die Zeit bei häufigem Vorkommen von Mischformen bzw.

Vorhandensein mal negativer, mal positiver Symptome im Längsschnitt. Die so entstehenden Subtypen erwiesen sich als nicht valide und ließen keine prognostischen Rückschlüsse zu.¹⁵

An ihre Stelle traten dimensionale Ansätze, wie das Dreifaktorenmodell von Liddle (1987), der die Symptomatik der Schizophrenie in die drei Syndrome „Verarmung der Psychomotorik“, „Desorganisation“ und „Realitätsverzerrung“ zusammenfasste, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedlich stark vorhanden sein konnten.¹⁶ Das Vierfaktorenmodell von Peralta und Kolleg*innen (1994) beinhaltet zusätzlich die Beeinträchtigung des Beziehungsverhaltens im Sinne einer erschwerten Aufbau von Beziehungen und Intimität als vierten Faktor.¹⁷

1.3 Negativsymptomatik

Bereits in den Arbeiten von E. Kraepelin und E. Bleuler wurden negative Symptome als zentrale Bestandteile schizophrener Psychosen betrachtet. So schrieb Kraepelin über „die gemütliche Stumpfheit“ als eine der wichtigsten im Rahmen der Krankheit auftretenden Veränderungen. Er beschrieb detailliert „die eigentümliche Gleichgültigkeit der Kranken gegenüber ihren einstigen „gemütlichen“ Beziehungen, das Erlöschen der Zuneigung zu Angehörigen und Freunden, die verminderte Befriedigung an Tätigkeit und Beruf, an Erholung und Vergnügen“ die „nicht selten das erste und auffallendste Zeichen des hereinbrechenden Leidens“ seien.¹⁰

E. Bleuler, der Affektstörungen und Autismus zu den Grundsymptomen der Schizophrenie zählte, beschrieb die Betroffenen als oft passiv, sie nähmen keinen Anteil an ihrer Umgebung, sprächen häufig nicht, seien manchmal sogar bewegungsstarr oder in ihrem Wahnerleben gefangen bzw. in die Eigenwelt zurückgezogen.¹¹

Negativsymptome beeinträchtigen sowohl die Lebensqualität von Patient*innen als auch deren Funktionsniveau im Alltag, die sozialen Beziehungen und berufliche Leistungsfähigkeit. Zudem sind Negativsymptome assoziiert mit niedrigeren Remissionsraten¹⁸ und korrelieren negativ mit Recovery-Aspekten wie Empowerment und Coping.¹⁹

1.3.1 Beschreibung der Einzelfaktoren

Unter Affektverflachung wird eine Abnahme beobachtbarer emotionaler Reaktionen durch Mimik, Gestik oder Stimmmodulation verstanden. Sie stellt sich oft erst im längeren Verlauf ein und kennzeichnet in wesentlichem Maße das schizophrene Residuum.²⁰

Alogie ist definiert als die Unfähigkeit zu sprachlicher Verständigung durch Sprachverarmung, wie zum Beispiel die Tendenz Fragen kurz oder einsilbig zu beantworten.²¹

Rado und Meehl entwickelten in den 1960er Jahren ein Schizophrenie-Konzept in dessen Zentrum Anhedonie stand. Rado ging davon aus, Schizophrenie werde durch eine primäre Störung der hedonischen Kapazität charakterisiert. Die Fähigkeit Lust und Freude zu empfinden sei eine Voraussetzung für mentale Gesundheit und durch das Fehlen derselben könne es zu psychotischer Dekompensation kommen.²² Meehl stellte die Annahme auf, Anhedonie sei das reliabelste und schwerwiegendste Symptom der Schizophrenie.²³ Freudvolle Empfindungen während angenehmer Aktivitäten werden bei schizophrenen Personen aktuell als nicht vermindert vermutet. Vielmehr wird die Fähigkeit Freude zu antizipieren als reduziert angesehen mit konsekutiv vermindertem genussorientiertem Verhalten.^{24,25} Unter sozialer Anhedonie wird ein soziales Desinteresse und Rückzug verstanden, mit reduziertem Freudeempfinden durch Sozialkontakt, mangelndem Interesse und reduziertem Bedürfnis am Aufbau von Beziehungen und Gruppenzugehörigkeit. Soziale Anhedonie bestehe stabil über den Krankheitsverlauf hinweg (*trait*).^{26,27}

Unter sozialem Rückzug wird der vom Patient*innen ausgehende Rückzug abgebildet, der zur Verminderung sozialer Kontakte führt.²⁸

Avolition wird aktuell definiert als ein Zustand der inneren Antriebslosigkeit mit verminderter Initiative und Aufrechterhaltung zielgerichteten Verhaltens.²⁹

1.3.2 Aktuelle Konzeption

Die frühe Annahme, bei Negativsymptomen handele es sich um eine Reihe von Symptomen die homogen der gleichen Domäne zugeteilt werden können, gilt inzwischen als überholt. Es ist davon auszugehen, dass Negativsymptome auf mindestens zwei unterschiedliche Dimensionen fallen und zwar Apathie und reduzierte Expression, wobei Avolition, Anhedonie und sozialer Rückzug auf die Dimension Apathie und Alogie und Affektverflachung auf die Dimension reduzierte Expression fallen. Es wird zudem diskutiert, ob die Einteilung von Negativsymptomatik in die oben genannten fünf

Einzelfaktoren die psychometrischen Daten besser repräsentiere als die genannte Zweiteilung.^{21,30}

Als mögliche für Apathie ursächliche Mechanismen werden motivationale, neurokognitive und sozialkognitive Defizite angesehen sowie dysfunktionale Schemata im Sinne von negativen Erwartungen und Selbststigmatisierung, insbesondere bezogen auf soziale Interaktion und die Antizipation von zukünftigen Belohnungen. In Bezug auf Motivation werden Störungen der Belohnungs-Antizipation, des Belohnungs-Lernens und der Kosten-Nutzen-Abwägung diskutiert mit der Konsequenz eines verminderten zielorientierten Verhaltens. Bezüglich möglichen neurokognitiven Defiziten liegen Hinweise vor bezüglich einer Störung der Handlungsplanung und des Generierens von Optionen, insbesondere in wenig strukturierten Situationen.³⁰ Auch eine Störung des Selbst wird als mögliche Ursache für Negativsymptomatik diskutiert. Hierauf wird im nächsten Kapitel noch detaillierter eingegangen werden. Gemeinsame Erfahrung von Affekten (Affect-sharing), Verstandestätigkeit (Mentalizing), Emotionserleben und -Regulation sind notwendige Prozesse um Affekte verstehen und interpretieren zu können, sowie um sich zu Affekten und Gefühlen anderer zu verhalten. Sind diese zugrundeliegenden Prozesse gestört, kann eine verminderte Teilhabe an sozialen Aktivitäten Folge sein. Betroffene befinden sich damit in einer Abwärtsspirale, denn sozialer Rückzug kann wiederum selbst negative Effekte auf die Fähigkeit soziale Interaktionen als bereichernd zu empfinden zur Folge haben und sozialkognitive Defizite verstärken.³⁰

Die der reduzierten Expression zugrunde liegenden Mechanismen sind bis dato noch weniger etabliert, es werden in erster Linie neuro- und sozialkognitive Defizite angenommen.³⁰

1.3.3 Primäre und sekundäre Negativsymptomatik

Der Unterscheidung ob es sich bei der beobachteten Symptomatik um primäre oder sekundäre Negativsymptomatik handelt, kommt eine kritische Bedeutung zu. Während primäre Negativsymptome unabhängig von anderen Symptomen auftreten und damit als sogenannte Kernaspekte der Schizophrenie betrachtet werden können, entstehen sekundäre Negativsymptome unter anderem durch Angst, Wahn, Halluzinationen, Desorganisation oder komorbide Depression.³¹ Wird beispielsweise die Umwelt als

bedrohlich wahrgenommen aufgrund von Wahn und Halluzinationen, könne sozialer Rückzug sekundär als Vermeidungstendenz entwickelt werden.³²

Sekundäre Negativsymptomatik kann außerdem als Nebenwirkung von Antipsychotika auftreten. Hier werden insbesondere Müdigkeit und Somnolenz, A- bzw. Bradykinesie und Reduktion von Motivation und zielgerichtetem Verhalten beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass negative Symptome positiv mit extrapyramidalen Symptomen korrelieren. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre daher, dass pharmakogen induzierte sekundäre Negativsymptomatik, insbesondere verminderte Expression, eine Folge extrapyramidaler Nebenwirkungen sind.³³

Während sekundäre Negativsymptome durch die Behandlung der zugrunde liegenden Problematik vermindert werden können, zeigen sich primäre therapieresistent und sind mit schlechterem psychosozialen Outcome assoziiert.³⁴

1.3.4 Negativsymptomatik und Neurokognition

Unter Neurokognition sollen hier primär in Abgrenzung zur sozialen Kognition Aspekte der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und exekutiver Funktionen betrachtet werden. Defizite der genannten Bereiche konnten bei Schizophrenie konsistent gezeigt werden. Hierzu zählen insbesondere das selektive Filtern relevanter Informationen, die gezielte Aufmerksamkeitsverlagerung und das Aufrechterhalten einer Daueraufmerksamkeit. Bezüglich Gedächtnisleistung wurden wiederholt Störungen des Arbeitsgedächtnisses beschrieben und hinsichtlich exekutiver Funktionen fallen Defizite bei Konzeptbildung und Problemlösung ins Gewicht. Häufig werden Negativsymptome als das klinische Korrelat dieser intellektuellen Defizite betrachtet.¹⁵ Dies gilt insbesondere für diejenigen Symptome, die der Dimension reduzierte Expression zugeordnet werden.³⁰ Entsprechend korrelieren Alogie und Affektverflachung stärker mit dem allgemeinen kognitiven Niveau als Avolition und Anhedonie.³⁵

In mehreren Studien konnte eine Assoziation von Alogie mit reduzierter Leistung in Wortflüssigkeitstests gezeigt werden, als Hinweis auf eine zugrundeliegende Störung Ideen zu generieren und der Handlungsplanung.³⁶ Cohen und Kolleg*innen entwickelten das "Cognitive resource limitation model" für Alogie. Es besagt, dass Sprachproduktion in sozialen Situationen hohe Anforderungen an multiple kognitive Prozesse stelle. Seien die kognitiven Ressourcen begrenzt, reduzierten Betroffene ihre Sprachproduktion.³⁷

Für Negativsymptome der Dimension Apathie besteht keine Evidenz für das Vorliegen einer generellen neurokognitiven Störung.³⁵ Allerdings gibt es Hinweise auf die besondere Relevanz bestimmter neurokognitiver Aspekte wie insbesondere exekutiver Funktionen und Planen in Hinblick auf Störungen zielgerichteten Verhaltens.³⁸ Auch konnten Defizite im Generieren von Optionen in wenig strukturierten Situationen und eine Assoziation mit Apathie gezeigt werden.³⁹

1.3.5 Negativsymptomatik und Soziale Kognition

1.3.5.1 Soziale Kognition - Grundlagen

Unter sozialer Kognition wird die Informationsverarbeitung im sozialen Kontext verstanden. Auf drei zentrale Aspekte wird im Folgenden kurz eingegangen: Soziale Perzeption, Theory of Mind (ToM), und soziales Verhalten.⁴⁰

Unter sozialer Perzeption wird die Wahrnehmung nonverbaler Aspekte der Kommunikation verstanden, zum Beispiel das Erfassen sozialer und emotionaler Informationen aus den Gesichtsausdrücken anderer, der Tonlage, Körperhaltung und aus Gesten. Diese Fähigkeit kann sich als überlebensnotwendig erweisen, geht es beispielweise darum rasch Aggression zu detektieren.⁴¹

Unter Theory of Mind versteht man die metakognitiveⁱ Fähigkeit, ein Verständnis des eigenen mentalen und emotionalen Zustands sowie dem anderer Personen auf Basis von Repräsentation zu entwickeln. Es erlaubt uns die Intentionen anderer zu erkennen und deren Verhalten vorherzusagen. Konzepte wie Verstandestätigkeit (Mentalizing)⁴² und Gedankenlesen (Mind-Reading) lassen sich ebenfalls in den Theory-of-Mind Kontext einordnen. Es existieren drei Haupttheorien zu ToM, die Modul-Theorie, Theory-Theorie und Simulationstheorie. Unter Theory-Theorie versteht man die primitive, sukzessive Entwicklung impliziter Theorien im Verlauf der Entwicklung. Hierdurch lassen sich die abrupten Verhaltensänderungen von Kindern erklären, bedingt durch das Erlangen neuen Wissens. Die Simulationstheorie besagt, dass das Verstehens des mentalen und emotionalen Zustands anderer durch interne Simulationsprozesse zustande kommt, mit dem Spiegelneuronensystem und gemeinsamen Repräsentationen eigener und äußerer Zustände als vermuteter neuronaler Grundlage.⁴¹

ⁱ Definiert als das Wissen und die Kognition über die eigenen kognitiven Phänomene¹⁴⁴

Simon Baron-Cohen entwickelte 1995 die Modultheorie, nach der ein voll entwickeltes ToM vier verschiedene Fähigkeiten beinhaltet. Unter Intentionality-detector (ID) wird die Fähigkeit verstanden, in vielen Formen biologischer und auch nichtbiologischer Abläufe Intentionen zu erkennen, also die Interpretation von Aktion als Intention. So tendieren Menschen dazu, nicht nur anderen Personen eine gewisse Absicht zu unterstellen, sondern selbst Intention in zum Beispiel hintereinander „herjagenden“ Murmeln zu erkennen. Als Eye-direction-detector (EDD) bezeichnet er das Erkennen der Blickrichtung anderer. Während ID und EDD dyadische Interaktionen darstellen, stellen Shared Attention Mechanism (SAM) und Theory of Mind Module (TOMM) triadische Interaktionen dar. SAM bezeichnet die Fähigkeit zu erkennen, worauf das Gegenüber seine Aufmerksamkeit richtet und die eigene Aufmerksamkeit ebenfalls darauf zu richten. Befinden sich beispielsweise zwei Personen im Gespräch und eine der beiden Personen wird plötzlich von einer sich nähernden Hornisse abgelenkt, ist die Gesprächspartner*in intuitiv in der Lage, dem Blick ihres Gegenübers zu folgen und ihre Aufmerksamkeit ebenfalls auf die Hornisse zu richten. Unter TOMM versteht Baron-Cohen ein komplexes Repertoire impliziten Wissens über eigene und die mentalen Zustände anderer, das benutzt wird, um das Verhalten anderer vorherzusagen. Hierunter fällt die Erkenntnis, dass zwei Dinge zwar gleich erscheinen können aber trotzdem nicht gleich sind, zum Beispiel ein Stein, der aussieht wie ein Ei. Oder dass eine stillsitzende Person trotzdem gerade dabei sein kann etwas zu tun, beispielsweise in Gedanken das Wochenende planen oder einer Erinnerung nachhängen. Auch die Kenntnis darüber, dass andere Menschen Dinge wissen, die man selbst nicht weiß und vice versa, dass man getäuscht werden- und andere täuschen kann. Diese Fähigkeit wird in sogenannten False-belief-Tasks untersucht. Bildgebungsstudien konnten konsistent Assoziationen von ID im pSTS, von EDD im aSTS, von SAM im DMPFC und pSTS feststellen. Neuronale Korrelate für TOMM fanden sich unter anderem konsistent in medialen Anteilen des PFC und im TPJ.^{41,43,44}

Unter Empathie wird im Allgemeinen die Fähigkeit, Gefühle anderer mitzufühlen verstanden. Hierbei unterscheidet man einerseits den kognitiven Aspekt des Beurteilens und Verstehens der Gefühle anderer und andererseits den emotionalen Aspekt des Mitfühlens. Sie steht unter anderem in engem Zusammenhang so den oben genannten Aspekten soziale Perzeption und TOM.⁴⁵ Bildgebungsuntersuchungen konnten

konsistent für beide Aspekte der Empathie Aktivierungen innerhalb eines großen Netzwerks über SMA, Insula und Cingulum nachweisen, wobei kognitive Empathie eher dem ACC und emotionale Empathie der anterioren Insula zugeordnet wurden.^{41,46}

Die Fähigkeit sich sozial adäquat zu verhalten ist zentral, um sich erfolgreich in einer Gesellschaft zu bewegen. Ist man nicht in der Lage soziale Hinweise aus Umwelt und von anderen zu extrahieren und zu deuten, führt dies zu Fehlverhalten wie beispielsweise Angst, oder zu merkwürdigem und ungewöhnlichem Verhalten. Soziales Verhalten ist ein komplexes Konstrukt, das sich deutlich schwerer in Brückenbegriffe zerlegen und empirisch untersuchen lässt. Es konnte allerdings wiederholt gezeigt werden, dass dem sozialen Verhalten zugrundeliegende Prozesse konsistent mit vor allem der Aktivität in OFC und VMPFC einhergehen. Hierbei wurde VMPFC-Aktivität mit sozialer Entscheidungsfindung und OFC-Aktivität mit Belohnungs-assoziiertes Entscheidungsfindung und Wertzuschreibung assoziiert.⁴¹

1.3.5.2 Sozialkognitive Defizite bei Negativsymptomatik

Soziale Kognition gilt als einer der relevantesten Faktoren das allgemeine Funktionsniveau von Patient*innen mit Schizophrenie betreffend. Sozialkognitive Defizite hinsichtlich Emotionsperzeption, Emotionsverarbeitung, sozialer Perzeption und Sozialem Wissen, Attributions-Bias und ToM sind bei Schizophrenie gut belegt. Defizite konnten sowohl bei bestehender Prodromalsymptomatik, bei Hochrisikopopulationen, bei erstgradig Verwandten von an Schizophrenie erkrankten, im frühen Verlauf der Erkrankung sowie nach Remission von Symptomen nachgewiesen werden.⁴⁷

Zusammenhänge von Negativsymptomatik und sozialer Kognition konnten über alle Faktoren der Negativsymptomatik hinweg gezeigt werden. Defizite bezüglich Gesichtserkennung und Emotionserkennung fanden sich im Zusammenhang mit allen Einzelfaktoren. Korrelation mit ToM konnte für die Faktoren Affektverflachung und Alogie nachgewiesen werden.⁴⁸ Eine Metaanalyse von 102 Studien zeigte, dass Negativsymptomatik sowohl mit Gesichtserkennung als auch mit Emotionsverarbeitung einen Zusammenhang aufweist. Die Autor*innen sehen Gesichtserkennung als eine grundlegende Fähigkeit an für soziales Lernen und -Interaktion. Gesichtserkennung ermögliche beispielsweise, ein Gesicht rasch als vertrauenswürdig oder als Quelle bedeutsamer Informationen zu erkennen, noch bevor man in einem anschließenden Schritt zur sozialen Interaktion übergehe. Negativsymptomatik sei mit einer empfindlichen Störung dieses

fundamentalen Prozesses verbunden.⁴⁹ Denkbar ist, dass sich sozialkognitive Defizite und Negativsymptomatik gegenseitig verstärken, führen beispielsweise Defizite in Gesichts- und Emotionserkennung zu sozialem Rückzug und führt ein Mangel an sozialer Interaktion zu einem Verlust sozialkognitiver Fähigkeiten.⁵⁰

Negativsymptomatik kann als von „essenziell“ sozialer Natur betrachtet werden. Die expressiven Faktoren Affektverflachung und Alogie wirken sich vor allem in der Interaktion mit anderen aus. Avolition wird typischerweise in Bezug auf eine bestimmte, in einen sozialen Kontext eingebettete Rolle in zum Beispiel Schule oder Beruf, erfasst. Anhedonie wird unter anderem charakterisiert als eine verminderte Intensität oder Frequenz freudvoller Erfahrungen, häufig innerhalb eines sozialen Kontexts. Hier konnte zudem gezeigt werden, dass an Schizophrenie erkrankte Personen mit ausgeprägter Anhedonie insbesondere bei sozial belohnenden Stimuli im Gruppenvergleich weniger Freude empfanden, während bei monetären Belohnungsstimuli kein Unterschied verzeichnet werden konnte. Sozialer Rückzug ist definiert über das Ausmaß und Bedürfnis nach sozialer Aktivität.⁵¹ Wird soziale Motivation als Teil der sozialen Kognition betrachtet, kann es in diesem Fall nahezu unmöglich werden soziale Kognition und Negativsymptomatik überhaupt voneinander zu unterscheiden.⁵²

1.3.6 Negativsymptomatik als aktives Moment

Aus den bisherigen Schilderungen ging bereits hervor, dass Negativsymptomatik in den meisten Fällen als ein defizitäres Zustandsbild betrachtet wird.

Unter Einbeziehung der Perspektive der Betroffenen und im psychotherapeutischen Verständnis lässt sich allerdings sagen, dass Negativsymptomatik weit mehr als eine erlittene Lähmung oder passive Unterbrechung darstellen kann. Sie kann wichtige Momente „des aktiven Handelns, des Sich-Verweigerns und des stillen Protestes“ widerspiegeln. Sie stellt möglicherweise eine Reaktion auf eine „fast unerträglich gesteigerte Ambivalenz dar und des entschiedenen Schutzes vor nicht zu erfüllenden Erwartungen und Normen, zumindest aber des nicht mehr auszuhaltenden Widerspruchs zwischen inneren und äußeren Erwartungen.“⁵³ (S.143)

Kring und Kolleg*innen berichteten allerdings auch über intensive emotionale Reaktivität schizophrener Erkrankter mit ausgeprägter Affektverflachung.⁵⁴ Eine von außen als vermindert wahrgenommene affektive Reagibilität sollte daher nicht mit einem

gleichzeitig reduzierten Emotionserleben der Patient*innen selbst gleichgesetzt werden. Es ist ebenso möglich, die beschriebene Symptomatik als Schutzreaktion bei sonst überflutenden Affekten anzusehen. Auch sozialer Rückzug kann angesichts der krankheitsbedingten besonderen Reizoffenheit auch aktiv als notwendiger Schutzmechanismus verstanden werden, mit möglicherweise sogar konstruktiven Auswirkungen durch das Vermeiden von Überforderung.⁵⁵

Corin und Lauzon sprechen von „positive withdrawal“. Sie verstehen hierunter eine Position, in der Personen sich von sozialen Rollen und Beziehungen distanzieren und stattdessen lediglich lockere Verbindungen zur sozialen Umgebung eingehen. Sie konnten zeigen, dass bestimmte Formen des positive withdrawal die Hospitalisierungsrate senkten. Sie beobachteten bei denjenigen Patient*innen ein schlechteres Outcome (Rehospitalisierung), die an klassischen Rollenbildern und Vorstellungen (z.B. berufstätig sein, verheiratet sein, nicht auf Unterstützung durch andere angewiesen sein) festhielten. Diese Erwartungen führten in der beobachteten Gruppe zu wiederholt schmerzhaften Erfahrungen, Zurückweisung und dem Gefühl ausgegrenzt zu werden. Die nicht rehospitalisierten Patient*innen andererseits waren zwar in vergleichbaren Situationen, interpretierten diesen Zustand aber als selbstgewählt und empfanden ihn dadurch als weniger negativ, sondern viel eher als etwas grundsätzlich positives und stabilisierendes.⁵⁵

1.3.7 Neurochemische Veränderungen bei Negativsymptomatik

Negativsymptomatik wird mit einer verminderten phasischen Dopaminfreisetzung auf relevante Stimuli hin in Verbindung gebracht. Gemäß Autor*innen könnten durch diese reduzierte Dopamin-Antwort eine Vielzahl an mit Negativsymptomatik in Verbindung gebrachter Mechanismen wie reduziertes Belohnungslernen und die reduzierte Bereitschaft sich für das Erlangen einer Belohnung anzustrengen sowie Bildgebungs-Befunde wie reduzierte Aktivität in ventralem Striatum, Mesencephalon und anderen limbischen Regionen ebenso wie psychomotorische Verlangsamung erklärt werden.⁵⁶

In Ketamin- und Phencyclidin-Studien wurden durch die NMDA-Rezeptor-Antagonisten ausgelöste psychoseähnliche Zustände untersucht. Hierbei kam es nicht nur zu Positivsondern auch zu Negativsymptomatik. Neben einer NMDA-Rezeptor-Hypofunktion wird ein Ungleichgewicht zwischen Aktivierung und Inhibierung der Rezeptoren oder

Glutamat-vermittelte Neurotoxizität diskutiert. Konsekutiv käme es zur Reduktion der Neuroplastizität woraus sich dann das breite Symptomspektrum erklären ließe.⁵⁷

1.3.8 Strukturelle und funktionelle Veränderungen bei Negativsymptomatik in bildgebenden Untersuchungen

Bei Schizophreniepatient*innen konnten sowohl Reduktionen des Gesamthirnvolumens sowie regionale Volumenminderungen vor allem im medialen Temporallappen gezeigt werden. Hiermit assoziiert waren Volumenzunahmen der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels.⁵⁸ Diese Volumenveränderungen zeigten sich häufig bereits bei unmedizierten Personen mit Erstmanifestation der Psychose.⁵⁹ Außerdem wurden Hinweise auf progrediente Hirnstrukturveränderungen im Verlauf der Erkrankung und auf eine damit verbundene Verschlechterung schizophreientypischer Symptomatik geliefert. Es liegen einige Studien vor, die die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und strukturellen Hirnveränderungen stellten, allerdings zu uneinheitlichen Ergebnissen kamen. Wiederholt wurden Zusammenhänge zwischen Negativsymptomatik und vergrößerten Ventrikeln beschrieben, allerdings zeigten sich in den jeweiligen Studien sowohl positive als auch negative Korrelationen. In mehreren Studien konnte kein Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und Gesamtvolumen des Frontallappens festgestellt werden. Signifikante negative Korrelationen konnten hier allerdings in Bezug auf orbitofrontalen, medialen und lateralen präfrontalen Kortex belegt werden. Gleichzeitig fanden sich auch hier Studien, die wiederum positive Korrelation zwischen orbitofrontalem Kortex und Negativsymptomatik aufzeigten.⁶⁰ Es liegen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Volumenminderung des rechten ventralen Striatums, des inferioren frontalen Operculums und dorsalen ACC mit Avolition, Anhedonie und Sozialem Rückzug vor. Für Affektverflachung und Alogie wurden sowohl positive als auch negative Korrelationen mit dem Volumen des superioren temporalen Kortex beschrieben.³⁰

Othani et al. konnten zeigen, dass von der Norm abweichende anatomische Verbindungen zwischen mOFC und rACC, die bei Gesunden eine relevante Rolle spielen bei der Mediation von Emotion und Verhalten, assoziiert sind mit der Ausprägung von Anhedonie und Avolition.⁶¹

Ergebnisse funktioneller Bildgebungsstudien zu Negativsymptomatik sind heterogen. So konnte im Zusammenhang mit Negativsymptomatik insbesondere eine veränderte Funktion des ventralen Striatums und Nucleus caudatus während Belohnungs-

Paradigmata gezeigt werden. Vermutet wird in diesem Kontext, dass durch Dysfunktion im ventralen Striatum Belohnungs-Vorgänge gestört seien, insbesondere Belohnungs-Antizipation und konsekutiv negative Symptome, vor allem Avolition, Anhedonie und sozialer Rückzug, entstünden.⁶²⁻⁶⁴ Einige Studien fanden negative Korrelation von Avolition, Anhedonie und sozialem Rückzug mit der Aktivität im ventromedialen präfrontalen Kortex, anteriorem Cingulum und Insula ebenfalls während Belohnungs-Paradigmata und stellen einen Zusammenhang zu Störungen der Zielrepräsentation her.⁶⁵

Es konnten Assoziationen von verminderter VLPFC-Aktivität während einer auditorischen Arbeitsgedächtnis-Aufgabe und Negativsymptomatik gezeigt werden. Die Autor*innen diskutierten insbesondere die Rolle abweichender Aktivität des linken frontalen Operculums bei Alogie.⁶⁶ Patient*innen mit Affektverflachung zeigten in einer fMRT Studie während des Beobachtens negativer Bilder (z.B. Flugzeugabsturz, Spinnen, Tote, Verbrennungsoffer) geringere Aktivität limbischer und paralimbischer Strukturen im Vergleich zu einer Patient*innengruppe ohne Affektverflachung.⁶⁷ Während einer Emotions-Imitations-Aufgabe zeigte sich eine negative Assoziation zwischen Affektverflachung und Aktivität innerhalb des Spiegelneuronensystems (Prämotorischer Kortex, motorischer Kortex, inferiorer Parietallappen).⁶⁸ Beim Betrachten trauriger Filme zeigten Patient*innen mit Affektverflachung eine reduzierte Aktivität im VLPFC und Hyperaktivierungen temporal sowie im Mesencephalon, was als eine Störung der Emotionsverarbeitung interpretiert wurde.⁶⁹ Alogie wurde mit Basalganglien-Hypoaktivität assoziiert während eines *Auditory-oddball*-Paradigmas. Interpretiert wurden diese Ergebnisse im Zusammenhang mit gestörter Willkürmotorik und der Rolle der Basalganglien in der Sprachverarbeitung.⁷⁰

Resting-state fMRT-Untersuchungen konnten in Bezug auf Negativsymptomatik, insbesondere die auf die Dimension Apathie fallenden Kategorien, negative Korrelation mit dem unter anderem in Belohnungsprozesse involvierten ventralen tegmentalen Areal (VTA) objektivieren.⁷¹ Es wurde negative Korrelationen zwischen Fronto-temporalen-Netzwerken und Negativsymptomatik beschrieben, was gemäß der Autor*innen eine gemeinsame neuronale Basis von sozialer Kognition und Apathie vermuten ließe.⁷² Abweichende Konnektivität kortikostriatal konnte bei Personen mit ausgeprägten Schizotypie-Zügen mit sozialer Anhedonie assoziiert werden.⁷³ Mehrere Studien fanden Assoziationen zwischen Negativsymptomatik und veränderter Konnektivität innerhalb

des Default-mode Networks (DMN).⁷⁴ Außerdem fand sich eine positive Korrelation von Affektverflachung mit der Konnektivität von DMN und Salienz-Netzwerk.⁷⁵

1.4 Phänomenologische Sicht – Selbst und Störungen des Selbst als Kernelement der Schizophrenie

Selbstbewusstsein kann als das Bewusstsein sowohl von den eigenen mentalen Phänomenen wie beispielsweise Schmerz, Freude, Hoffnung, Befürchtungen verstanden werden als auch darüber, dass wir selbst es sind die diese Phänomene erfahren. Unter der Grundannahme der Einheit von mentalen und neuronalen Prozessen wird versucht das menschliche Selbstbewusstsein empirisch untersuchbar zu machen. Hierzu muss das Konstrukt in weniger komplexe Brückenbegriffe zerlegt werden und empirische Indikatoren ausgemacht werden, die einer Analyse zugänglich sind. Zu diesen zentralen Brückenbegriffen zählen gemäß Vogeley das phänomenale Bewusstseinⁱ, die Lernfähigkeit, das Körperbewusstseinⁱⁱ und das perspektivische Orientierungsbewusstseinⁱⁱⁱ, die synchrone^{iv} und diachrone^v Einheit des Bewusstseins, Meinhaftigkeit^{vi} und Urheberchaft^{vii} sowie metarepräsentationale Fähigkeiten^{viii}.⁷⁶

1.4.1 Störung des Selbst

Aus psychiatrischer Sicht ist die Untersuchung des Selbstbewusstseins insbesondere in Bezug auf Schizophrenie von Bedeutung, da diese auch als Erkrankung des Selbstbewusstseins aufgefasst werden kann. So kann man sich beispielsweise Halluzinationen als intern generierte Wahrnehmung ohne adäquaten äußeren Stimulus mit aufgehobener Erfahrung von Meinhaftigkeit und Urheberchaft vorstellen. Ähnlich kann man sich Ich-Störungen erklären.⁷⁷

ⁱ Die spezifische Qualität z.B. von Farbempfindungen, Schmerzzuständen und Emotionen, also die Art und Weise „Wie es ist“ in diesen Zuständen zu sein¹⁴⁵

ⁱⁱ Bewusstsein von den eigenen Körpergrenzen

ⁱⁱⁱ Fähigkeit zur raumzeitlichen Orientierung auf der Basis bewusster Erfahrungen

^{iv} Einheit des Bewusstseins trotz vielfältiger Sinnesmodalitäten zu einem Zeitpunkt

^v Auf der synchronen Einheit des Bewusstseins aufbauende Einheit über die Zeit hinweg

^{vi} Engl. *Sense of ownership*, der Eindruck, dass Ich es bin, die eine Erfahrung macht, zum Beispiel dass mein Körper sich bewegt, unabhängig davon ob die Bewegung freiwillig ist oder nicht¹⁴⁶

^{vii} Engl. *Sense of agency*; Verständnis darüber, dass Ich es bin, die eine Handlung ausübt oder einen Gedanken denkt¹⁴⁶

^{viii} Repräsentation von Wünschen, Überzeugungen oder anderen propositionalen Einstellungen

Sass und Parnas postulierten in ihrem Ipseitätsⁱ-Störungs-Modell, dass die Symptome der Schizophrenie zwar mannigfaltig seien, aber basierend auf einer Störung des Selbst verstanden werden könnten. Sie unterschieden hierbei die zwei komplementären Komponenten Hyperreflexivität und verminderte Selbstaffektionⁱⁱ. Unter Hyperreflexivität wird ein verstärktes Bewusstwerden des Selbst bzw. von Prozessen die sonst automatisch und unbemerkt ablaufen verstanden. Dies gehe mit Selbst-Entfremdung (Alienation) einher. Mit diesen Komponenten verbunden sei die Verminderung des subjektiven Halt-Gefühls (*grip*ⁱⁱⁱ). Die Unterscheidung zwischen Wahrgenommenem, Erinnerungtem und Imaginiertem sei gestört und führe zu Perplexität und Verlust des „common sense“.⁷⁸

Zum Positiv- Negativ-Konzept der Schizophrenie bemerkten die Autoren kritisch, dass hierdurch die Erfahrungen der Patient*innen in ihrer Komplexität und Widersprüchlichkeit nicht erfasst werden könnten. Sass betonte, dass die Abwesenheit des einen die Anwesenheit etwas anderen impliziere und vice versa. So lägen Halluzinationen, wie bereits erwähnt, das Fehlen von Meinhaftigkeit und Urheberchaft zugrunde. Genauso könne bei Vorliegen eines negativen Symptoms wie beispielsweise flachem Affekt gleichzeitig von betroffenen Patient*innen eine intensive emotionale Reaktivität beschrieben werden.⁷⁹

Weiterhin wurden signifikante Korrelationen berichtet zwischen Negativsymptomatik und Symptomen wie Gedankendruck, Perplexität, Hyperreflexivität, Deautomatisierung von Bewegungen sowie subjektiver Veränderung der Selbstwahrnehmung. In einer weiteren Studie in der Personen mit chronischer Schizophrenie und ausgeprägter Negativsymptomatik untersucht wurden, berichteten diese über qualitative Veränderung des Affekts und des Denkens und eine Reihe von Symptomen wie Alienation, verändertes Selbstbewusstsein, eine Tendenz sich in den eigenen Gedanken zu verlieren sowie über eine Unterbrechung spontaner Bewegungen.⁸⁰

1.4.2 Selbst und Andere

Herning beschrieb, dass das Selbst und die Welt keine voneinander unabhängigen Einheiten seien und schlug vor, das Ipseitäts-Störungs-Modell von Sass und Parnas um

ⁱ Selbstheit. Sass und Parnas setzen Ipseität mit dem Konzept des minimalen Selbst gleich¹⁴⁷. Unter Minimal-Selbst wird die implizite Erfahrung unseres Selbst in unserem Bewusstsein verstanden.¹⁴⁸

ⁱⁱ *Self-affection*, gemäß Zahavi im Sinne eines präreflexiven Selbstbewusstseins¹⁴⁹

ⁱⁱⁱ Unter *loss of grip* verstehen die Autoren den Verlust der Fähigkeit Objekten Bedeutung zuzuweisen und sie damit aus dem Kontext hervorzuheben (Salienz)⁸⁰

die Aspekte des veränderten In-der-Welt-Seins und der Intersubjektivität zu erweitern.⁸¹ Das Gehirn gelte als Vermittlungs- und Kontrollinstanz biologischer und sozialer Prozesse in denen der Mensch stehe. Subjektivität sei nicht auf das Gehirn beschränkt, sondern sei verkörpert in der sensomotorischen Aktivität des Organismus und eingebettet in die Umwelt. Zudem sei insbesondere die Beziehung zu anderen Menschen für das menschliche Bewusstsein konstitutiv. Gemäß Thomas Fuchs sei das Selbst also immer auch ein Selbst-in-der-Umwelt und ein Selbst-mit-Anderen. Soziale Interaktion führe zur Entwicklung vertrauter Interaktionsmuster, Verhaltensbereitschaften und – Erwartungen.⁸² Wenn das Selbstgefühl also in wechselseitiger Beziehung mit dem Selbst-in-der-Umwelt und dem Selbst-mit-Anderen stehe, könne eine Störung dieser Prozesse zu einem Verlust der „natürlichen Selbstverständlichkeit“⁸³ in der Welt führen.⁸⁴ Gemäß Salvatore et al. könnten an Schizophrenie erkrankte Personen mit einer im oben genannten Sinn gestörten Integration des Selbst mit der Umwelt und Anderen die Interaktion mit anderen als Bedrohung ihres Selbst empfinden, was konsekutiv zu Disadhärenz führe. Hierunter verstehen die Autoren den aktiven Rückzug aus der Interaktion mit anderen, um eine Überstimulation und Destabilisierung zu vermeiden. Dies entstünde durch die verminderte Fähigkeit die Bedeutung des Verhaltens anderer und deren Intention einzugrenzen. Die Erkrankten seien zwar in der Lage Hypothesen über Bedeutung und Intention zu bilden, könnten allerdings unter der Vielzahl an Möglichkeiten die Wahrscheinlichste nicht herausfiltern. Es komme daher zum Rückzug und zur zunehmenden Entfremdung von der Außenwelt und damit auch vom eigenen Selbst.⁸⁵

1.4.3 Selbst und Negativsymptomatik

Aus phänomenologischer Sicht kann Anhedonie am ehesten als Manifestation einer zugrundeliegenden Störung des Ichs angesehen werden. Freudvolle Erfahrungen bedürfen des Gefühls der Verwurzelung im eigenen Sein und Sein mit anderen. Ipseität ist eine notwendige Bedingung für die Erfahrung von Vitalität und Motivation und damit auch für die Entwicklung von Wünschen und Bedürfnissen; sie verleiht Objekten ihre Signifikanz. Eine gestörte Ipseität geht mit einem Verlust der vitalen Selbstaffektion einher, Möglichkeiten und Ziele sind nicht mehr klar differenziert und es gibt keinen Grund mehr, warum manche Objekte im Bewusstsein auftauchen sollen und andere nicht, oder warum die Aufmerksamkeit auf äußere statt auf innere Prozesse gerichtet werden soll.⁸⁰

Die aktuelle Konzeption von Anhedonie im Rahmen der Schizophrenie, die besagt, dass die Fähigkeit Freude zu empfinden durchaus erhalten, also die hedonische Kapazität nicht eingeschränkt ist, sondern es vielmehr zu einer gestörten Antizipation von Freude kommt, widerspricht diesen Überlegungen nicht. Bei besagten Antizipations-Prozessen sind zukunftsorientierte Erwartungen und Intentionen vonnöten, die wiederum eine intakte Ich-Identitätⁱ über die Zeit erfordern.^{86,87}

W. Blankenburg vertrat die Ansicht, dass die zentralen Veränderungen im Rahmen der Schizophrenie, die er als einen Verlust der natürlichen Selbstverständlichkeit beschrieb, am besten bei Patient*innen zu beobachten seien, die eine ausgeprägte Negativsymptomatik aufweisen. Im gleichnamigen Aufsatz „Der Verlust der natürlichen Selbstverständlichkeit“ verband er in ausführlichen Berichten über seine Patientin A. die bisher besprochenen Aspekte der Selbst-Störungen mit negativen Symptomen. Was sich beispielsweise äußerlich in starker Verlangsamung bis hin zur Verhaftung zeige und regelmäßig zu Fehlleistungen führe, beschreibe A. als ständiges Denken-müssen. „Gedanken und Probleme seien fortwährend bei ihr gewesen“. „Sie habe so viele Gedanken auf einmal gehabt, so unnatürlich, so ganz komisch“. Sie habe „nichts mehr verstanden und überall versagt“ und „an allem gezweifelt“. Sie könne nichts nehmen wie es einfach sei. Die anderen sähen „nur die richtigen Fragen, die natürlichen Probleme“ und könnten deswegen „gelassener sein, natürlicher“. Sie versuche das, „was ihr fehle, mit bewusster Überlegung“ im Sinne einer Hyperreflexivität auszugleichen. Was sich aus der Dritte-Person-Perspektiveⁱⁱ dem Symptomkomplex der Avolition zuordnen ließe, empfinde A. folgendermaßen: „Wenn wir eine Arbeit zusammen verrichte sollen, dann halte ich das nicht lange aus; ich schaff das nicht, zum Beispiel Abwaschen: Die Schwierigkeit dabei, ich mache es nicht mit einer Selbstverständlichkeit: das befremdet irgendwie. Ich muss mich dazu zwingen. Innerlich gehe ich dabei kaputt. Das strengt mich so an. Deshalb wasche ich nicht mehr ab. Das ist bei jeder Arbeit so.“ Weiterhin beschreibe A. ihren Rückzug von der Außenwelt, also eine Verhaltensweise aus dem Symptomkomplex Asozialität / sozialer Rückzug. „Jeder Mensch muss wissen, wie er sich verhält, - hat eine Bahn, eine Denkweise. Sein Handeln, seine Menschlichkeit, seine Gesellschaftlichkeit, alle diese Spielregeln, die er ausführt: Ich konnte sie bis jetzt noch nicht so klar erkennen. Mir haben die Grundlagen gefehlt. Im Verkehr mit anderen

ⁱ Vgl. *agency*

ⁱⁱ Außenwahrnehmung

Menschen ist mir so vieles fremd“ „Wenn ich von der Außenwelt abgeschlossen bin, sozusagen im Exil, fühle ich mich besser. Ich bin den Außenwelteindrücken zu sehr ausgesetzt.“⁸³

1.5 Kortikale Mittellinienstrukturen

In Resting-State fMRT-Untersuchungen, wenn also die neuronale Aktivität des Gehirns im Ruhezustand untersucht wird, konnten wiederholt Aktivierungen in einem Netzwerk bestehend aus medialem präfrontalen Kortex, posteriorem Cingulum, lateralem parietalen Kortex und medialem Temporallappen gezeigt werden. In den genannten Regionen zeigte sich eine Aktivitätsabnahme sobald eine nach außen gerichtete Aufgabenstellung bearbeitet werden sollte. Diese Regionen wurden unter dem Begriff Default-Mode-Network (DMN) zusammengefasst.⁸⁸ Man geht davon aus, dass das DMN insbesondere in selbstreflexive Prozesse involviert ist.⁸⁹

Unter Selbstreferenzeffekt (SRE) versteht man die Beobachtung, dass Elemente mit Selbstbezug besser erinnert werden als solche ohne Selbstbezug. Er wird durch verschiedene psychische Funktionen vermittelt wie beispielsweise autobiografische Erinnerungen.⁹⁰

Mit der zugrundeliegenden Hypothese, dass selbstbezogene Stimuli anders verarbeitet werden als nichtselbstbezogene Stimuli, wurden multiple funktionelle MRT-Studien mit SRE-ähnlichen Paradigmata durchgeführt wie beispielsweise Begriffe mit und ohne Selbstbezug, die Präsentation des eigenen- und fremder Gesichter oder autobiographische versus fremdbiographische Ereignisse. Es konnte übereinstimmend eine Aktivierung medialer Hirnareale gezeigt werden, insbesondere des perigenualen anterioren cingulären Kortex, des ventromedialen- und dorsomedialen präfrontalen Kortex, des posterioren cingulären Kortex und des Precuneus. Zusammenfassend spricht man auch von den kortikalen Mittellinienstrukturen (KMS).^{3,91}

Innerhalb der KMS kann wiederum funktionell unterschieden werden. Bei Reizen mit kognitiver Komponente zeigten sich Aktivierungen insbesondere dorsaler und posteriorer Regionen wie SACC, DMPFC und PCC, Anteriore Regionen wie VMPFC und PACC könnten eher an der Repräsentation des Grads der Selbstreferenz eines Stimulus involviert sein.⁹⁰

Patient*innen mit Schizophrenie weisen abweichende Aktivierungsmuster innerhalb des DMN auf, wobei die Studienlage keine einheitlichen und zum Teil sogar kontradiktorische Ergebnisse liefert.

So wurde von Harrison et al. bei Patient*innen mit chronischer Schizophrenie eine im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe stärkere Task-bedingte Deaktivierung von PFC, ACC und PCC gezeigt. Zudem korrelierte das Ausmaß der Deaktivierung mit der Task-Performance.⁹² Im Gegensatz hierzu publizierten Pomarol et al. eine geringere Deaktivierung von PFC und ACC während des *n-back-working-memory*-Tasks.⁹³ Jeong et al. berichteten über eine im Vergleich zu Gesunden stattfindende Umkehr der üblicherweise beobachteten Aktivierungsmuster im Sinne einer verminderten Deaktivierung von PCC, Precuneus und MPFC bei gleichzeitig verminderter Aktivität Aufgaben-relevanter Areale (Gyrus supramarginalis, Gyrus frontalis inferior) während einer semantischen priming-Aufgabe und vice versa in Ruhe.⁹⁴ Whitfield-Gabrieli et al. untersuchten Aktivität und Konnektivität innerhalb des DMN in Ruhe und während einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe bei an Schizophrenie erkrankten Patient*innen, Verwandten und einer gesunden Vergleichsgruppe. Sie konnten ebenfalls sowohl bei den Patient*innen als auch bei den mit Schizophreniepatient*innen Verwandten eine signifikant verminderte Aufgaben-induzierte Suppression im MPFC objektivieren sowie eine Korrelation von MPFC-Suppression mit verbesserter Aufgaben-Performance sowie geringer ausgeprägter Psychopathologie. Sie zeigten außerdem sowohl bei Patient*innen als auch Verwandten im Gegensatz zu Gesunden, sowohl in Ruhe als auch während der Aufgabe eine höhere funktionelle Konnektivität, welche zusätzlich bei Patient*innen negativ mit der Aufgaben-bedingten Suppression innerhalb des MPFC korrelierte.⁹⁵

Eine 2019 erschienene Metaanalyse von Potvin et al. in der insgesamt 14 Studien untersucht wurden, ergab, dass bei Schizophreniepatient*innen eine verminderte Aktivität innerhalb der kortikalen Mittellinienstrukturen (insbesondere dACC, DMPFC) während SRE-Paradigmata bestehe. Dieser Unterschied konnte allerdings nur im Kontrast Selbst vs. Fremd und nicht im Kontrast Selbst vs. baseline gezeigt werden.⁹⁶

Uneinheitlich ist auch die Studienlage, wurden Aktivierungsmuster innerhalb der KMS mit Einzelsymptomen bzw. Symptomgruppen korreliert. Neben negativen Korrelationen werden hier zudem positive Beziehungen berichtet. Krankheitseinsicht zeigte beispielsweise eine positive Korrelation zu Aktivierung innerhalb des MPFC, PCC und

FPC.⁹⁷ Beziehungswahn korrelierte positiv mit Aktivierungen innerhalb der anterioren KMS-Regionen.⁹⁸

1.6 Negativsymptomatik als Ausdruck einer Störung des Selbst

Bisher gibt es nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und Selbstreflektionsprozessen bei Schizophrenie untersucht haben und die Datenlage ist uneinheitlich.

In einer Studie von Maeda et al konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit vorherrschender Negativsymptomatik eine mittels *Agency-Attribution-Task* ermittelte verminderte Erfahrung von Meinhaftigkeit und Urheberschaft machten. Die Autor*innen vermuteten, dass diese Patient*innen sich in einen Zustand versetzt sehen könnten, in dem das Treffen von Entscheidungen schwer falle und intentionales Handeln ohne Konsequenzen zu verbleiben scheine. Sie seien entfremdet von der vitalen Umgebung und von anderen Menschen.⁸⁶

Lee et al. fanden in einer fMRT-Studie mit Selbstreferenz-Paradigma eine positive Korrelation der BOLD-Aktivität schizophrener Patient*innen im ACC und Precuneus mit Anhedonie, gemessen mittels *Social Anhedonia Scale*. Sie vermuteten, dass eine Störung selbstreferenzieller Prozesse eine mögliche Ursache der Anhedonie darstellen könne.⁸⁷

Dowd und Kolleg*innen konnten in einem Pawlow'schen Belohnungs-Paradigma eine negative Korrelation zwischen Aktivität im VMPFC und physischer Anhedonie, sowohl in der Patient*innen- als auch in der Kontrollgruppe aufzeigen.⁹⁹

1.7 Ziel der Studie und Hypothesen

Betrachtet man eine Störung des Selbst als zugrundeliegenden Kern der Schizophrenie und die kortikalen Mittellinienstrukturen als bedeutend in der Verarbeitung selbstreferenzieller Stimuli ist naheliegend, dass die Frage nach Veränderung eben jener Strukturen bzw. Veränderung der Funktion derselben bei Schizophrenie in den letzten 2 Jahrzehnten zunehmend von Interesse war. Auch wenn bereits multiple Studien vorliegen, die ebendiesen Fragen nachgingen, bleibt es trotzdem relevant die Reproduzierbarkeit dieser Funde zu prüfen.

Daher zielen die die ersten beiden aufgestellten Hypothesen auf genau diese Prüfung der Reproduzierbarkeit, einerseits ob tatsächlich eine Aktivierung der kortikalen

Mittellinienstrukturen bei Selbstreflexion objektiviert werden kann, andererseits ob ein signifikanter Unterschied im Sinn einer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verminderten Aktivierung ebenjener Areale vorliegt.

Negativsymptomatik gilt als die mit am schwersten zu behandelnde Symptomgruppe der Schizophrenie mit schwerwiegenden Auswirkungen auf Lebensqualität und allgemeines Funktionsniveau im Alltag mit konsekutiv Auswirkungen auf das Sozialleben sowie berufliche Entwicklung. Ein weiterführendes Verständnis dieser Symptomgruppe ist daher von größter Relevanz.

Der Zusammenhang von Negativsymptomatik und einer Störung des Selbst wurde hergeleitet. Eine Betrachtung aus dieser Perspektive eröffnet Möglichkeiten Negativsymptomatik nicht lediglich als Defizit zu betrachten, sondern in Zusammenschau mit Hyperreflexivität und veränderter Selbstaffektion vielmehr als nach außen sichtbarer Folge eines internen aktiven Prozesses. Daher wurde in dieser Studie die Frage nach einem korrelativen Zusammenhang von Selbstreflexionsprozessen und Negativsymptomatik gestellt. Diese Frage geht über die ersten beiden Hypothesen hinaus, da hier die Datenlage bisher weit weniger klar ist und es nicht lediglich um die Frage nach Reproduzierbarkeit vorbestehender Ergebnisse geht. Die wenigen bereits existierenden Studien lieferten uneinheitliche bis widersprüchliche Ergebnisse. Da tendenziell vor allem negative Korrelation von Negativsymptomatik und Aktivität innerhalb der kortikalen Mittellinienstrukturen berichtet wurde, erwarteten wir ebenfalls am ehesten diesen Zusammenhang objektivieren zu können, blieben allerdings ergebnisoffen, da diese Fragestellung am ehesten explorativen Charakter aufweist.

Folgende Hypothesen wurden überprüft:

H1: Kortikale Mittellinienstrukturen zeigen eine verstärkte Aktivierung während Selbstreflexionsprozessen

H2: Bei an Schizophrenie erkrankten Patient*innen weisen die kortikalen Mittellinienstrukturen während Selbstreflexionsprozessen eine geringere Aktivierung als in einer gesunden Kontrollgruppe auf

H3: Es besteht ein Zusammenhang zwischen Selbstreflexionsprozessen und Negativsymptomatik

2 Methodik

2.1 Rekrutierung

34 an Schizophrenie erkrankte Patient*innen und 40 Kontrollproband*innen nahmen an der strukturellen und funktionellen MRT-Untersuchung teil. Erstere wurden in der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus, Berlin (PUK SHK) rekrutiert. Die Rekrutierung der Kontrollproband*innen erfolgte mithilfe von Flugblättern und Online-Inseraten.

Alle Teilnehmenden erklärten sich schriftlich einverstanden. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt und steht in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki. Pro Person wurde eine Aufwandsentschädigung von 100 Euro ausgezahlt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Allgemeine Ausschlusskriterien

Für alle Testpersonen galten neurologische Erkrankungen, magnetisierbare metallische Implantate, Klaustrophobie sowie Minderjährigkeit als Ausschlusskriterium.

Patient*innengruppe

Einschlusskriterium für Patient*innen war die Erfüllung der ICD-10 Schizophrenie-Diagnosekriterien. Die Diagnose einer schizoaffektiven Störung führte zum Studienausschluss.

Kontrollgruppe

Ausschlusskriterium für Kontrollproband*innen stellten DSM-Achse I oder –II-Störungen dar. Im Rahmen der Rekrutierung fand ein Screening mittels MINI¹⁰⁰ (Mini International Neuropsychiatric Interview) sowie SCID-II¹⁰¹ (Structured clinical interview for DSM IV, Achse-II-Störungen (Persönlichkeitsstörungen)) statt. Achse-I-Störungen bei Verwandten ersten Grades führten ebenfalls zum Studienausschluss. Weiterhin galt eine aktuelle oder zurückliegende Psychotherapie als Ausschlusskriterium.

2.3 Neuropsychologische Testuntersuchung

2.3.1 Wortschatz-Test (WST)

Der von Klaus-Helmut Schmidt und Peter Metzler entwickelte WST ist seit 1992 in Gebrauch. Er misst das verbale Intelligenzniveau und erlaubt die Einschätzung des Sprachverständnisses. Hierbei wurden den Teilnehmenden je zwei Blätter mit insgesamt 40 Wortzeilen aufsteigenden Schwierigkeitsgrades vorgelegt. Pro Zeile wurden fünf Wörter aufgelistet, von denen nur je eines ein sinnvolles Wort darstellte. Die Testpersonen sollten ohne zeitliche Begrenzung in jeder Zeile dasjenige Wort markieren, das sie zu kennen glaubten. Zur Auswertung des Tests wird pro richtig markiertem Wort ein Punkt vergeben und die Punkte werden anschließend aufaddiert, was eine Rohpunktzahl zwischen 0 und 40 ergibt.¹⁰²

Die Split-Half-Reliabilität (Spearman-Brown) beträgt $r = .95$, die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) $\alpha = .94$. Die Korrelation mit den Kriterien Alter und Schul-/Berufsabschluss wurde an einer Stichprobe von 573 Personen untersucht. Die Testleistungen können als weitgehend altersunabhängig gelten ($r = .08$) und steigen bei höheren Schul- und Berufsabschlüssen an ($r = .60$). Es liegen Z-, z- und IQ-Werte für den Altersbereich von 20 bis 90 Jahren vor. Die Normierung erfolgte über die mit der Rasch-Skalierung gewonnenen Testpersonen-Fähigkeitswerte. Der WST liefert im Mittel mit dem HAWIE-R vergleichbare IQ-Werte.¹⁰³

2.3.2 Edinburgh Handedness Inventory

Die Händigkeit der Proband*innen wurde mithilfe des Oldfield Händigkeitsinventars ermittelt. 10 Items erfassen dabei, welche Hand bei verschiedenen Tätigkeiten wie Schreiben, Zeichnen oder Werfen präferiert wird. Die Beurteilung erfolgt zweistufig. Wird eine Hand gegenüber der anderen bevorzugt, soll (+) eingetragen werden. Würde die nichtpräferierte Hand nur durch Aufforderung verwendet werden, soll (++) eingetragen werden. Die Auswertung erfolgt anhand der folgenden Formel:

$$LQ = \frac{\sum_{i=1}^{20} X(i, R) - \sum_{i=1}^{20} X(i, L)}{\sum_{i=1}^{20} X(i, R) + \sum_{i=1}^{20} X(i, L)} * 100$$

Zur Berechnung des Lateralisierungsquotienten (LQ) wird die Anzahl der erreichten (+) Zeichen jeder Hand addiert, anschließend die erreichte Summe der linken - von derjenigen der rechten Seite subtrahiert. Das Ergebnis wird anschließend durch die Summe der (+) Zeichen beider Hände dividiert und dann mit 100 multipliziert. Der berechnete Wert liegt zwischen +100 für Rechts- und -100 für Linkshänder.¹⁰⁴

2.3.3 BDI

Das Becks-Depressionsinventar wurde 1961 von Beck und Kolleg*innen entwickelt. Es ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, das die Schwere depressiver Symptomatik im klinischen Bereich erfassen soll. Der Fragebogen besteht aus 21 Items. Zu jeder Frage stehen vier abgestufte Antwortmöglichkeiten entsprechend einer 4-Punkte-Skala zur Auswahl, aus denen die Testperson die am besten passende Option auswählen soll.

Das BDI wurde zur Verbesserung der inhaltlichen Validität mehrfach überarbeitet und liegt seit 1996 als BDI II mit vereinfachten Fragen und Antwortmöglichkeiten vor. Zudem wurden diagnoseirrelevante Items durch relevantere neue ersetzt und der Beurteilungszeitraum entsprechend den DSM IV Kriterien von einer auf zwei Wochen erweitert. Die Cut-Offs wurden entsprechend neu berechnet.

Das deutsche BDI II weist ebenso wie die Originalversion gute psychometrische Kennwerte in klinischen und nichtklinischen Stichproben auf (Interne Konsistenz $\geq 0,84$).¹⁰⁵

Die deutsche Version wurde bei zahlreichen Studien eingesetzt. Dabei wurden folgende Werte (Cronbachs α) ermittelt: Depressive Patient*innen in Behandlung (N = 288) $\alpha = .93$, Patient*innen mit primär anderen psychischen Störungen (N = 123) $\alpha = .92$, Gesunde (N = 582) $\alpha = .90$. Die Wiederholungsreliabilität wurde an einer Gemeindestichprobe (N = 86) und einem Zeitraum von 5 Monaten ermittelt. Es ergab sich ein sehr guter Wert von $.78$.¹⁰⁶

Das BDI wird auch zur Erfassung depressiver Symptome bei an Schizophrenie Erkrankten verwendet. Hierzu ist einschränkend zu erwähnen, dass eine Differenzierung depressiver - von Negativsymptomatik anhand des BDI nicht sicher möglich ist. Die Studienlage bezüglich der Korrelation von BDI- und SANS-Scores ist uneinheitlich.

Liegt der Fokus aber mehr auf den subjektiven als auf den objektiven Aspekten der Depression, so kann die Erhebung des BDI durchaus als sinnvoll betrachtet werden. Ein weiterer Vorteil des BDI im Vergleich zu Skalen, die speziell zur Erfassung depressiver

Symptome bei Schizophrenie entwickelt wurden wie zum Beispiel der CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia), ist die Möglichkeit, zwischen Kontroll- und Patient*innengruppen vergleichen zu können.¹⁰⁷

2.3.4 BACS

Die „Brief Assessment of cognition in schizophrenia“ Testbatterie wurde 2004 von Keefe und Kolleg*innen entwickelt und dient zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit schizophrener Patient*innen.¹⁰⁸ Folgende Bereiche werden erfasst:

- verbales Gedächtnis und verbales Lernen
- Arbeitsgedächtnis
- motorische Funktionen
- Aufmerksamkeit
- Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Die deutsche Validierung ergab eine sehr hohe Test-Retest-Reliabilität mit einer Intraklassenkorrelation von 0,95 in der Patient*innengruppe und 0,91 in der Kontrollgruppe. Die Testbatterie unterscheidet außerdem sehr gut zwischen Personen mit- und solchen ohne kognitive Beeinträchtigung.¹⁰⁹

Das BACS umfasst 5 Subtests auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

- a) Verbal Memory: Die Teilnehmenden sollen sich eine zuvor vorgelesene Liste von 15 Wörtern merken und wiedergeben. Das Vorgehen wird fünfmal wiederholt und der Rohwert ergibt sich aus der Anzahl der korrekten Nennungen.
- b) Digit Sequencing Task: Durcheinander gewürfelte Zahlenreihen sollen in aufsteigender Reihenfolge wiedergegeben werden. Als Rohwert wird die Anzahl der richtigen Antworten herangezogen.
- c) Token Motor Task: Zunächst werden Jetons auf dem Tisch verteilt. Anschließend sollen innerhalb einer Minute so viele Jetons wie möglich in einen Behälter gelegt werden. Es geht darum, so synchron wie möglich mit rechter und linker Hand je einen Jeton gleichzeitig aufzuheben und in den Behälter zu legen. Den Rohwert dieses Untertests erhält man durch die Anzahl der Jetons, die korrekt in den Behälter gelegt wurden.

- d) Verbal Fluency: Es werden drei verschiedene Bedingungen, semantic fluency, letter fluency und symbol coding untersucht.
- i) Semantic fluency: Zu einer vorgegebenen Kategorie soll die Testperson innerhalb von 60s möglichst viele Wörter bilden. Die gebildeten Wörter dürfen keine Eigennamen sein und sollten möglichst verschiedene Wortstämme haben.
 - ii) Letter fluency: Dabei sollen in zwei Durchgängen zu je einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben F bzw. S möglichst viele verschiedenen Wörter gebildet werden. Jedes Wort, das sich nicht wiederholt, einen verschiedenen Wortstamm hat und kein Eigenname ist, wird mit einem Punkt gewertet.
 - iii) Symbol Coding: Wie in einer Vorlage ersichtlich, sollen bestimmten Symbolen auf einem Arbeitsblatt die dazu passenden Zahlen nacheinander zugeordnet werden. Für jede richtig zugeordnete, codierte und eingetragene Zahl wird ein Punkt vergeben. Die dafür zur Verfügung stehende Zeit ist auf 90 Sekunden beschränkt.
- e) Tower of London: Es werden zwei verschiedene Bilder A und B gleichzeitig dargeboten. Die Bilder zeigen je drei verschiedenfarbige Kugeln, die auf je drei Spießen unterschiedlich angeordnet sind. Die Aufgabe besteht darin, innerhalb von 20 Sekunden zu überlegen, wie viele Züge notwendig sind, um die Kugeln von Bild A so anzuordnen wie in Bild B. Jede richtig genannte Antwort wird mit einem Punkt gewertet.¹¹⁰

2.3.5 SANS

Die Scale for the assessment of negative symptoms (SANS), wurde von Nancy Andreasen 1982 entwickelt. Sie dient der Erfassung von Negativsymptomatik und enthält insgesamt 30 Items für insgesamt fünf Symptomkomplexe Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie / Sozialer Rückzug und Aufmerksamkeitsstörung.

Die fünf Symptomenkomplexe ermittelte Andreasen empirisch, basierend auf langjähriger Erfahrung in der Behandlung schizophrener Patient*innen. Die einzelnen Items stellen beobachtbare Einzelsymptome der verschiedenen Komplexe dar. Die Ausprägung der einzelnen Symptome kann im Anschluss an ein Interview auf einer Sechspunkt-Skala von 0 = nicht vorhanden bis 5 = schwer angegeben werden. Als

weitere indirekte Informationsquellen sollen Beobachtungen der anderen Behandelnden und der Angehörigen herangezogen werden.¹¹¹

Zum Symptomkomplex „Affektive Verflachung oder Abstumpfung“ werden die Items *starrer Gesichtsausdruck, verminderte Spontanbewegungen, Fehlen expressiver Gesten, unzureichender Blickkontakt, fehlende affektive Reaktionen* und *Mangel an Stimm-Modulation* bewertet. „Alogie“ umfasst die Items *Reduzierung des Sprachumfangs, Reduzierung des Sprachinhalts, Gedankensperre, und vergrößerte Antwortlatenz*. Zur Beurteilung des Komplexes „Apathie“ werden die Items *Kleidung und Hygiene, Unbeständigkeit bei der Arbeit oder in der Schule* und *fehlende Energie* herangezogen. „Anhedonie / Ungeselligkeit“ beinhaltet die Items *Interesse an Freizeitaktivitäten, sexuelle Aktivität, Fähigkeit Intimität und Nähe zu erleben* sowie *Beziehungen zu Freunden und Alterskameraden*. Dem Komplex „Aufmerksamkeit“ werden die Einzelitems *fehlende Aufmerksamkeit in sozialen Situationen* und *Unaufmerksamkeit während der Prüfung des psychischen Status* zugeordnet. Innerhalb jedes Symptomenkomplexes wird auch je eine Globalbeurteilung abgegeben. Unter besonderer Berücksichtigung gewisser Einzelitems soll hier die Schwere der Symptomatik beurteilt werden.

Sowohl aus den Globalurteilen als auch aus den Einzelitems lassen sich Gesamtscores sowie Subscores errechnen.

Reliabilität und Validität der Skala wurden wiederholt überprüft. Für die amerikanische Originalversion betrug die Interrater-Reliabilität für die Einzelitems $r = .701$ bis $r = .93$, für die fünf Globalitems $r = .70$ bis $r = .87$, für die Subscores (= Summenscores aus den jeweiligen Einzelitems ohne Globalurteil) $r = .86$ bis $r = .93$, für den Gesamtscore (= Summenscore aus allen Einzelitems ohne Globalurteile) bei $r = .92$ und für das Gesamtglobalurteil $r = .84$. Auch die interne Konsistenz (Cronbachs α) konnte bei ausreichenden bis hohen Werten ($\alpha = .63$ bis $\alpha = .83$) bestätigt werden.¹¹² International wurden Reliabilität und interne Konsistenz ebenfalls überprüft und lieferte vergleichbare Ergebnisse.¹¹³

Trotz niedrigerer Interrater-Reliabilität empfiehlt Andreasen, die Globalurteile in weiterführende Analysen miteinzubeziehen, da sie möglicherweise ein klinisch sensitiveres Maß als die Summenscores darstellen.¹¹²

Die verwendete deutsche Übersetzung entspricht, von minimalen Modifizierungen abgesehen, der amerikanischen Originalfassung. Dieterle und Kolleg*innen fanden zudem signifikante Korrelationen der SANS Symptomkomplexe mit Alter, Krankheits- und

Hospitalisierungsdauer wodurch eine klare Differenzierung zwischen Negativsymptomatik per se und Hospitalisierungseffekten unmöglich wird.¹¹⁴

2.4 Bildgebende Untersuchung

2.4.1 Theoretische Grundlagen: Magnetresonanztomographie

2.4.1.1 *Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie*

Bei der magnetresonanztomographischen Bildgebung spielen die Kerne von Wasserstoffatomen eine wichtige Rolle. Das Proton besitzt neben der positiven elektrischen Ladung die Eigenschaft des Spins, es hat also einen Drehimpuls und ein magnetisches Moment B . Ein äußeres Magnetfeld B_0 bewirkt, dass sich die Spins mit einer Präzessionsbewegung mit charakteristischer Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz, ausrichten. Die Ausrichtung erfolgt parallel oder antiparallel, wobei die parallele Ausrichtung hinsichtlich der Energie etwas günstiger ist und damit häufiger vorkommt.

Während das Spinsystem in einen stabilen Zustand kommt, baut sich eine Längsmagnetisierung M_z in der Z-Richtung auf, da sich die Magnetvektoren der einzelnen Spins addieren. Der Energieunterschied zwischen der parallelen und antiparallelen Orientierung ist von der Magnetfeldstärke abhängig, entsprechend nimmt die Längsmagnetisierung zu, je stärker das Magnetfeld ist.

Als Resonanzbedingung bezeichnet man den Zustand, wenn in dieses stabile Spinsystem mit einer elektromagnetischen Welle wieder Energie eingebracht wird und damit das Spinsystem angeregt wird. Mit einem Hochfrequenz-Impuls (HF) der richtigen Leistung und Dauer kann dann eine Auslenkung um genau 90° erreicht werden (90° -Impuls). Damit wird die gesamte Längsmagnetisierung M_z in die XY-Ebene umgeklappt und heißt dann Transversale Magnetisierung (M_{XY}). Die Bewegung von M_{XY} induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, deren Frequenz gleich der Lamorfrequenz ist und dem MR-Signal entspricht. Die Spin-Gitter-Wechselwirkung und die Spin-Spin-Wechselwirkung bewirken, dass das MR-Signal abnimmt und der stabile Ausgangszustand wieder erreicht wird. Beide Vorgänge werden auch als T1-beziehungsweise T2-Relaxation bezeichnet. Sie sind voneinander unabhängig und laufen gleichzeitig ab.

i) T1: Longitudinale Relaxation

Mit voranschreitender Zeit klappt die Magnetisierung aus der Transversalen Ebene in die Z-Richtung entlang des äußeren Magnetfeldes B_0 zurück. Die Längsmagnetisierung baut sich wieder auf und das MR-Signal wird entsprechend kleiner. Dieser Vorgang ist mit der Abgabe von Energie an die Umgebung verbunden. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs heißt T1 und ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfelds B_0 und der inneren Bewegung der Moleküle.

ii) T2/T2*: transversale Relaxation

Unmittelbar nach der Anregung präzedieren ein Teil der Spins synchron, sie haben alle eine Phase von 0° (Phasenkohärenz). Diese Phasenkohärenz nimmt mit der Zeit ab und die einzelnen Magnetisierungsvektoren beginnen sich gegenseitig aufzuheben. Dadurch nimmt die Transversale Magnetisierung und mit ihr das MR-Signal ab. Hierbei kommt es nicht zu einer Energieabgabe an die Umgebung, sondern die Spins tauschen untereinander Energie aus. Die Transversale Relaxation besitzt zwei Komponenten. Einerseits kommt es zum Energieaustausch der Spins untereinander durch fluktuierende lokale Magnetfeldveränderungen aufgrund benachbarten Spins. Hierbei handelt es sich um eine reine Spin-Spin-Wechselwirkung. Ihre Zeitkonstante ist T2 und sie ist weitestgehend unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 . Andererseits werden durch die Maschine und den Körper der untersuchten Person zeitlich konstante Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes B_0 verursacht und bewirken eine zusätzliche Dephasierung. Das Signal zerfällt rascher als T2 mit einer Zeitkonstanten T2*. Der Hauptanteil der Inhomogenitäten, welche den T2*-Effekt ausmachen, tritt an Gewebegrenzflächen auf oder wird durch lokale magnetische Felder z.B. Eisenpartikel induziert.

Die Zeit, die zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen derselben Schicht verstreicht, wird Repetitionszeit (TR) genannt und beeinflusst entscheidend den T1-Kontrast. Bei kurzer Repetitionszeit ($< 600\text{ms}$) beeinflusst T1 wesentlich den Bildkontrast, bei langer TR nimmt die T1-Gewichtung ab. Als Echozeit wird die

Zeitspanne bezeichnet, die man nach der Anregung bis zur Messung des MR-Signals verstreichen lässt. Sie bestimmt den Einfluss von T2 auf den Bildkontrast. Wird die Echozeit kurz gewählt (< 30ms) sind die Signalintensitätsunterschiede klein, entsprechend ist die T2-Gewichtung in diesen Fällen gering. Bei längerer Echozeit (> 60ms) manifestieren sich Unterschiede zwischen verschiedenen Geweben deutlich.¹¹⁵

2.4.1.2 BOLD-fMRT

Die Bindung von Sauerstoff an Hämoglobinmoleküle verändert dessen magnetische Eigenschaften. Während Oxyhämoglobin ähnliche magnetische Eigenschaften aufweist wie das umliegende Hirngewebe, ist Desoxyhämoglobin paramagnetisch und führt somit zu einer Verkürzung der Querrelaxationszeit T2*. Ein Überschuss an Desoxyhämoglobin sorgt also für eine Verminderung des MR-Signals. Der erhöhte Sauerstoffverbrauch aktiver Neurone führt zu einer stärkeren Durchblutung der entsprechenden Gebiete mit konsekutiver Erhöhung des Oxyhämoglobin-Anteils und damit zu einer lokalen Vergrößerung von T2* mit Erhöhung des MR-Signals in entsprechend gewichteten Aufnahmen wie beispielsweise der EPI-Sequenz. Experimentell konnte gezeigt werden, dass der Anstieg des Oxyhämoglobin-Anteils mit etwa 4 Sekunden Verzögerung zur eigentlichen neuronalen Aktivität eintritt und von einer kurzen Deaktivierungsphase gefolgt ist bevor sich wieder ein Gleichgewicht zwischen den Anteilen von Oxy- und Desoxyhämoglobin einstellt. Dieser Verlauf wird als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet.¹¹⁶

2.4.2 Aufgabe

Mit dem Ziel, die mit Selbstreflexion assoziierten Hirnareale darzustellen, wurde eine Selbstreflexions-Task ausgewählt, die ähnlich bereits in vorherigen Studien zur Anwendung kam.^{117,118} Den Teilnehmenden wurden Aussagen präsentiert, die mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden sollten. Die Aussagen bezogen sich entweder auf die Proband*innen selbst (z.B. „Ich mag Silvester“) oder fragten semantisches Wissen ab (z.B. „Silvester ist am 31. Dezember“). Die Sätze wurden jeweils in der Mitte des Bildschirms für je 4 Sekunden präsentiert und die Beantwortung der Fragen erfolgte durch Drücken eines Knopfes entweder mit dem rechten Zeige- oder Mittelfinger. Als Inter-Stimulus-Intervall wurde ein leerer Bildschirm gezeigt und die nächste Aussage wurde um 400 – 1600ms (in Schritten von 400ms) verzögert präsentiert. Insgesamt gab

es 120 Trials, davon 40 selbstbezogene Aussagen, 40 semantische Aussagen und 40 Fixationskreuze als Nullevent. Die Präsentation erfolgte randomisiert in einem ereigniskorrelierten Design.

Die Kernspinnmessungen wurden im Klinikum Benjamin Franklin des Universitätsklinikum Charité Berlin mit einem 3 Tesla Magnetom MRT Scanner (Siemens Medical Systems) durchgeführt. Hierbei wurde eine 12-Kanal Hochfrequenz Kopfspule verwendet. Zunächst wurden T1 gewichtete strukturelle Bilder mit folgenden Sequenzparametern erstellt:

- Repetitionszeit (TR): 2500ms
- Echo-Zeit (TE): 4,77ms,
- Inversion time: 1100ms
- Acquisition matrix: 256x256x176
- Flip angle: 7°
- Räumliche Auflösung (Voxelgröße): 1x1x1mm³

Zur funktionellen Bildgebung wurden T2 gewichtete, echoplanare Bildgebungssequenzen (EPI) mit folgenden Sequenzparametern erstellt:

- TR: 2000ms
- TE: 30ms
- Image matrix: 64x64
- Räumliche Auflösung (Voxelgröße): 3x3x3mm³; gap: 0,6mm
- 36 Schichten

Die Präsentation der Stimuli erfolgte mittels der Software *Presentation* (www.neurobs.com) und Video-goggles *Visuastim* (Resonance Technology, Inc., USA). Die behavioralen Antworten wurden mit einer Button-box (Current Designs) aufgezeichnet.

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Allgemeine Bemerkungen

SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), implementiert in Matlab (The Mathworks Inc.) wurde für die Vorverarbeitung und die statistische Analyse der MRT-Daten verwendet.

Die Datenanalyse gliedert sich in Präprozessierung, Auswertung hinsichtlich Innersubjekteffekten (First-Level-Analyse) und Intersubjekteffekten (Second-Level-Analyse). Mittelwertschätzungen (Mean parameter estimates) wurden mit der Marsbar-Toolbox extrahiert und in SPSS 24 (IBM) weiter untersucht.

2.5.2 Analyse fMRT

2.5.2.1 Präprozessierung

Zunächst wurden die einzelnen Schichten jedes Volumes slice-time-korrigiert. Das heißt es erfolgte eine Korrektur der Aufnahmezeitpunkte, wobei jeweils die erste aufgenommene Schicht als Referenzschicht verwendet wurde. Mittels Rigid-body-Transformationen wurde eine Bewegungskorrektur mit dem mittleren funktionellen Bild als Referenz vorgenommen. Anschließend folgte die Koregistrierung der anatomischen MR-Aufnahmen mit den Mittelwerten der EPI-Bilder. Um die Daten der einzelnen Teilnehmenden vergleichbar zu machen wurden sie normalisiert durch Transformation auf ein standardisiertes Gehirn gemäß MNI-Koordinaten und einer Auflösung von $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$. Zur Glättung wurde ein Gauß-Filter mit einer Halbwertsbreite von 8mm verwendet.

2.5.2.2 First-Level-Analyse

Nach der Vorverarbeitung wurden die jeweiligen Daten aller Testpersonen innerhalb eines allgemeinen linearen Modells auf Effekte der selbstreflexiven und semantischen Bedingung hin untersucht. Hierfür wurden die Präsentationszeitpunkte aller Trials der selbstreflexiven und semantischen Bedingung als Regressoren in die Analyse eingegeben. Die hämodynamische Antwortfunktion, die erste zeitliche Ableitung und sechs Bewegungsregressoren wurden modulatorisch in das Modell miteinbezogen. Zur Artefaktreduktion wurde ein 128ms Hochpassfilter angewendet. Aus den resultierenden Parameterschätzern wurde pro Testperson ein Kontrastbild erstellt (Selbstreflexion>Semantik) um die Effekte selbstreferenzieller Prozesse untersuchen zu können.

2.5.2.3 Second-Level-Analyse

Die in der First-Level-Analyse erstellten Kontrastbilder wurden zur Untersuchung der Intersubjekteffekte verwendet. Zunächst wurden whole-brain t-Tests für alle Testpersonen und dann für die beiden Gruppen getrennt berechnet. Das Signifikanzlevel wurde auf $p < 0,05$ FWE (family wise error) -korrigiert festgelegt.

Basierend auf der Hypothese, dass kortikale Mittellinienstrukturen (KMS) eine relative Aktivierung während der Selbstreflexions-Aufgaben zeigen, wurden zwei die genannten Strukturen umfassende anatomische Masken erstellt. Ein independent-T-Test wurde durchgeführt, um Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen zu untersuchen. Die Masken wurden zur Small-Volume-Korrektur (SVC) verwendet.

Zur Überprüfung der Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und Selbstreflexionsprozessen besteht, wurde in SPM ein Multiple-Regressions-Modell erstellt mit den SANS-global-Scores als Regressoren (Covariate of interest) sowie Alter und Geschlecht (Covariate of no interest). Die Masken wurde zur SVC verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Merkmale der Testgruppen

3.1.1 Allgemeine Stichprobenbeschreibung

Die gesamte Studienpopulation umfasste insgesamt 93 Teilnehmer*innen, davon 46 Kontrollproband*innen und 47 Patient*innen. Davon nahmen 34 Patient*innen und 40 Kontrollproband*innen an der fMRT-Untersuchung teil, von denen wiederum 5 Teilnehmende aufgrund inakkurater Segmentierung und eine weitere Person aufgrund mangelhafter semantischer Testleistung im Rahmen der Selbstreferenz-Aufgabe ausgeschlossen wurden. Die finale Analyse umfasste demnach 30 Patient*innen und 38 Kontrollproband*innen.

3.1.2 Soziobiographische Daten

In Tabelle 1 werden entscheidende Merkmale der Kontroll- und Patient*innengruppe dargestellt. Zum Mittelwertvergleich wurden bei intervallskalierten Variablen t-Tests durchgeführt, bei kategorialen Variablen (Geschlecht) Chi-Quadrat-Tests.

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter, Geschlecht, Händigkeit, Bildungsjahren und verbaler Intelligenz. Im Mittel waren die Patient*innen seit 9,1 (SD = 8,8) Jahren an Schizophrenie erkrankt, durchschnittlicher Erkrankungsbeginn war im Alter von 26,2 (SD = 9,3) Jahren.

3.1.3 BACS

Die BACS-Mittelwerte beider Gruppen wurden mithilfe von robusten independent-t-Tests verglichen (Tabelle 2). In der Patient*innengruppe konnten Defizite des verbalen Gedächtnisses und der verbalen Flüssigkeit sowie in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gezeigt werden. Signifikante Unterschiede bestanden bei der Gesamtauswertung des BACS ($p < 0,001$) sowie in den Kategorien verbales Gedächtnis ($p = 0,035$), semantic fluency ($p < 0,001$) und digit symbol ($p < 0,001$).

	Patient*innen (n=30) Mittelwerte (Std)	Kontrollen (n=38) Mittelwerte (Std)	X ² (df)	p-Wert
Geschlecht	13 w / 17 m	14 w / 24 m	0,3	0,59
			T	p-Wert (CI)
Alter	35,48 (11,11)	34,88 (11,80)	-0,20	0,84 (-6,57; 5,37)
Edinburgh Händigkeitsinventar	81,85 (39,13)	79,37 (36,82)	-0,25	0,80 (-22,13; 17,22)
Bildungsjahre	13,41 (4,28)	14,00 (2,95)	0,64	0,54 (-1,27; 2,45)
verbale Intelligenz	27,11 (6,36)	29,64 (5,74)	1,62	0,11 (-0,61; 5,66)
Krankheitsdauer	9,07 (8,75)			
Krankheitsbeginn	26,17 (9,30)			

Tabelle 1 Soziodemographische Daten. w=weiblich, m=männlich, Std=Standardabweichung, CI=Konfidenzintervall, X²=Chi-Quadrat, df=Anzahl der Freiheitsgrade, T=t-Test

	Patient*innen (n=30) Mittelwerte (Std)	Kontrollen (n=38) Mittelwerte (Std)	T	p-Wert (CI)
BACS gesamt	237,78 (26,4)	270,70 (36,52)	-3,92	<0,001 (16,10; 49,74)
Verbales Gedächtnis	43,62 (12,13)	49,36 (8,80)	-2,15	0,04 (0,40; 11,08)
Digit sequencing	20,59 (3,35)	20,64 (4,19)	-0,05	0,96 (-1,90; 2,00)
Token motor	63,34 (13,46)	67,36 (12,11)	-1,24	0,22 (-2,48; 10,52)
Semantic fluency	21,24 (3,87)	27,94 (6,34)	-5,08	<0,001 (4,06; 9,34)
Letter fluency	12,22 (3,76)	14,30 (4,57)	-1,94	0,06 (-0,07; 4,22)
Digit symbol	47,48 (7,69)	59,15 (13,17)	-4,32	<0,001 (6,25; 17,09)
Tower of London	17,55 (1,90)	17,64 (2,33)	-0,16	0,88 (-1,00; 1,17)

Tabelle 2 Neurokognitive Testung: BACS. Gruppenvergleich der einzelnen BACS-Mittelwerte mittels independent-t-Test, p-Werte<0,05 wurden als signifikant betrachtet, signifikante Gruppenunterschiede sind gelb unterlegt. Std=Standardabweichung, T=T-Wert, CI=Konfidenzintervall

3.1.4 BDI

Mithilfe eines robusten independent-t-Tests konnte gezeigt werden, dass Patient*innen im Mittel signifikant höhere BDI-Scores aufweisen als Kontrollproband*innen ($p = 0,001$) (Tabelle 3)

	Patient*innen(n=30) Mittelwerte (Std)	Kontrollen (n=38) Mittelwerte (Std)	T	p-Wert (CI)
BDI total	12,59 (7,68)	4,50 (4,14)	5,13	0,001 (-11,05; -5,23)

Tabelle 3 Erfassung depressiver Symptome: BDI. Gruppenvergleich des BDI-Gesamtscores mittels independent-t-Test, p-Werte < 0,05 wurden als signifikant betrachtet, signifikante Gruppenunterschiede sind gelb unterlegt. Std= Standardabweichung, T=T-Wert, CI=Konfidenzintervall

3.1.5 Medikamentöse Therapie in der Patient*innengruppe

Bis auf drei Ausnahmen wurden alle Patient*innen antipsychotisch behandelt, davon 21 mit Antipsychotika der zweiten -, 5 mit Antipsychotika der ersten Generation und eine mit Antipsychotika sowohl der ersten als auch der zweiten Generation. Eine Person wurde zusätzlich antidepressiv behandelt, ein weitere nahm zum Untersuchungszeitpunkt Biperiden ein, zwei Patient*innen erhielten zusätzlich Valproinsäure und eine zusätzlich Pregabalin. Zwei Teilnehmende waren komplett unmediziert und bei einer Person war die Medikation unbekannt.

Für alle Patient*innen wurden für die antipsychotische Medikation die WHO defined-daily-doses berechnet. Im Schnitt ergab sich ein Wert von 0,82 (SD = 0,58)

3.1.6 SANS

Die jeweilige Ausprägung der Negativsymptomatik in der Patient*innengruppe wurde mithilfe des SANS erhoben. In den weiteren Analysen wurden die Globalwerte zu Affektverflachung, Alogie, Apathie und Anhedonie verwendet sowie ein aus allen vier Einzelwerten errechneter Summenscore. Für die genannten Variablen sind in Tabelle 4 Mittelwerte und Standardabweichung angegeben.

	Mittelwerte (Std)	Konfidenzintervall
SANS global	5,33 (3,76)	(4,17; 6,60)
Affektverflachung global	1,63 (1,45)	(1,20; 2,10)
Alogie global	0,7 (0,88)	(0,43; 1,0)
Apathie global	1,23 (1,19)	(0,87; 1,60)
Anhedonie global	1,77 (1,33)	(1,33; 2,23)

*Tabelle 4 Erfassung Negativsymptomatik: SANS. Mittelwerte der SANS-Global-Werte innerhalb der Patient*innengruppe. Std=Standardabweichung*

3.2 Behaviorale Daten

Die mittleren Reaktionszeiten in der selbstreferenziellen (Mean = 2,14s, (SEM = 0,05)) und semantischen Bedingungen (Mean = 2,12, (SEM = 0,05)) aller Teilnehmenden unterschieden sich nicht signifikant ($t(67) = 1,40$; $p = 0,17$). Die Patient*innengruppe wies sowohl in der selbstreferenziellen Bedingung (Mean_{SCZ} = 2,28; SEM = 0,09; Mean_{HC} = 2,04; SEM = 0,05; $t(66) = -2,42$; $p < 0,05$) als auch in der semantischen Bedingungen (Mean_{SCZ} = 2,28s, SEM = 0,09; Mean_{HC} = 2,00; SEM = 0,05; $t(66) = -2,88$; $p < 0,05$) signifikant längere Reaktionszeiten auf als die Kontrollgruppe und die Anzahl korrekt beantworteter Fragen in letzterer war in der Kontrollgruppe signifikant höher (Mean_{SCZ} = 29,97 (SEM = 1,00); Mean_{HC} = 34,08 (SEM = 0,5) $t(66) = 3,72$; $p < 0,05$).

3.3 Selbstreferenzielle Prozesse versus semantische Prozesse : fMRT Daten I

Um diejenigen Areale zu identifizieren, die eine Rolle bei selbstreferenziellen Prozessen spielen, wurden zunächst Ein-Stichproben t-Tests sowohl über alle Teilnehmenden als auch für Kontroll- und Patient*innengruppe getrennt berechnet. Als primary threshold wurde $p < 0,05$ FWE-korrigiert und 10 Voxel als extent threshold festgelegt. Als

signifikant betrachtet wurden Cluster mit $p < 0,05$ FWE-korrigiert auf peak-level (Abbildung 1).

In der Kontrollgruppe zeigten sich signifikante Aktivierungen einerseits entlang der kortikalen Mittellinienstrukturen beidseits insbesondere in Anteilen des medialen präfrontalen Kortex, entlang des Cingulums und im Precuneus. Weiter signifikante Aktivierungen konnten im Temporallappen, insbesondere im Temporalpol beidseits festgestellt werden (Tabelle 5). Die Aktivierungen in der Patient*innengruppe zeigten einen geringeren Umfang sowie niedrigere Signalintensitäten. Signifikante Cluster zeigten sich im medialen präfrontalen Kortex beidseits sowie in Anteilen des posterioren Cingulums und Precuneus links (Tabelle 6).

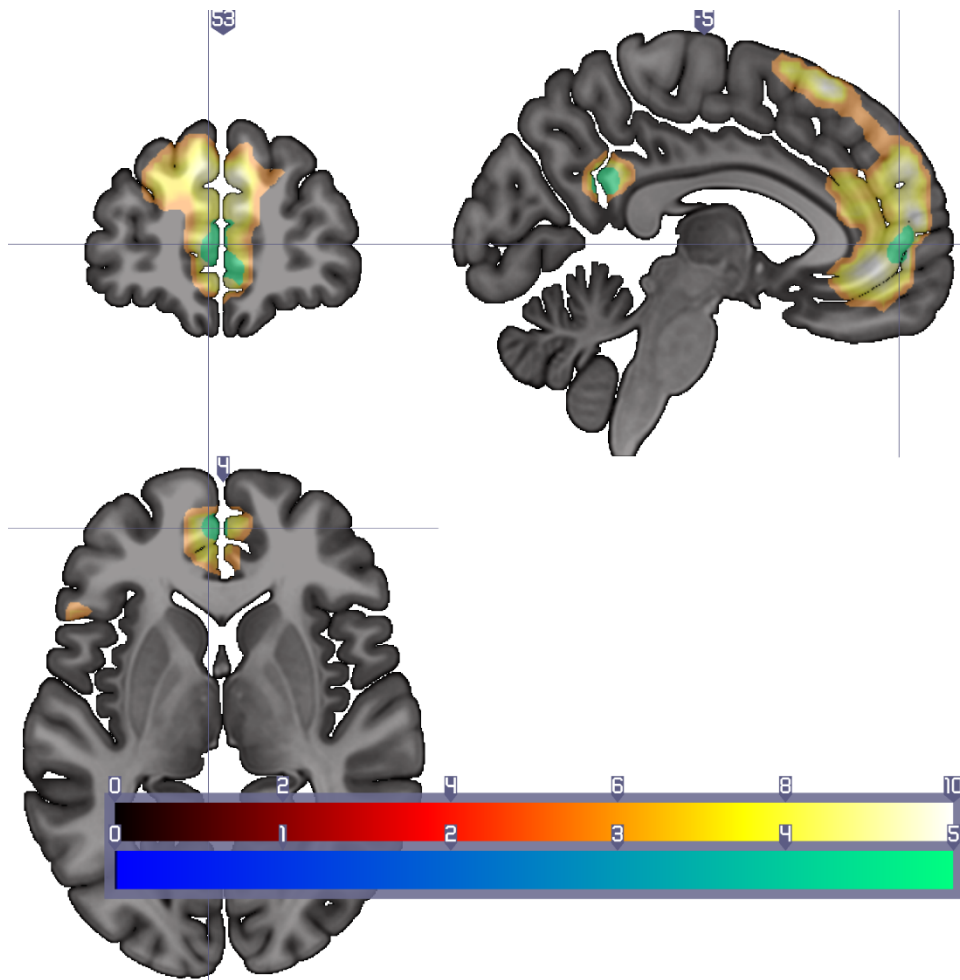


Abbildung 1 Overlay-Darstellung der Kontraste selbstreferenzielle Verarbeitung > semantische Verarbeitung von Patient*innen (kalte Farbpalette) - und Kontrollgruppe (warme Farbpalette). One-sample T-Tests, whole brain primary threshold: $p < 0,05$ (FWE-corr.); extent threshold: 10 voxel, Abgebildet sind Cluster mit $p < 0,05$ (FWE-corr) auf peak-level.

Region	Cluster	MNI (x y z)			p(FWE)	T	Z
MPC bds., Ausdehnung nach ventral und dorsal	1588	-6	26	59	0,000	11,01	7,29
Gyrus temporalis medialis L, Gyrus angularis L	145	-54	-64	20	0,000	10,29	7,03
Gyrus temporalis medialis L, IFG L, Temporalpol L,	233	-60	-13	-16	0,000	9,81	6,84
PCC bds, Precuneus bds,	143	0	-49	26	0,000	9,72	6,81
Medialer Temporalpol R	48	45	17	-34	0,000	8,78	6,42
Superiorer Temporalpol L, IFG pars orbitalis L,	70	-39	23	-19	0,000	7,99	6,05
Gyrus temporalis medialis R, Gyrus temporalis inferior R	17	63	-7	-22	0,000	7,85	5,99
Mid-anteriores Cingulum bds	14	0	-16	35	0,000	7,44	5,78
Cerebellum crus1 R	19	27	-79	-31	0,001	7,05	5,58
IFG pars triangularis R	14	-51	23	5	0,002	6,73	5,40
Gyrus frontalis superior R	12	15	41	47	0,004	6,44	5,24

Tabelle 5 Kontrollgruppe, Kontrast selbstreferenzielle Verarbeitung > semantische Verarbeitung (Einstichproben-t-Test); Primary threshold: $p < 0,05$ (FWE-corr), extent threshold 10 voxel; berichtet werden Cluster mit $p < 0,05$ (FWE-corr.) auf peak-level. Abkürzungen: MPC = medialer präfrontaler Kortex, IFG = Gyrus frontalis inferior, PCC = posteriorer cingulärer Kortex, bds = beidseits, L = links, R = rechts, MNI = Montreal Neurological Institute Koordinatensystem, FWE = family-wise-error, T = peak-T-value, Z = Z-value

Region	Cluster	MNI (x y z)			p(FWE)	T	Z
Precuneus L, PCC L	27	-6	-52	26	0,000	7,86	5,71
MPC bds, ACC bds	61	3	53	-7	0,001	7,22	5,42

*Tabelle 6 Patient*innengruppe, Kontrast selbstreferenzielle Verarbeitung > semantische Verarbeitung (Einstichproben-t-Test); Primary threshold: $p < 0,05$ (FWE-corr), extent threshold 10 voxel; berichtet werden Cluster mit $p < 0,05$ (FWE-corr.) auf peak-level. Abkürzungen: MPC = medialer präfrontaler Kortex, PCC = posteriorer cingulärer Kortex, ACC = anteriorer cingulärer Kortex, bds = beidseits, L = links, R = rechts, MNI = Montreal Neurological Institute Koordinatensystem, FWE = family-wise-error, T = peak-T-value, Z = Z-value*

3.4 Gruppenvergleich: HC>SCZ (*healthy controls > schizophrenia, Vergleich zwischen Kontroll- und Patient*innengruppe*) im Selbstreflexion>Semantik-Kontrast

Zur Identifizierung möglicher Gruppenunterschiede wurde ein independent-t-Test durchgeführt. Der primary threshold wurde auf $p < 0,001$ (unkorrigiert) und der extent

threshold auf 10 Voxel festgelegt. Basierend auf den Hypothesen, dass kortikale Mittellinienstrukturen mit selbstreferenziellen Prozessen assoziiert sind und dass an Schizophrenie erkrankte Personen in den entsprechenden Arealen eine geringere Aktivität zeigen als Kontrollproband*innen wurden zwei anatomische Masken, die Anteile des medialen präfrontalen Kortex und des Precuneus umfassen zur Small-Volume-Korrektur verwendet (Abbildung 2). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ FWE-korrigiert auf peak-level festgelegt.

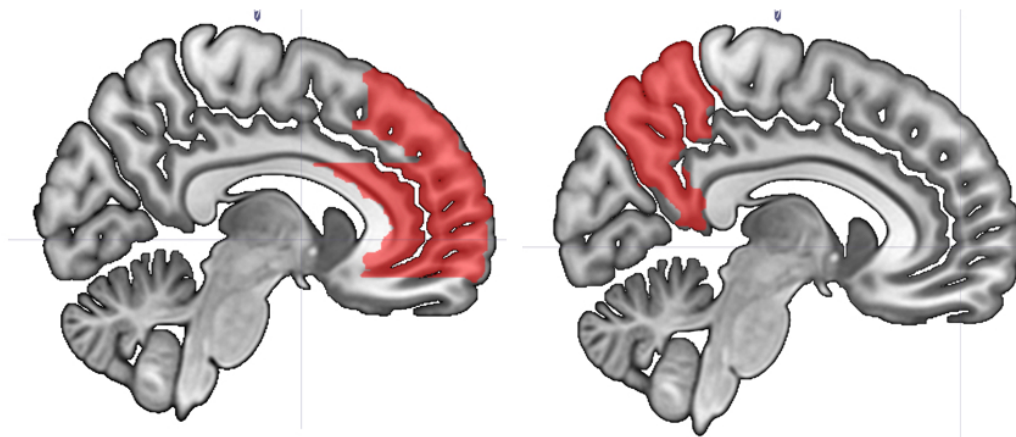


Abbildung 2 Masken anteriore und posteriore KMS, mit wfu-pick Atlas (aal) Toolbox erstellt. ROI links umfasst bds. medial orbitofrontal, ant. Cingulum, medial sup superior frontal, ROI rechts umfasst bds. Precuneus

Es ergab sich ein annähernd signifikantes Cluster ($p = 0,067$ FWE-corr.) im ventromedialen präfrontalen Kortex (Tabelle 7, Abbildung 3).

Zur Überprüfung der Frage, ob Aktivierungsunterschiede außerhalb der verwendeten Masken bestehen, wurde der independent-t-Test unmaskiert wiederholt mit einem primary threshold von $p < 0,001$ und einem extent threshold von 10 Voxel. FWE-korrigierte Werte von $p < 0,05$ auf peak-level wurden als signifikant betrachtet.

Es ergab sich ein annähernd signifikanteres Cluster ($p = 0,056$) im linken mittleren Temporallappen (Tabelle 8).

Region	Cluster	MNI (x y z)			p(FWE)	T	Z
Gyrus Rectus bds	11	-3	41	-13	0,067	4,08	3,84

Tabelle 7 ROI-Analyse: selbstreferenzielle Verarbeitung HC > SCZ (Zweistichproben-t-Test); primary threshold: $p < 0,001$ (unkorrigiert), extent threshold: 10vx; SVC mit mPFC-ROI, FWE-korrigierte p-Werte sind auf peak-level angegeben. Abkürzungen: MNI = Montreal Neurological Institute Koordinatensystem, FWE = family-wise-error, T = peak-T-value, Z = Z-value, bds = beidseits

Region	Cluster	MNI (x y z)			p(FWE)	T	Z
Gyrus temporalis medialis L	179	-57	-13	-16	0,056	5,01	4,59

Tabelle 8 Whole brain: selbstreferenzielle Verarbeitung HC>SCZ (Zweistichproben-t-Test); primary threshold: $p < 0,001$ (unkorrigiert), extent threshold: 10vx ; FWE-korrigierte p-Werte sind auf peak-level angegeben. Abkürzungen: MNI = Montreal Neurological Institute Koordinatensystem, FWE = family-wise-error, T = peak-T-value, Z = Z-value, L = links

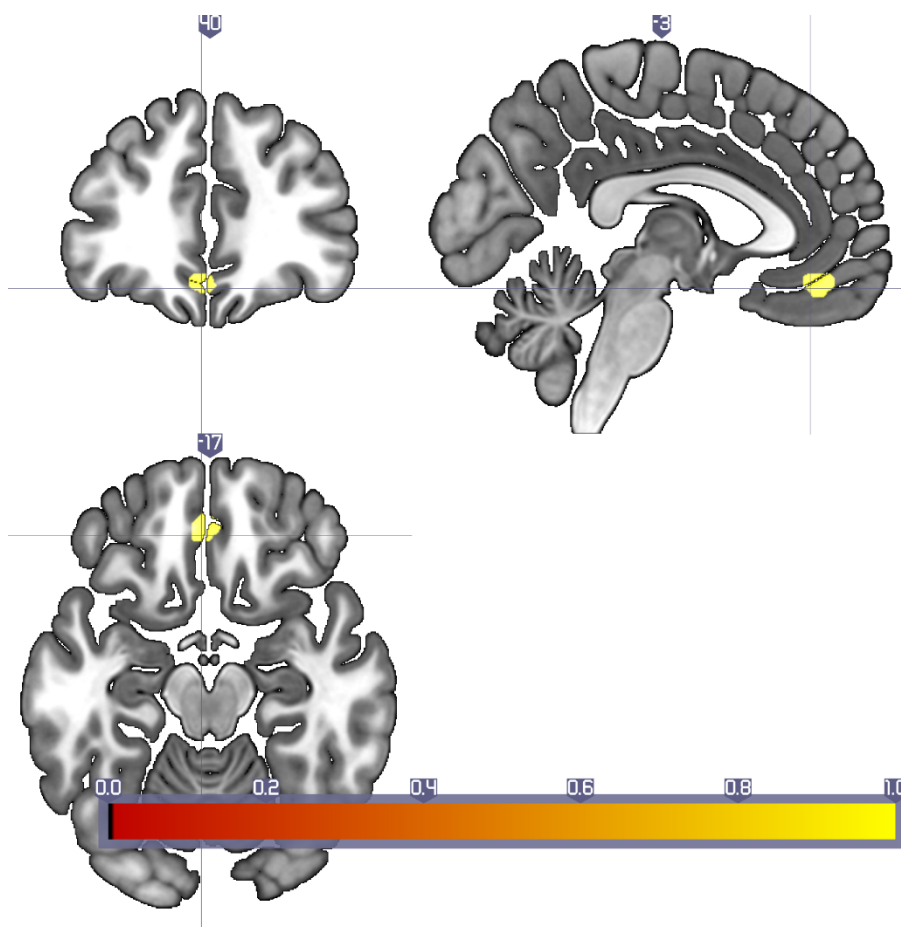


Abbildung 3 Overlaydarstellung Selbstreferenzielle Verarbeitung HC > Selbstreferenzielle Verarbeitung SCZ (Zweistichproben-t-Test) primary threshold: $p < 0,001$ (unkorrigiert), extent threshold: 10vx , SVC mit mPFC-ROI; Abgebildet sind Cluster mit $p < 0,05$ (FWE-corr) auf peak-level.

3.5 Einfluss von Negativsymptomatik auf selbstreferenzielle Prozesse: fMRT Daten II

Um zu testen, inwiefern Negativsymptomatik einen Einfluss auf Selbstreflexions-Prozesse hat, wurde in SPM ein Multiple-Regressions-Modell erstellt und ein SANS-Summenscore bestehend aus den Globalscores für Anhedonie, Affektverflachung, Alogie

und Apathie als unabhängige Variable eingefügt. Um für die Effekte von Alter und Geschlecht zu kontrollieren, wurden die genannten Variablen als Kontrollkovariaten in das Modell mitaufgenommen. Der primary threshold wurde auf $p < 0,001$ unkorrigiert und der extent threshold auf 10 Voxel festgelegt. Anschließend erfolgte eine SVC mit den zuvor definierten Masken den medialen präfrontalen Kortex und den Precuneus umfassend. Als signifikant wurden Cluster mit $p < 0,05$ FWE-korrigiert auf Cluster-level betrachtet.

Eine signifikante negative Korrelation konnte nicht gezeigt werden. Allerdings ergab sich ein signifikant positiv korreliertes Cluster im medialen superioren frontalen Gyrus an anteriores Cingulum und medialen orbitofrontalen Gyrus angrenzend ($p = 0,021$) (Tabelle 9) welches dem VMPFC zugeordnet werden kann.

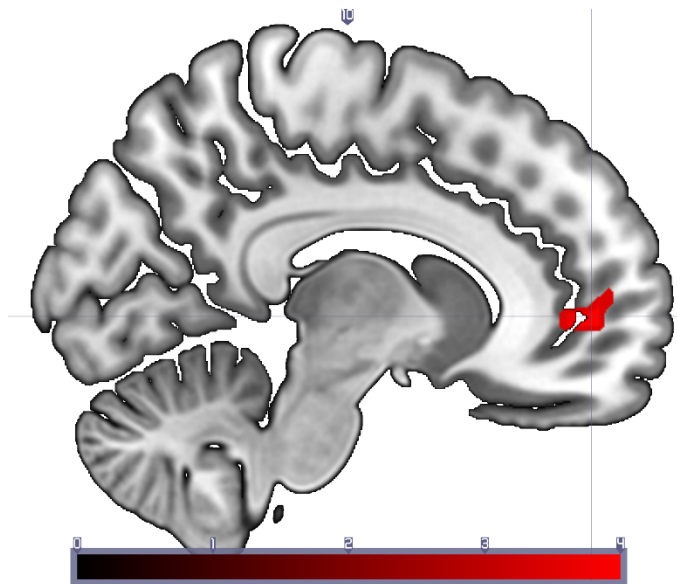


Abbildung 4 Overlaydarstellung der positiven Korrelation des SANS-Globalwerts und der Selbstreflexionsprozesse in der Patient*innengruppe (Multiple Regression), Covariate of interest: SANS global (Anhedonie global + Affektverflachung global + Alogie global + Apathie global) Covariates of no interest: Alter, Geschlecht, Primary threshold $p < 0,001$; extent threshold: 10vx, SVC mit mPFC-Maske, Abgebildet sind Cluster mit $p < 0,05$ (FWE-corr) auf cluster-level.

Region	Cluster size	MNI (x y z)	p(FWE)	T	Z
VMPFC R	30	12 50 -1	0,02	4,59	3,90

Tabelle 9 Positive Korrelation des SANS-Globalwerts und der Selbstreflexionsprozesse in der Patient*innengruppe ($n = 30$) (Multiple Regression); primary threshold: $p < 0,001$ (unkorrigiert), extent threshold: 10vx; SVC mit mPFC-ROI; FWE-korrigierte p -Werte sind auf cluster-level angegeben. Abkürzungen: VMPFC = ventromedialer präfrontaler Kortex, MNI = Montreal Neurological Institute Koordinatensystem, FWE = family-wise-error, T = peak-T-value, Z = Z-value

3.5.1 Bivariate und partielle Korrelationen

Um zu überprüfen inwiefern die Variablen Anhedonie, Avolition/Apathie, Affektverflachung und Alogie im Einzelnen einen Zusammenhang mit der im obigen Cluster gemessenen Aktivierung zeigen, wurden die Rohwerte mithilfe der Toolbox Marsbar (<http://marsbar.sourceforge.net>) extrahiert um in SPSS untersucht werden zu können. Zunächst wurde nichtparametrische bivariate Korrelationen der unabhängigen Variablen mit den extrahierten Rohwerten berechnet und einfache Streudiagramme erstellt (Abbildung 5,6). Bis auf den Avolition-Globalwert korrelierten alle Variablen positiv mit der Clusteraktivierung wobei ein p-Wert $< 0,0125$ (Bonferroni-korrigiert für 4 Tests) als signifikant betrachtet wurde. Um den möglichen Einfluss von Alter, Geschlecht und Medikation auf die Korrelationsergebnisse zu berücksichtigen, wurden partielle Korrelationen berechnet. Die zuvor signifikanten Ergebnisse hielten der Korrektur stand (Tabelle 10).

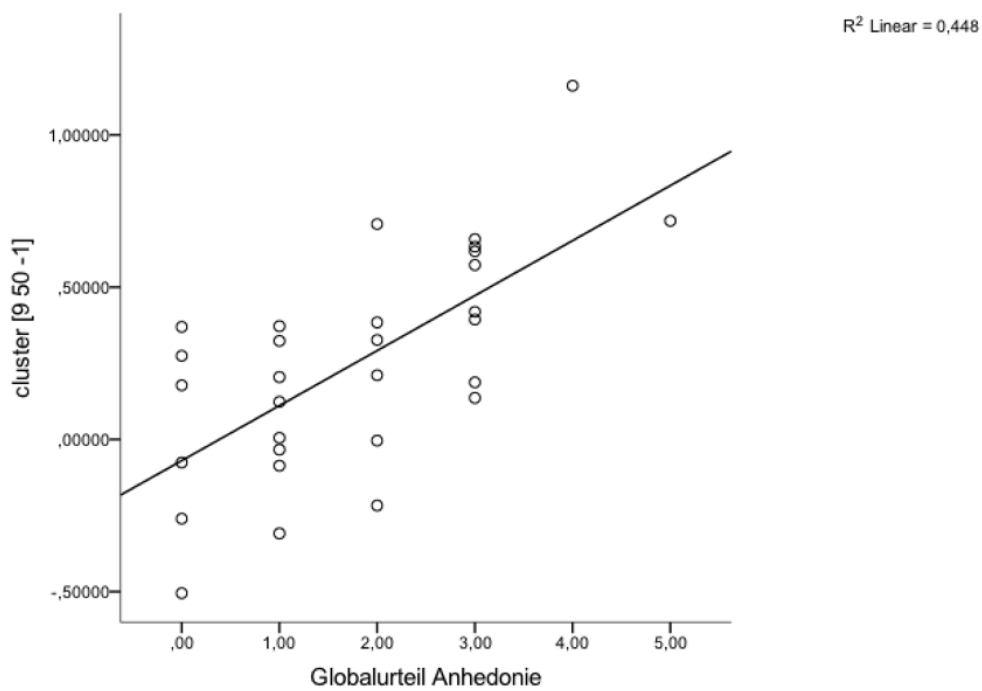
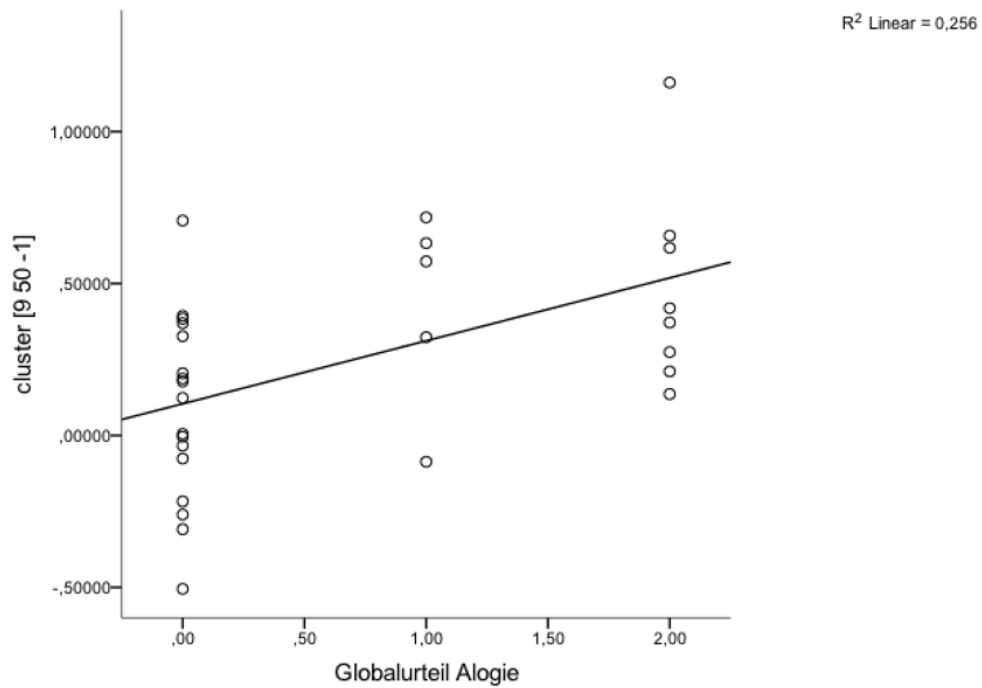


Abbildung 5 Darstellung der bivariaten Korrelationen der einzelnen SANS-Globalwerte (hier Alogie, Anhedonie) mit den extrahierten Rohwerten des Clusters [09 50 -1]

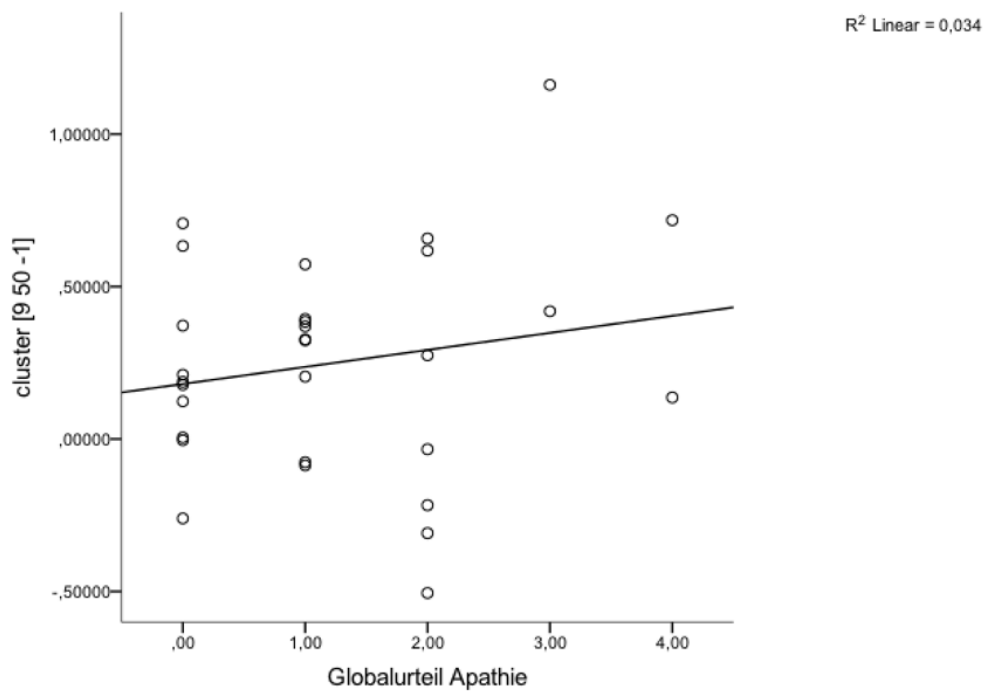
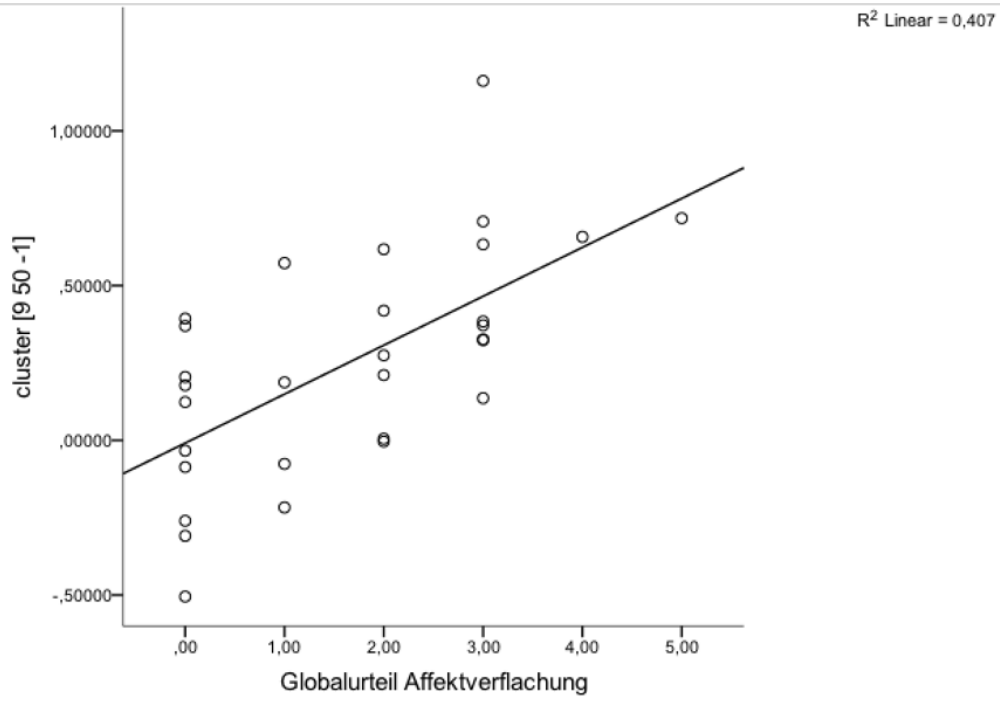


Abbildung 6 Darstellung der bivariaten Korrelationen der einzelnen SANS-Globalwerte (hier Affektverflachung, Apathie/Avolition) mit den extrahierten Rohwerten des Clusters [09 50 -1]

		Anhedonie	Affektverflachung	Alogie	Apathie
Cluster [09 50 -1]	Spearman Rho	0,66	0,66	0,50	0,14
	Sig (2-seitig)	0,000	0,000	0,004	0,467
Cluster [09 50 -1] Kontrollvariablen: Alter, Geschlecht, WHO-DDD	Korrelation	0,67	0,61	0,50	0,22
	Sig (2-seitig)	0,000	0,001	0,009	0,278

Tabelle 10 Bivariate und partielle Korrelationen der SANS-Globalwerte mit den extrahierten Rohwerten des Clusters [09 50 -1], $p < 0,0125$ gilt als signifikant (Bonferroni-korrigiert) Abkürzungen: Sig = Signifikanz

3.5.2 Multiple Regression

Eine multiple Regression wurde mit den gemittelten Rohwerten aus Cluster [09 50 -1] als abhängiger Variable und den Globalwerten für Anhedonie, Affektverflachung, Alogie und Apathie als unabhängigen Variablen durchgeführt. Da die Regression nicht auf einer vorab definierten Hypothese basierend durchgeführt wurde, sondern explorativen Charakter besitzt, wurden die Faktoren schrittweise in das Modell aufgenommen.

3.5.2.1 Vorabprüfung der erforderlichen Voraussetzungen

Abhängige und unabhängige Variablen wurden anhand von Histogrammen, Q-Q-Plots und durch Prüfung von Schiefe und Kurtosis auf Normalverteilung getestet. Bei Schiefe und Kurtosis-Werten kleiner gleich 1,5 wurde Normalverteilung angenommen. Weiterhin wurden die Variablen mittels Streudiagrammen auf linearen Zusammenhang mit der abhängigen Variablen und mit Hilfe von Boxplots auf Ausreißer überprüft. Bivariate Korrelationen der unabhängigen Variablen untereinander wurden zur Überprüfung auf Kollinearität durchgeführt. Hierbei ergaben sich Regressionskoeffizienten kleiner 0,7, wobei Werte ab 0,8 als problematisch angesehen werden und Ergebnisse dadurch möglicherweise weniger zuverlässig sind.¹¹⁹

3.5.2.2 Residuendiagnostik

Normalverteilungsdiagramme der Residuen wurden erstellt und zur Überprüfung auf Ausreißer wurden die standardisierten Residuen und die Cooks-distance betrachtet. Weisen mehr als 5% der standardisierten Residuen Werte größer 2 oder eine Cooks-distance größer 1 auf, ist davon auszugehen, dass das Model die tatsächlichen Daten nicht ausreichend korrekt widerspiegelt. Lediglich ein Wert der standardisierten

Residuen von insgesamt 30 lag über 2 (2,04), was 3% entspricht und die Cooks-Distance war in keinem der Fälle größer 0,3. Die Unabhängigkeit der Residuen wurde unter Zuhilfenahme des Durbin-Watson-Werts beurteilt, der als grober Richtwert zwischen 1 und 3 liegen sollte. Der Durbin-Watson-Wert des aufgestellten Modells lag bei 1,49. Linearität und Homoskedastizität wurden mithilfe von Streudiagrammen der Residuen überprüft. VIF und Konditionsindex wurden zur weiteren Beurteilung möglicher Kollinearität herangezogen und ergaben Werte von 1,61 (\overline{VIF}) und 4,24 (Konditionsindex). Kritisch betrachtet werden sollten VIF-Werte größer 5 bzw. 10 und Konditionsindices größer 30.¹¹⁹

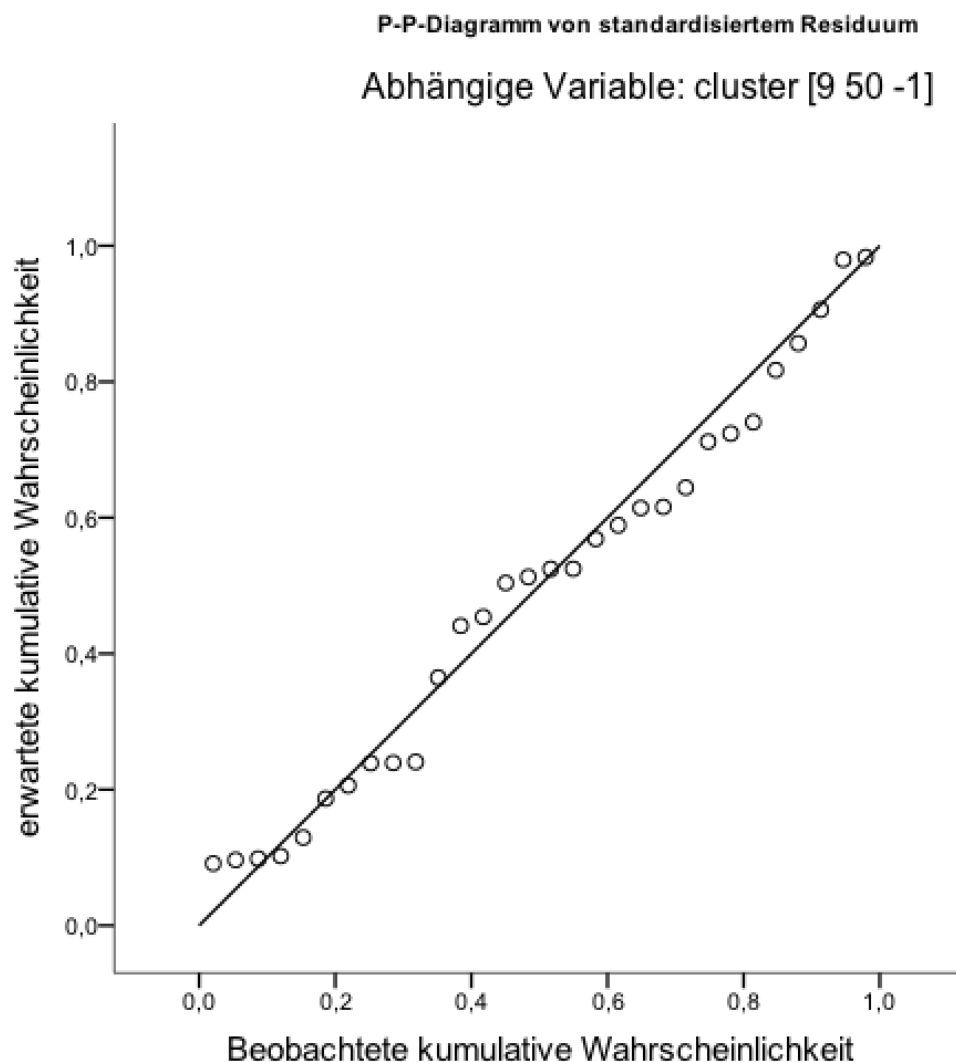


Abbildung 7 Multiple Regression, P-P-Diagramm der Standardisierten Residuen zur Überprüfung auf Normalverteilung

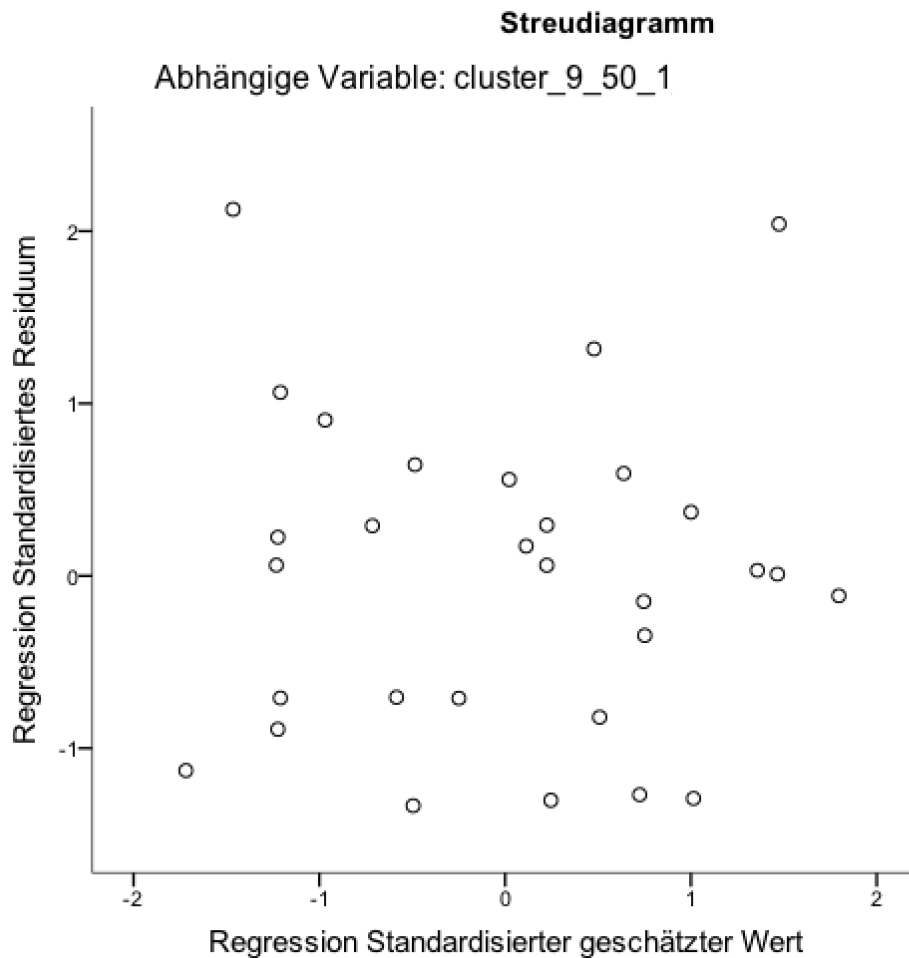


Abbildung 8 Multiple Regression, Streudiagramm der Residuen zur Prüfung auf Linearität und Homoskedastizität

3.5.2.3 Darstellung der Ergebnisse

Im linearen Regressionsmodell mit den unabhängigen Variablen Globalwert Anhedonie und Globalwert Affektverflachung wurde eine Güte von 0,50 (korrigiertes R-Quadrat) erreicht. Für beide Faktoren konnte ein signifikanter positiver Effekt nachgewiesen werden (Anhedonie: $p = 0,015$; Affektverflachung: $p = 0,010$). Anhedonie erwies sich hierbei mit einem standardisierten Regressionskoeffizienten Beta von 0,45 als stärker als Affektverflachung mit einem Beta von 0,36 (Tabelle 11).

Modell		b	Std. Error*	Beta	T	Sig*	CI*
1	(Konstante)	-0,07	0,09		-0,84	0,465	[-,25 ; ,09]
	Anhedonie	0,18	0,04	0,67	4,76	0,001	[,09 ; ,28]
2	(Konstante)	-0,11	0,93		-1.27	0,257	[-,27 ; ,03]
	Anhedonie	0,12	0,04	0,45	2,66	0,015	[,03 ; ,21]
	Affektverflachung	0,09	0,03	0,36	2,18	0,010	[,03 ; ,16]

Tabelle 11 (Schrittweise) Multiple Regression mit den Rohwerten des extrahierten Clusters als abhängiger Variable und den Globalwerten zu Anhedonie, Affektverflachung, Alogie und Apathie/Avolition als unabhängigen Variablen. Anmerkung: Ausgeschlossene Variablen: Alogie, Apathie/Avolition; $R^2=0,530$; korrigiertes $R^2= 0,495$

3.6 Einfluss von Anhedonie und Affektverflachung auf selbstreferenzielle Prozesse: fMRT Daten III

Zur Klärung der Frage, ob die in SPSS aufgezeigten Zusammenhänge zwischen den Globalwerten für Anhedonie und Affektverflachung mit den extrahierten Mittelwerten der BOLD-Aktivität im Cluster [9 50 -1] während selbstreferenziellen Prozessen auch einer voxelweisen Prüfung standhalten, wurden weitere Multiple-Regressions-Modelle erstellt mit je Affektverflachung und Anhedonie als Covariates of interest und Alter und Geschlecht als Covariates of no interest.

Der primary threshold wurde auf $p < 0,001$ unkorrigiert und der extent threshold auf 10 Voxel festgelegt. Anschließend erfolgte eine SVC mit den zuvor definierten Masken den medialen präfrontalen Kortex und den Precuneus umfassend. Als signifikant wurden Cluster mit $p < 0,05$ FWE-korrigiert auf Cluster-level betrachtet.

Sowohl für Anhedonie als auch für Affektverflachung konnte die positive Korrelation in der ROI-Analyse bestätigt werden (Abbildung 9, Tabelle 12 und 13). Für positive wie negative Korrelationen außerhalb der definierten Masken fanden sich in einer anschließend durchgeführten whole-brain-Analyse keine Hinweise.

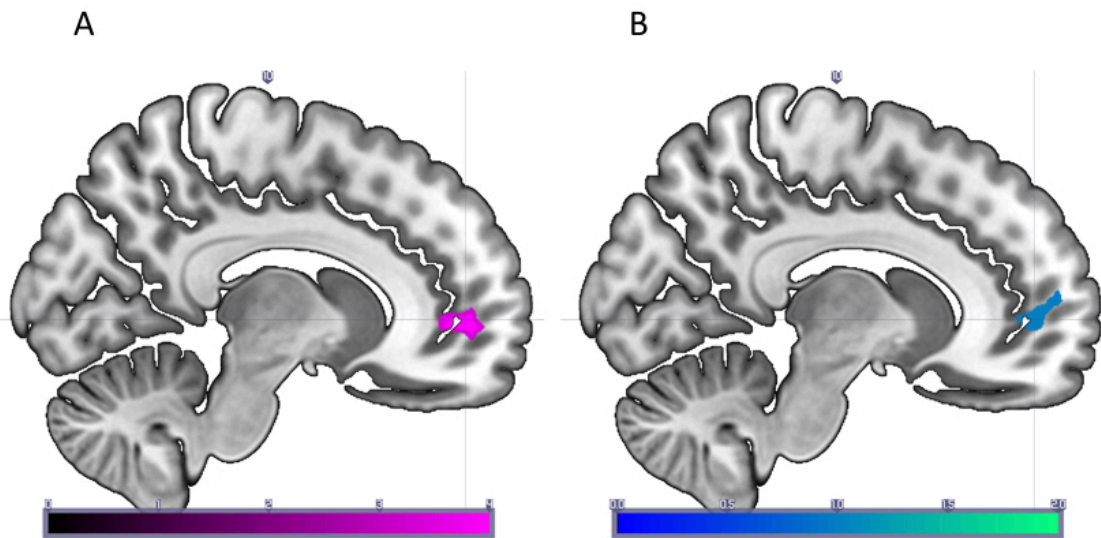


Abbildung 9 Overlaydarstellung der positiven Korrelation des Anhedonie-Globalwerts(A) bzw. des Affektverflachung-Globalwerts (B) und der Selbstreflexionsprozesse in der Patient*innengruppe (Multiple Regression),Covariate of interest: Anhedonie-Global / Affektverflachung-Global, Covariates of no interest: Alter, Geschlecht; Primary threshold $p < 0,001$; extent threshold: $10vx$; SVC mit mPFC-Maske; Abgebildet sind Cluster mit $p < 0,05$ (FWE-corr) auf cluster-level. Skalierung warme Farbpalette Abbildung A: 0-1-2-3-4. Skalierung kalte Farbpalette Abbildung B: 0-0.5-1-1.5-2

Region	Cluster	MNI (x y z)		p(FWE)	T	Z	
VMPFC R	38	9	53	-1	0,012	5,22	4,28

Tabelle 12 Positive Korrelation des Anhedonie-Globalwerts und der BOLD-Aktivität während Selbstreflexionsprozessen in der Patient*innengruppe ($n = 30$) Multiple Regression, primary threshold: $p < 0,001$ (unkorrigiert), extent threshold: $10vx$, SVC mit mPFC-ROI, FWE-korrigierte p-Werte sind auf cluster-level angegeben. Abkürzungen: VMPFC = ventromedialer präfrontaler Kortex, MNI = Montreal Neurological Institute Koordinatensystem, FWE = family-wise-error, T = peak-T-value, Z = Z-value

Region	Cluster	MNI (x y z)		p(FWE)	T	Z	
VMPFC R	33	12	50	2	0,017	4,31	3,71

Tabelle 13 Positive Korrelation des Affektverflachung-Globalwerts und der BOLD-Aktivität während Selbstreflexionsprozessen in der Patient*innengruppe ($n = 30$) Multiple Regression, primary threshold: $p < 0,001$ (unkorrigiert), extent threshold: $10vx$, SVC mit mPFC-ROI, FWE-korrigierte p-Werte sind auf cluster-level angegeben. Abkürzungen: VMPFC = ventromedialer präfrontaler Kortex, MNI = Montreal Neurological Institute Koordinatensystem, FWE = family-wise-error, T = peak-T-value, Z = Z-value

3.7 Beziehung von Negativsymptomatik und Kognition

3.7.1 SANS x BACS

Bivariate nichtparametrische Korrelationen der SANS-Globalwerte Anhedonie und Affektverflachung mit den BACS Subskalen sowie dem BACS-Gesamtwert ergaben signifikant negative Zusammenhänge von Affektverflachung mit Arbeitsgedächtnis sowie verbaler Flüssigkeit. Für Anhedonie ergaben sich lediglich annähernd signifikante negative Zusammenhänge mit verbaler Flüssigkeit (Tabelle 14).

		BACS ges.	Verb. Ged.	Digit seq.	Token mot.	Sem. fluency	Letter fluency	Digit Symbol	Tower Lond.
Anhedonie	Spearman Rho	-0,14	0,19	-0,08	-0,10	-0,36	-0,35	-0,22	-0,03
	Sig (2-seitig)	0,469	0,324	0,676	0,610	0,057	0,063	0,258	0,899
Affektverflachung	Spearman Rho	-0,07	0,23	-0,37	-0,13	-0,38	-0,07	-0,06	-0,23
	Sig (2-seitig)	0,729	0,231	0,048	0,496	0,042	0,702	0,762	0,231

Tabelle 14 SANS x BACS. Bivariate nichtparametrische Korrelation der SANS-Globalwerte für Anhedonie und Affektverflachung mit BACS-Subskalen und -Gesamtwert. Abkürzungen: BACS ges. = BACS-Gesamt, Verb.Ged. = Verbales Gedächtnis, Digit seq = Digit sequencing, Token mot. = Token motor Test, Sem. Fluency = Semantic fluency, Tower Lond. = Tower of London

3.7.2 SANS x WST

Weder Anhedonie- ($r(29) = -0,02$, $p = 0,927$) noch Affektverflachungsglobalwerte ($r(29) = 0,02$, $p = 0,924$) korrelierten mit dem mittels Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest ermittelten allgemeinen Intelligenzniveau.

3.7.3 SANS x BDI

Ein Zusammenhang zwischen den SANS-Globalscores Anhedonie und Affektverflachung mit dem BDI-Summscore wurden bivariate nichtparametrische Korrelationen durchgeführt. Es ergab sich ein signifikanter positiver Zusammenhang des Anhedonie-Globalwertes mit dem BDI-Summscore ($r(29) = 0,44$, $p = 0,016$), während mit dem Affektverflachung-Globalwert kein signifikanter-Wert erreicht wurde ($r(29) = 0,10$, $p = 0,632$).

4 Diskussion

Kortikale Mittellinienstrukturen werden als neuronale Grundlage selbstreflexiver Prozesse angesehen. Mit der vorliegenden Studie konnten diese Befunde reproduziert werden. Es zeigten sich insbesondere Aktivierungen innerhalb des medialen präfrontalen Kortex, des Cingulums und des Precuneus während der Verarbeitung selbstreferenzieller Stimuli. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen- und Kontrollgruppe lag allerdings, entgegen den Ergebnissen vergleichbarer Studien, nicht vor. Interessanterweise konnte im Rahmen einer explorativen Datenanalyse eine signifikant positive Korrelation zwischen Negativsymptomen, insbesondere Anhedonie, sozialer Rückzug und Affektverflachung und der Aktivität im ventromedialen präfrontalen Kortex während der Selbstreflexion objektiviert werden.

4.1 Merkmale der Testgruppen

Der Altersdurchschnitt der vorliegenden Studienpopulation war vergleichbar mit dem ähnlicher Studien mit Selbstreferenz-Paradigma.^{87,120–123} Patient*innen und Kontrollgruppe der vorliegenden Studie unterschieden sich nicht signifikant, weder die Anzahl der Bildungsjahre betreffend noch bezüglich ihrer mittels WST gemessenen verbalen Intelligenz oder Händigkeit. Bei Holt et al. sowie bei Pankow et al. lag diese Angaben betreffend ebenfalls kein Gruppenunterschied vor.^{120,121} Verglichen mit der Studienpopulation von Lee et al. lag die Anzahl an Bildungsjahren der jeweiligen Gruppen auf mit unserer Studienpopulation vergleichbarem Niveau von 13- bzw. 15 Jahren, was bei Lee et al. allerdings einen signifikanten Unterschied mit einem mehr an Bildungsjahren in der Kontrollgruppe ergab. Bei Lee et al. fand sich zudem ein signifikanter Unterschied bezüglich Intelligenz, gemessen mit *Ravens Progressive Matrizen*.⁸⁷ Eine hiermit vergleichbare Intelligenztestung lag in der vorliegenden Studie nicht vor.

Krankheitsdauer und PANSS-Werte der vorliegenden Studienpopulation waren ebenfalls ähnlich zu den Werten aus oben genannten Studien, die Chlorpromazin-Äquivalent-Werte lagen allerdings vergleichsweise niedrig.

Die genannten Studien liefern keine BACS-Vergleichswerte. In einer Studie mit *Sense-of-Agency-Task* wurde die BACS-Testbatterie verwendet und vergleichbare Ergebnisse erzielt mit ebenfalls signifikant höherem Score in der Kontrollgruppe.¹²⁴

Mit einem n von 30 Patient*innen und 38 Kontrollproband*innen überstieg die vorliegende Studie die Teilnehmendenzahl vergleichbarer Studien.

Es ist anzumerken, dass es sich trotz guter Vergleichbarkeit um eine heterogene Studienpopulation handelte mit breiter Streuung der oben genannten Merkmale und entsprechend sowohl jungen Patient*innen mit Erstmanifestation der Erkrankung und teilweise keiner oder gerade erst begonnener medikamentöser Behandlung bis hin zu seit Jahrzehnten erkrankten und entsprechend psychopharmakologisch behandelten Personen. Manche Patient*innen befanden sich während der Datenerhebung in stationärer-, andere waren in ambulanter Behandlung mit sich entsprechend unterscheidender Krankheitsaktivität.

Zusammengefasst handelte es sich um eine heterogene, aber mit vergleichbaren Studien bezüglich Alter, Bildung und verbaler Intelligenz gut übereinstimmende Studienpopulation mit insgesamt vergleichsweise hoher Teilnehmendenzahl. Innerhalb der Patient*innengruppe zeigte sich ein reduziertes kognitives Leistungsniveau.

4.2 Diskussion der Hypothesen

4.2.1 H1: Kortikale Mittellinienstrukturen zeigen eine relative Aktivierung bei Selbstreflexionsprozessen

In der vorliegenden Studie konnte die Hypothese, dass sich das Aktivierungsmuster während selbstreflexiver Prozesse von dem während semantischen Prozessen ohne Selbstbezug unterscheidet, bestätigt werden. Es zeigte sich eine signifikant stärkere Aktivierung der kortikalen Mittellinienstrukturen, insbesondere des medialen präfrontalen Kortex, des Cingulums und des Precuneus, während der Bildung selbstbezogener evaluativer Urteile.

Northoff und Bermpohl fassten 2004 die Ergebnisse bisheriger Bildgebungsstudien mit Selbstreferenz-Paradigma bei gesunden Proband*innen zusammen und kamen zu dem Ergebnis, dass innerhalb der kortikalen Mittellinienstrukturen OMPFC, DMPFC, ACC und PCC jeweils distinkte Funktionen übernahmen, nämlich Repräsentation, Evaluation, Monitoring und Integration.³

Unter Repräsentation verstehen die Autoren das Einordnen eines Stimulus als entweder selbstreferenziell oder nicht selbstreferenziell. Die Autoren verorten

Repräsentationsprozesse im OMPFC. Evaluationsprozesse gehen über ein bloßes Einordnen von Stimuli hinaus, vielmehr werden hierunter Beurteilungsprozesse verstanden wie moralische Entscheidungen oder ob eine vermeintlich selbstreferenzielle Aussage auch tatsächlich die eigene Einstellung, Meinung oder Vorliebe adäquat beschreibt. Diese Evaluationsprozesse seien mit dem DMPFC assoziiert. Monitoring-Vorgänge ermöglichen eine ständige Unterscheidung zwischen selbstbezogenen und nicht selbstbezogenen Reizen sowie zwischen selbst- und fremdinitiierten Vorgängen. Dadurch wird eine Unterscheidung zwischen Selbst und Umwelt möglich. Eine Störung dieses Prozesses, wenn beispielsweise eigene Handlungen nicht mehr als solche erkannt, sondern einer externen Quelle zugeordnet werden, könnte bei an Schizophrenie Erkrankten zur Entstehung von Positiv-Symptomen führen. Monitoring-Prozesse wurden in Bildgebungsstudien mit dem anterioren Cingulum in Verbindung gebracht. Die Integration von Stimuli erfordert das Abgleichen und Einbetten jener Reize in den persönlichen Kontext aus autobiographischen Erinnerungen, persönlichen Einstellungen und Charakterzügen, Zielen und Wünschen und wurde von den Autoren im posterioren Cingulum verortet.³

In einer Studie von Zysset et al., deren Selbstreferenz-Paradigma in leichter Abwandlung in der vorliegenden Studie verwendet wurde, fanden Hinweise, die die Rolle des aMPFC bei selbstreferenziellen Prozessen und für die eigenständige Initiierung kognitiver Prozesse bestätigten. So konnten Aktivierungen des aMPFC, Precuneus und linken Gyrus frontalis inferior während der Verarbeitung selbstreferenzieller Stimuli gezeigt werden, wobei bei Evaluationsprozessen (z.B. „I like George W. Bush: yes/no“) eine stärkere Aktivierung des aMPFC und beim Abrufen episodischer Gedächtnisinhalte des Precuneus vorlag.¹¹⁷ In der Vorliegenden Studie fand keine Unterscheidung in evaluative Urteile und Abrufen episodischer Gedächtnisinhalte statt, sondern es wurde lediglich zwischen evaluativen Urteilen und Faktenwissen unterschieden.

Spengler und Kolleg*innen verwendeten zur Untersuchung selbstreferenzieller Prozesse ebenfalls eine sehr ähnliche Version des vorliegenden Paradigmas. Auch sie fanden entsprechende Aktivierungen des aMPCF.¹¹⁸

Somit konnte in der vorliegenden Studie die Hypothese, dass kortikale Mittellinienstrukturen eine Rolle spielen bei der Verarbeitung von Reizen mit Selbstreferenz bestätigt werden. Vorbestehende Ergebnisse konnten repliziert werden, insbesondere bestätigte sich die Aktivierung im aMPFC, die bereits von Zysset und

Spengler unter Verwendung eines sehr ähnlichen Paradigmas während der Bildung evaluativer Urteile beschrieben wurde.

4.2.2 H2: Die Aktivität innerhalb der KMS während Selbstreflexionsprozessen ist bei Schizophrenie verringert

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied der Aktivierung innerhalb der KMS während selbstreferenzieller Prozesse zwischen Patient*innen- und Kontrollgruppe gezeigt werden. Die ROI-Analyse des medialen präfrontalen Kortex ergab ein Areal mit annähernd signifikant verminderter BOLD-Aktivität innerhalb der Patient*innengruppe. Außerhalb der KMS ergab sich in einer anschließend durchgeführten Whole-brain-Analyse bis auf ein Areal im linken mittleren Temporallappen mit annähernd signifikant geringerer Aktivierung in der Patient*innengruppe ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied.

Murphy et al. konnten in einem selbstreferenziellen Paradigma in der *self>semantic* (selbstreferenzielle Bedingung versus semantische Bedingung) und *self>other* (selbstreferenzielle vs. fremdreferenzielle Bedingung) Bedingung ebenfalls keinen, eine FDR-Korrektur bestehenden Gruppenunterschied innerhalb der kortikalen Mittellinienstrukturen nachweisen.¹²⁵

In einer 2019 veröffentlichten Metaanalyse von fMRT-Studien mit Untersuchung selbstbezogener Prozessen ist dies allerdings die einzige von 14 eingeschlossenen Studien, die keinen signifikanten Unterschied zeigen konnte.⁹⁶ Murphy et al. diskutierten, dass ihre Befunde möglicherweise aufgrund der kleinen Stichprobengröße erklärbar und ihre Studie in dem Sinn unterpowerd sei. Im Vergleich zu allen 14 in der Metaanalyse von Potvin et al. eingeschlossenen Studien war die Stichprobe in der hier vorliegenden Studie allerdings größer.

4.2.2.1 *Verminderte Aktivität kortikaler Mittellinienstrukturen während Prozessen mit Selbstbezug*

Lisette van der Meer et al. fasste in einer Metaanalyse Studien zusammen, in denen selbstreferenzielle Prozesse bei Schizophrenie untersucht wurden. Sie kam zu dem Ergebnis, dass hierbei insbesondere der ventrale und dorsale mediale präfrontale Kortex eine entscheidende Rolle spielten und im Vergleich zu gesunden Kontrollproband*innen

abweichende Aktivierungen zeigten. Dem VMPFC wird insbesondere eine Rolle in der Verarbeitung von Stimuli mit Selbstbezug im Gegensatz zu Fremdbezug zugeschrieben und bei der Zuweisung von Salienz, also der Hervorhebung von bestimmten Reizen aus ihrem Kontext wodurch diesen mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden kann. Ausserdem spiele der VMPFC durch seine engen Verbindungen zum limbischen System eine Rolle bei der Verarbeitung von emotionalen Reizen auf einer höheren Ebene und beim Treffen von Entscheidungen mit Selbstbezug. Die Autor*innen bringen diese unterschiedlichen Funktionen zusammen und schlagen vor, dass der VMPFC eine Rolle spiele bei der affektiven Verarbeitung von Reizen mit Selbstrelevanz. Je selbstrelevanter ein Stimulus, desto emotionaler und desto grösser sei die Aktivierung innerhalb des VMPFC. Der DMPFC hingegen sei involviert in Beurteilungs- und Entscheidungsprozesse, sowohl bei selbst- als auch fremd-referenziellen Stimuli und unabhängig von der Bewertung eines Reizes als positiv oder negativ.¹²⁶

Pankow und Kolleg*innen konnten ebenfalls eine verminderte Aktivierung des VMPFC bei Schizophreniepatient*innen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe während einer Selbstreferenz-Aufgabe zeigen. In ihrer Studie untersuchten sie zusätzlich aberrante Salienz mittels *Saliency Attribution Test* (SAT). Als dritte Gruppe wurden Personen mit subklinischen Wahnideen untersucht. Während die Patient*innengruppe signifikant erhöhte SAT-Werte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erzielte, hinweisend auf von der Norm abweichende Salienz-Zuschreibung, erzielte besagte dritte Gruppe intermediäre Werte die sich weder signifikant von der Kontroll- noch von der Patient*innengruppe unterschieden. In einem nächsten Schritt konnten sie außerdem eine negative Korrelation von VMPFC-Aktivität während des Selbstreferenz-Paradigmas mit den erzielten SAT Werten zeigen. Die negative Korrelation von VMPFC-Aktivität und aberranter Salienz lege daher die Vermutung eines Zusammenhangs von gestörten Selbstreflektionsprozessen, insbesondere der Zuweisung von Selbstrelevanz und aberranter Salienz nah.¹²⁰

Potvin et al. konnten in einer 14 Studien mit SRE-Paradigma beinhaltenden Metaanalyse, bis auf die oben genannte Studie von Murphy et al., konsistent reduzierte Aktivität innerhalb der KMS (insbesondere dACC und DMPFC) zeigen. Diese Unterschiede zeigten sich allerdings nur im Kontrast *self vs. other* und nicht im Kontrast *self vs. Baseline*.

4.2.2.2 *Anterior-to-posterior-shift*

Holt et al. untersuchten die Aktivität der Mittellinienstrukturen sowohl während eines Selbstreferenzparadigmas im Rahmen einer fMRT-Untersuchung, als auch während des Resting-State. Hierbei fanden sie in der Gruppe der schizophrenen Patient*innen verminderte Aktivität im VMPFC, verstärkte Aktivität im mittleren und posterioren Cingulum sowie eine veränderte funktionelle Konnektivität im Resting-State im Vergleich zur Kontrollgruppe.¹²¹ Shad et al. zeigten in einem selbstreferenziellen fMRT-Paradigma in der Gruppe der Patient*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Aktivität in Teilen der posterioren KMS (PCC, Precuneus) im *self>other*-Kontrast.¹²² Liu et al. konnten zeigen, dass Patient*innen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe während selbstbezogener Prozesse eine stärkere Aktivitätszunahme in anterioren kortikalen Mittellinienstrukturen und eine geringere Signalabnahme in posterioren Anteilen aufwiesen und dass zudem die Aktivierung des DMPFC während selbst- und fremdreferenziellem Denken sich innerhalb der Patient*innengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe noch weiter nach posterior in den PCC ausdehnte.¹²⁷ Tan und Kolleg*innen verglichen die BOLD-Aktivität während eines Selbst-Evaluations-Paradigmas von schizophrenen Patient*innen und Kontrollen und stellten eine verminderte Aktivität im DMPFC und ACC im *self>semantic*-Kontrast sowie eine verstärkte Aktivität im posterioren Cingulum im *other>semantic*-Kontrast der Patient*innen im Vergleich zu den Kontrollen fest. Die verstärkte Aktivität im PCC während der Fremd-Reflexion interpretierten sie im Sinne einer kompensatorischen Hyperaktivität bei erschwertem Zurückgreifen auf autobiographische Erinnerungen und frühere, selbst- oder fremdreferenzielle Information beinhaltende Situationen und Beispiele.¹²³

Die vier letztgenannten Studien deuten auf einen *Anterior-to-posterior-Shift* der Aktivität innerhalb der kortikalen Mittellinienstrukturen hin, mit einer stärkeren- sowie auch räumlich ausgedehnteren Aktivierung posteriorer Anteile und stärkerer Deaktivierung anteriorer Anteile sowie Hinweisen auf eine veränderte Konnektivität anteriorer mit posteriorer Areale. Die stärkere Deaktivierung von medialem präfrontalem Kortex während selbstbezogener Prozesse könnte hinweisend sein auf eine mit der Bearbeitung der Aufgabe verbundenen größeren kognitiven Anforderung und entsprechend stärkerer Aufgaben-bedingter Deaktivierung (*Task-induced deactivation*), wie es auch bei nicht-introspektiven Aufgabenstellungen der Fall sei. Posterior komme es gleichzeitig zu einer Hyperaktivierung mit auch räumlich ausgedehnterer Aktivierung in Areale, die bei

Gesunden zu Bearbeitung selbstreferenzieller Aufgaben nicht herangezogen würden, insbesondere dorsales posteriores Cingulum im medialen Parietallappen. Funktionen dieses Areals, soweit bekannt, seien räumliche Erinnerung, visuospatiale Orientierung, Differenzierung zwischen Erste- und Dritte-Person-Perspektive, sowie episodische und autobiographische Erinnerung. Gemäß Holt et al. sei also denkbar, dass an Schizophrenie erkrankte Patient*innen in größerem Ausmaß darauf angewiesen sein könnten, bei der Verarbeitung selbstreferenzieller Stimuli zusätzlich auf visuospatiale Simulationen und spezifische episodische Gedächtnisinhalte zurückzugreifen im Gegensatz zu gesunden Personen, die einfach auf überlernte, abstrakte Informationen über sich selbst zurückgreifen könnten.¹²¹

4.2.2.3 *Hyperaktivität in anterioren CMS-Anteilen*

Lee und Kolleg*innen zeigten Proband*innen Portrait-Aufnahmen entweder von sich selbst, von einem bekannten Anderen oder einer gänzlich fremden Person in Kombination mit Wortstimuli die entweder eine positive, negative oder neutrale Bedeutung aufwiesen. Es zeigte sich ein signifikanter Aktivitätsunterschied zwischen Patient*innen- und Kontrollgruppe in ACC und Precuneus mit bedingungsunabhängig Hyperaktivität in beiden Arealen in der Patient*innengruppe. Interessanterweise fand sich innerhalb der Patient*innengruppe keinerlei Aktivitätsunterschied innerhalb der ROIs für VMPFC und DMPFC zwischen den verschiedenen Bedingungen und damit auch nicht zwischen Selbst- und Fremdreiflexion. Die Autor*innen vermuten, dass die Aktivitätsunterschiede nicht nur auf eine Verarbeitungsstörung selbstreferentieller Stimuli zurückzuführen sei, sondern vielmehr auf eine generellere Störung exekutiver Funktionen, zum Beispiel des *Monitoring*ⁱ oder die Bildung evaluativer Urteile hindeute, da die Veränderung bedingungsunabhängig auftrat. Weiterhin diskutieren sie aberrante Salienz, was gemäß Autoren auch die bedingungsunabhängige Hyperaktivität erklären könnte, da durch aberrante Salienz die Aufmerksamkeit nicht auf die relevanten Stimuli gelenkt würde.⁸⁷

ⁱ Kognitive Leistungen, die ermöglichen, das eigene Verhalten zu verfolgen, hinsichtlich seiner Effektivität einzuschätzen und unter Umständen zu korrigieren; zählt in den Bereich der Metakognition

4.2.2.4 Zusammenfassung H2

Die vorliegende Studie konnte die Hypothese, dass die Aktivität innerhalb der kortikalen Mittellinienstrukturen während Selbstreflektionsprozessen bei schizophrenen Patient*innen verringert ist nicht bestätigen. Das trendsignifikante Areal im VMPFC mit verminderter Aktivität in der Gruppe der Schizophreniepatient*innen ist mit den konsistenten Hypoaktivierungen ebenda in vergleichbaren Studien gut vereinbar. Das knapp Signifikanzniveau verfehlende Ergebnis lässt sich möglicherweise durch die geringe Stichprobengröße erklären, was als alleinige Erklärung allerdings unwahrscheinlich ist, da andere Studien mit noch geringerer Stichprobengröße und ähnlichem Paradigma konsistent signifikante Effekte zeigen konnten. Weiterhin könnte es sich auf die heterogene Stichprobenszusammensetzung zurückführen lassen, bestehend aus Patient*innen im Alter von 18 bis 60 Jahren, mit unterschiedlicher Anzahl an durchgemachten Krankheitsepisoden, von der erstmaligen Psychose gehend, bis hin zu chronisch produktiven oder sich in der stabilen Phase befindlichen Patient*innen, teilweise medikamentös behandelt, teilweise nicht. Weiterhin war die Psychopathologie unterschiedlich stark ausgeprägt, mit einem Großteil von Patient*innen bei denen Negativsymptomatik dominierte und Positivsymptomatik nicht stark ausgeprägt war. Zudem handelte es sich insgesamt um ein Patient*innenkollektiv mit relativ gutem Funktionsniveau im Alltag, da die Patient*innen zur Teilnahme an der Studie in der Lage sein mussten 4-5 je mehrstündige Termine wahrzunehmen. Wir entschieden uns für eine Analyse mit strukturellen ROIs und damit größeren Arealen, einhergehend mit einer strengeren Korrektur für multiples Testen. Bei der Verwendung funktioneller ROIs wäre es denkbar, dass die Ergebnisse einer Signifikanzkorrektur standgehalten hätten. Auch könnte das gewählte experimentelle Design (Event-related-Design) und seine im Vergleich zum Blockdesign geringere Sensibilität eine Rolle gespielt haben. Bezugnehmend auf Holt et al. wäre es unter Berücksichtigung des geringen Schwierigkeitsgrades der Aufgabenstellung auch möglich, dass es innerhalb der Patient*innengruppe zu keiner, mit anderen Studien und höherem Schwierigkeitsgrad der dort verwendeten Aufgaben vergleichbaren Aufgaben-induzierten Deaktivierung kam. Es ist ebenfalls anzumerken, dass im vorliegenden Paradigma kein *Selbst vs. Fremd*-Kontrast erstellt wurde und in der Metaanalyse von Potvin et al. lediglich in diesen Kontrasten konsistent die signifikante Hypoaktivierung dargestellt werden konnte.

4.2.3 H3: Es besteht ein Zusammenhang zwischen Selbstreflexionsprozessen und Negativsymptomatik.

In der vorliegenden Studie konnte einen positiven korrelativen Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und der BOLD-Aktivität während Selbstreflexionsprozessen aufgezeigt werden. Eine multiple Regressionsanalyse ergab, dass in erster Linie der Symptomkomplex Anhedonie-Asozialität und weiterhin der Symptomkomplex Affektverflachung zu diesem Effekt beitrugen. Das heißt, je ausgeprägter Symptome aus dem Bereich Anhedonie und Affektverflachung im Fremdrating beurteilt wurden, desto stärker war das im fMRT gemessene BOLD-Signal im anterioren Anteil des ventromedialen präfrontalen Kortex. Dieser Effekt blieb auch bei Einfügen der einzelnen Globalwerte zu Anhedonie und Affektverflachung in die multiple Regressionsanalyse signifikant. Interessanterweise zeigt sich somit eine Assoziation von Symptomen beider Dimensionen von Negativsymptomatik, also sowohl der Dimension Apathie als auch reduzierter Ausdruck.

Eine Überschneidung mit dem im Gruppenvergleich annähernd signifikanten Areal im VMPFC lag nicht vor.

Negativsymptomatik bei Schizophrenie wird in Bildgebungsuntersuchungen meist nicht als eine einzelne Domäne untersucht, sondern entweder in die beiden Domänen Apathie und reduzierter Ausdruck getrennt oder es werden die fünf Einzelfaktoren Anhedonie, Avolition, sozialer Rückzug und Affektverflachung, Alogie separat betrachtet.

4.2.3.1 VMPFC

Das in der vorliegenden Studie während der Selbstreflexion aktive und in der Patient*innengruppe mit Anhedonie und Affektverflachung korrelierende Areal kann dem ventralen medialen präfrontalen Kortex zugeordnet werden. Es liegt im anterioren VMPFC, im Brodmann-Areal 10r.

Das Treffen von Entscheidungen, Relevanzzuschreibung, die Entwicklung von Wertvorstellungen, die Verarbeitung eigener Emotionen auf höhere Ebene sind nur einige von multiplen neuro-, sozialkognitiven und selbstreferenziellen Prozessen, die mit dem VMPFC assoziiert werden.

VMPFC und Amygdala weisen enge Verbindungen miteinander auf, die bei der Emotionsverarbeitung eine Rolle spielen. Läsionen des VMPFC sind assoziiert mit verstärkter Aktivität der Amygdala auf aversive Stimuli. Verbindungen von VMPFC zu Thalamus und Hippocampus werden als relevant angesehen, geht es um die Generalisierung von Angst bzw. die Vermeidung derselben. In Studien konnte weiterhin dargelegt werden, dass Placebo-Effekte bzw. die Erwartung einer baldigen Schmerzlinderung zu einer Aktivierung innerhalb des VMPFC führt mit gleichzeitig reduzierter Aktivität in Amygdala, Insula und dACC. Außerdem konnte Aktivität innerhalb des VMPFC gezeigt werden, wenn Proband*innen negative Situationen positiv Neubewerten sollten. Der VMPFC spielt also eine Rolle in der Emotionsregulation, Läsionen oder Funktionsstörungen können zu verstärkten oder überschießenden negativen Emotionen führen. Gleichzeitig zeigten allerdings andere Studien Hinweise auf Affektverflachung und verminderte physische Reaktivität auf negative Stimuli hin bei Vorliegen von VMPFC-Läsionen.¹²⁸ Zieht man allerdings die eingangs erwähnte Interpretation von Affektverflachung als aktiven Rückzug bei sonst überschießenden negativen Emotionen mit in Betracht, müssen diese Befunde nicht zwingend im Widerspruch zueinander stehen.

Neben Assoziationen mit Emotionsverarbeitung spielt der VMPFC auch eine Rolle bei der Entscheidungsfindung. Bei fokalen VMPFC-Läsionen kommt es zu Störungen der Wert-basierten Entscheidungsfindung. Dies konnte unter Anwendung unterschiedlichster Paradigmata gezeigt werden, unter anderem Glücksspiel, instrumentelle Konditionierung und bei simpler binärer Item-Präferenz. Für diese Prozesse besteht eine funktionelle Konnektivität zwischen unter anderem VMPFC, Ventralem Striatum und Amygdala. Es konnte gezeigt werden, dass positive Bewertung, zum Beispiel Belohnung, eher mit anterioren Bereichen innerhalb des VMPFC und negative Bewertung wie Bedrohung, Angst oder Bestrafung besonders mit posterioren VMPFC-Regionen assoziiert sind.¹²⁸ Auch sozialkognitive Prozesse wie Theory of Mind und das Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken sowie Empathie ist mit Aktivität innerhalb des VMPFC assoziiert. Läsionen innerhalb des VMPFC konnten zudem mit abweichendem moralischem Urteil assoziiert werden.¹²⁸

Wie ebenfalls bereits eingangs erwähnt, zählt der VMPFC zu den kortikalen Mittellinienstrukturen, die mit der Verarbeitung selbstreferenzieller Prozesse assoziiert werden. Innerhalb des VMPFC werden Stimuli auf ihren Grad der Selbstrelevanz hin überprüft. So zeigten sich konsistent Aktivierungen innerhalb des VMPFC, sollte beurteilt

werden ob präsentierte Persönlichkeitszüge auf die eigene Person zutreffen, sollte man sich seine eigenen Gefühle in einer hypothetischen Situation vorstellen oder sollte man autobiographische Erinnerungen abrufen.¹²⁸

Roy et al. schlagen den VMPFC als integrativen Hub für emotionale, sensorische, soziale und selbstbezogene Prozesse vor aufgrund seiner nahezu einzigartigen Interkonnektivität. Hier werden Netzwerke zur emotionalen Verarbeitung, Entscheidungsfindung, Gedächtnis, sozialen Kognition und Selbstwahrnehmung miteinander verbunden. Sie postulieren, dass im VMPFC, basierend auf diesen multiplen Inputs, Konzepte entstünden. Hier werde die Bedeutung eines Ereignisses für den Organismus, dessen Wohlbefinden und resultierende Zukunftsaussichten erfasst, woraus dann ein situationsadäquates Verhalten entstehen könne. Zunächst würde aus der präzisen Zusammensetzung der erhaltenen Hinweise eine Repräsentation der Situation erstellt. Anschließend würden vergleichbare Situationen aus dem Gedächtnis abgerufen und dann hieraus mögliche Ergebnisse der aktuellen Situation abgeleitet. So könne dann eine angebrachte physiologische und emotionale Reaktion beziehungsweise eine Anpassung bereits stattfindender Reaktionen getriggert werden.¹²⁹

Das Lächeln eines Freundes könne eine angenehme Empfindung sein, das Lächeln eines Konkurrenten könne Gefahr signalisieren. Funktioniere die Integration innerhalb des VMPFC, sei man in der Lage vergleichbaren, grundlegenden Schwierigkeiten des Alltags erfolgreich zu begegnen.¹²⁹

4.2.3.2 Neuronale Korrelate von Affektverflachung

Affektverflachung wird der Dimension reduzierter Ausdruck zugeordnet. Die dieser Dimension zugrundeliegenden Mechanismen ergeben beim derzeitigen Forschungsstand noch kein einheitliches Bild. Es liegen Hinweise auf Störungen von Prozessen die der Emotions-Expression zugrunde liegen vor, aber ebenfalls Hinweise auf eine gestörte Emotions-Perzeption, zum Beispiel dem Erkennen und Unterscheiden von verschiedenen Emotionen oder nonverbaler Kommunikation. Weiterhin werden neurokognitive Defizite, insbesondere des Arbeitsgedächtnisses in Betracht gezogen sowie die Hypothese der begrenzten kognitiven Ressourcen.³⁰

In Bildgebungsstudien in denen neuronale Korrelate von Affektverflachung bei Schizophreniepatient*innen untersucht wurden, konnten wiederholt Aktivitätsveränderungen innerhalb der KMS, in Regionen des limbischen Systems sowie innerhalb des Spiegelneuronensystem gezeigt werden.

Stegmayer und Kolleg*innen untersuchten die neuronalen Grundlagen der Planung und Ausführung kommunikativer Gesten indem sie sowohl eine gesunde Kontrollgruppe als auch an Schizophrenie erkrankten Patient*innen per geschriebenem Kommando aufforderten, entweder bekannte objektgebundene Gesten wie zum Beispiel das Schneiden mit einer Schere, bekannte nicht objektgebundene Gesten wie Winken oder unbekannte, bedeutungslose Gesten ausführen ließen nach je 3-sekündiger Planungszeit. Bei der Planung unbekannter Gesten fanden sie in der Patient*innengruppe eine verminderte Aktivierung des ventralen und dorsalen Streams des sog. Praxis-Netzwerksⁱ, des motorischen Kortex und des DLPFC, sowie stärkere Aktivierung des IPL, Temporalpols, Amygdala, Hippocampus sowie eines Clusters im DMPFC, an anteriores Cingulum angrenzend. Die Autor*innen konnten außerdem zeigen, dass die Performance, also die korrekte Ausführung der instruierten Gesten bei gesunden Kontrollproband*innen mit der Aktivität im DLPFC zusammenhing und bei Patient*innen mit Aktivität des IPL. Der IPL ist Teil des Spiegelneuronensystems, daher wurden diese abweichenden Aktivierungsmuster als Störung desselben interpretiert, was wiederum zu Defiziten der gestenunterstützten Kommunikation bei Schizophrenie führe. Da der DMPFC auch in Verbindung mit der Einordnung sozial mehrdeutiger Stimuli gebracht wird, vermuteten die Autor*innen, dass die gefundene Hyperaktivität auf den erfolglosen Versuch zurückzuführen sei, eine Bedeutung in bedeutungslose Gesten zu interpretieren. Bezüglich der Hyperaktivität in limbischen Arealen in der Patient*innengruppe, welche zusätzlich noch mit der Ausprägung von Wahnsymptomen korrelierte, stellten die Autor*innen eine Verbindung zu aberranter Salienz her.¹³⁰

Lee und Kolleg*innen konnten mittels einer Mimik-Aufgabe im fMRT bei Schizophreniepatient*innen eine Hypoaktivierung in dorsofrontalen Arealenⁱⁱ und eine Hyperaktivierung in ventrofrontalen Arealenⁱⁱⁱ zeigen. Proband*innen wurden hierfür durch entsprechende Wortstimuli aufgefordert, entweder einen zuvor trainierten glücklichen, traurigen oder bedeutungslosen Gesichtsausdruck zu imitieren. Die signifikanten Gruppenunterschiede fanden sich im Kontrast emotionaler Gesichtsausdruck vs. bedeutungsloser Gesichtsausdruck. Das dorsale exekutive System wird mit der willkürlichen Regulation des affektiven Zustands in Verbindung

ⁱ Großes, linkslateralisiertes fronto-temporo-parietales kortikales Netzwerk, man unterscheidet einen ventralen und dorsalen Stream, die unter anderem für je distinkte Motorikkontroll-Funktionen relevant sind.

ⁱⁱ DLPFC, DMPFC, dorsaler ACC = dorsales exekutives System (*dorsal executive system*)

ⁱⁱⁱ VLPFC, ventraler ACC, ventrales Striatum, Insula (*ventral affective system*)

gebracht, ventrofrontale Areale mit der Identifikation der emotionalen Bedeutung eines Stimulus, der Produktion affektiver Zustände und der automatischen Emotionsregulation. Die Autor*innen konstatierten daher, dass eine Störung der Prozesse innerhalb des dorsofrontalen Systems zu einer Dysregulation der willkürlichen Emotionsregulation mit konsekutiv Affektverflachung führe, was wiederum zu einer kompensatorischen Hyperaktivierung des ventrofrontalen Systems führe. Außerdem wiesen sie eine signifikant negative Korrelation zwischen Affektverflachung und der Aktivität von zum Spiegelneuronensystem gehörigen Arealen wie dem prämotorischen Kortex, motorischen Kortex und inferioren Parietallappen nach.⁶⁸

Stip et al. zeigten im Rahmen einer fMRT-Untersuchung Gruppen von schizophrenen Patient*innen mit und ohne Affektverflachung Ausschnitte trauriger Filmszenen. Patient*innen mit Affektverflachung berichteten über ein geringer ausgeprägtes Empfinden von Traurigkeit. In der Gruppe mit Affektverflachung konnte eine verminderte Aktivität unter anderem des VLPFC objektiviert werden. Der VLPFC wird assoziiert mit der metakognitiven Repräsentation des eigenen emotionalen Zustands und es konnte Aktivität innerhalb des VLPFC während selbst und fremdinduzierten negativen emotionalen Zuständen gezeigt werden. Ausserdem verfügt er über Verbindungen zu sensorischen und limbischen Arealen. Im VLPFC werden also viserosensorische Informationen und Informationen über den eigenen emotionalen Zustand bzw. Veränderungen desselben integriert. Mesencephalon, Cerebellum, Hippocampus und anteriorer Temporallappen wiesen eine Hyperaktivität in der Affektverflachungs-Gruppe auf. Interessanterweise wurden hirnstammvermittelt passive emotionale Coping-Strategien beschrieben (Stille, Hyporeaktivität, Immobilität) mit daraus resultierendem sozialem Rückzug.⁶⁹

4.2.3.3 Neuronale Korrelate von Anhedonie

Anhedonie wird der Apathie-Dimension zugeordnet, als mögliche zugrundeliegende Mechanismen werden motivationale, neurokognitive, sozialkognitive sowie dysfunktionale Schemata angesehen. Dementsprechende Paradigmata werden in Studien die die neuronalen Grundlagen der Apathie-Dimension untersuchen verwendet. Keller et al. untersuchten die neuronalen Grundlagen von Anhedonie in einer gesunden Studienpopulation mittels fMRT. Hierfür wurden den Proband*innen musikalische Stimuli präsentiert. Hierbei zeigte sich erwartungsgemäß Aktivität in mesolimbischen, limbischen und paralimbischen Arealen. Eine signifikant negative Korrelation mit Anhedonie konnte

hierbei im ACC, Insula, VS und PCC sowie OFC und VMPFC gezeigt werden, Befunde die denen bei Patient*innen mit Schizophrenie und Anhedonie gleichen.¹³¹

Germine et al. untersuchten neuronale Korrelate der Anhedonie mithilfe eines sozialkognitiven-Paradigmas. Gesunden Proband*innen, eingeteilt in Gruppen mit und ohne soziale Anhedonie, wurden verschiedene emotionale Gesichtsausdrücke präsentiert. Einerseits sollten Emotionen, andererseits Identitäten differenziert werden. Sie konnten zeigen, dass diejenigen Proband*innen mit ausgeprägter sozialer Anhedonie eine geringere Aktivierung u.a. des anterioren rostralen medialen präfrontalen Kortex aufwiesen im Kontrast Emotion vs. Identität.¹³²

Dowd et al. führten eine fMRT-Studie mit Pawlow'schem Belohnungs-Paradigma durch, wobei unterschiedliche Stimuli präsentiert wurden, die entweder eine monetäre Belohnung ankündigten oder nicht. Eine aktive Handlung der Proband*innen war dabei nicht von Nöten. Signifikante Gruppen-Aktivitätsunterschiede fanden sich weder während der Belohnungs-Antizipation noch bei Belohnungs-Erhalt. Im Belohnungs- vs. Nicht-Belohnungs-Kontrast zeigten die zu erwartenden Areale Striatum, Mesencephalon und frontaler Kortex in beiden Gruppen erhöhte Aktivität. Während der Belohnungsantizipation fand sich in beiden Gruppen zudem eine negative Korrelation von Aktivität im VMPFC und Anhedonie. Eine negative Korrelation mit Aktivität im ventralen Striatum fand sich hingegen nur in der Gruppe der Schizophreniepatient*innen. Ausserdem zeigte sich in den jeweiligen Gruppen ein unterschiedliches Aktivierungsmuster der anterioren Insula. Während in der Gruppe der gesunden Proband*innen im Kontrast Nicht-Belohnung- vs. Belohnungs-Stimulus die anteriore Insula stärkere Aktivierung aufwies, wurde in der Gruppe der Patient*innen eine stärkere Aktivierung im Belohnungs- vs. Nicht-Belohnungs-Stimulus Kontrast ebenda gezeigt. Da die Insula eine Rolle spielt bei der Bedeutungszusprechung von Ereignissen, interpretierten die Autor*innen dieses abweichende Bedeutungsmuster im Rahmen der Aberrante-Salienz-Hypothese.⁹⁹ Choi et al. untersuchten ebenfalls die neuronalen Grundlagen antizipatorischer Anhedonie indem sie Proband*innen unterhaltsame Filmausschnitte zeigten, welche zunächst lediglich beschrieben wurden, begleitet von kurzen, verschwommenen Sequenzen des entsprechenden Filmausschnitts. Sie konnten Hypoaktivierungen im rostralen ACC und frontopolaren Kortex während der Belohnungs-Antizipation bei Schizophrenie-Patient*innen zeigen.¹³³

In der bereits an anderer Stelle (siehe Abschnitt 4.2.2.3) zitierten und detaillierter beschriebenen Studie von Lee et al. wurden in einem fMRT-Paradigma

selbstreferenzielle Prozesse untersucht und außerdem die Ausprägung von Anhedonie via Selbstrating mittels Social-Anhedonia-Scale erhoben. Sie fanden eine positive Korrelation von Anhedonie mit der BOLD-Aktivität im anterioren Cingulum während der *Selbst-neutrales-Wort*-Bedingung in der Patient*innengruppe. Das anteriore Cingulum gilt als Teil des Saliens-Netzwerks. Die von Lee et al. gezeigte Hyperaktivität könne also auf eine gestörte Zuweisung von Saliens gegenüber wahrgenommenen Stimuli hinweisen. Eine derart gestörte Saliens könne zu verminderter Aufmerksamkeit gegenüber aufgabenrelevanten Stimuli führen. Dies könne im Zusammenhang stehen mit einer gestörten Entwicklung und Integration von Zielen und Plänen, was dann wiederum zur Ausbildung von Negativsymptomatik, insbesondere Anhedonie führen könne. Interessanterweise zeigte sich die positive Korrelation von Anhedonie und ACC-Aktivität nur in der *Selbst-neutrales-Wort*-Bedingung. Auch dieser Befund könne als verstärkte Zuweisung von Bedeutung gegenüber neutralen Stimuli, also aberrante Saliens gedeutet werden. Von hier aus ließe sich ein Bogen spannen zur von Phänomenologen beschriebenen Hyperreflexivität, dem verstärkten Bewusstsein von Aspekten der eigenen Erfahrung, die normalerweise implizit bleiben. Hieraus könne sich eine veränderte oder gestörte Selbstpräsenz (*self-presence*) entwickeln. Da diese unweigerlich verbunden sei mit der subjektiven Erfahrung von Freude, liege die Vermutung nah, dass eine gestörte Selbstpräsenz mit Anhedonie einhergehe.⁸⁷

Strukturelle Konnektivitätsanalysen (DTI) konnten einen Zusammenhang zwischen Anhedonie bei schizophrenen Patient*innen und FA (Fractional Anisotropy)-Werten von linkem Cingulum und Fasciculus longitudinalis superior II und damit der veränderten Konnektivität zwischen zum DMN gehörigen Arealen wie medialem präfrontalem Kortex und posteriorem Cingulum feststellen sowie innerhalb des *Central-Executive-Network*ⁱ (CEN). Unter der Annahme, dass höhere FA-Werte auf eine stärkere Konnektivität hinweisen und das DMN in Selbstreferenzielle Prozesse involviert ist, könne eine verstärkte Konnektivität innerhalb des DMN mit Hyperreflexivität assoziiert werden. Der Fasciculus longitudinalis superior II verbindet inferioren Parietallappen und DLPFC, beides Strukturen innerhalb des CEN. Das CEN spielt eine relevante Rolle bezüglich Informationsverarbeitung im Arbeitsgedächtnis sowie beim Treffen von Entscheidungen im Kontext zielgerichteten Verhaltens. Entsprechend wären auch Veränderungen der

ⁱ Auch frontoparietales Netzwerk genannt, umfasst in erster Linie DLPFC und inferioren Parietallappen

Konnektivität innerhalb des CEN und die bei Negativsymptomatik inklusive Anhedonie bekannten Störungen des Arbeitsgedächtnisses und des zielgerichteten Verhaltens gut vereinbar. Die höheren FA-Werte bei Anhedonie erklären sich die Autoren im Rahmen eines gestörten *Pruning*-Prozesses bei Schizophrenie mit konsekutiv ineffizienten bzw. redundanten neuronalen Netzwerken.¹³⁴

4.2.3.4 *Dysfunktionale Schemata*

Der MPC und OFC spielen eine Rolle bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli. So fanden Northoff und Kollegen eine starke Aktivierung in medialen Anteilen des OFC bei der Verarbeitung negativer emotionaler Stimuli und etwas schwächere laterale Aktivierungen bei der Verarbeitung positiver emotionaler Stimuli.¹³⁵ Der VMPFC spielt durch seine enge Verbindung zu Amygdala eine Rolle bei der Emotionsregulation (s. auch Abschnitt 4.2.3.6).

Die gezeigte positive Korrelation zwischen Aktivierung im medialen präfrontalen Kortex und Negativsymptomatik ließe sich demnach auch darüber erklären, dass die im vorliegenden Paradigma verwendeten selbst-evaluativen-Stimuli möglicherweise negative emotionale Reaktionen triggern. Bei Fragen wie „Ich male gerne“, „Italien gefällt mir“, „Auf dem Instrument zu üben ist spannend“, „Mir fällt das Lernen nicht schwer“, „Tee trinken genieße ich sehr“, „Ich studiere fleißig“ wäre es denkbar, dass gleichzeitig dysfunktionale, negative Selbstschemata aktiviert werden.

4.2.3.5 *Rumination*

Bei an Depression erkrankten Patient*innen konnte wiederholt eine Hyperaktivität anteriorer Anteile der Mittellinienstrukturen im Zusammenhang mit Rumination bzw. Grübeln gezeigt werden. Rumination kann als eine Form der Selbstreflektion betrachtet werden, man versteht darunter das Kreisen von Gedanken um bestimmte Probleme, ohne dabei zu einer Lösung zu gelangen. Es ist häufig begleitet von negativen Emotionen, wobei Rumination und negativer Affekt sich wechselseitig verstärken können. Häufig beinhaltet es Hoffnungslosigkeit, Selbstvorwürfe und Minderwertigkeitsgefühle. Insbesondere Anteile des medialen präfrontalen Kortex, VMPFC sowie des anterioren Cingulums zeigten bei Patient*innen mit Depressionen während Selbst-Reflexions-Paradigmata eine gesteigerte Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe.¹³⁶

Wie in den durchgeführten Korrelationsanalysen gezeigt, besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen SANS und BDI in der vorliegenden Stichprobe. Es ist demnach nicht auszuschließen, dass der gefundene Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und Aktivität in anterioren Anteilen kortikaler Mittellinienstrukturen auf Rumination im Rahmen einer komorbiden depressiven Symptomatik zurückgeführt werden kann.

4.2.3.6 Hyperreflexivität

Hyperreflexivität wird in der phänomenologischen Literatur wie eingangs bereits erwähnt als Aspekt einer Störung des Selbst betrachtet oder gemäß Wolfgang Blankenburg als Kompensationsversuch eines zugrundeliegenden Verlusts der „natürlichen Selbstverständlichkeit“. Weiter betont Blankenburg, dass sich dieses ständige Denkenmüssen nach außen hin als Negativsymptomatik präsentieren könne.⁸³ Daher kann die in der vorliegenden Studie gezeigte positive Korrelation zwischen Negativsymptomatik und BOLD-Aktivität im VMPFC auch als Hinweise auf Hyperreflexivität gedeutet werden.

4.2.3.7 Erklärungsansätze heterogener fMRT-Befunde bei Schizophrenie

Manoach et al. stellten 2003 ein Modell vor zur Erklärung abweichender Befunde präfrontaler Aktivität bei schizophrenen Patient*innen im Rahmen kognitiver Aufgabenstellungen. Sie vermutet eine aufgabenabhängige Performance und Aktivitäts-Veränderung bei zugrundeliegend niedrigerer Kapazität des Arbeitsgedächtnisses bei Patient*innen. Sie gehen von einem glockenförmigen Kurvenverlauf aus mit steigender frontaler Aktivität bei steigendem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe. Sei die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses ausgelastet, falle die Aktivität mit weiter steigendem Schwierigkeitsgrad wieder ab. Bei insgesamt niedrigerer Kapazität in der Gruppe der Patient*innen sei diese Glockenkurve nach links verschoben, was dazu führen würde, dass bei leichten Tasks in der Patient*innengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe Hyperaktivitäten und bei schweren Tasks Hypoaktivitäten gefunden würden.¹³⁷

4.2.3.8 Dyskonnektivitätshypothese

Die Dyskonnektivitäts-Hypothese besagt, dass Symptome der Schizophrenie durch ein dysfunktionales Zusammenspiel verschiedener Hirnareale und damit gestörte

funktionelle Integration verschiedener Prozesse. Als zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismus vermuten Stephan et al. eine Störung der NMDA-Rezeptor-vermittelten synaptischen Plastizität. In diesem Kontext könne Negativsymptomatik, insbesondere diejenigen Symptome, die in die Dimension Apathie fallen, als aus dysfunktionalen emotionalen und sozialen Lernprozessen resultierend interpretiert werden. Die soziale Interaktion verlief aufgrund dieser gestörten Lernprozesse frustrierend, was konsekutiv zu sozialem Rückzug und Apathie führe.⁷⁴

Miteinander in Verbindung stehende Hirnregionen bilden ein komplexes Netzwerk mit zentralen und peripheren Knotenpunkten und es wird vermutet, dass bei Schizophrenie eine Veränderung in diesem Netzwerk vorliege. Die meisten, in bisherigen funktionellen Bildgebungsstudien gezeigten Aktivierungsabweichungen liegen in der Nähe der sogenannten *rich-club*-Hubs, also zentrale Knotenpunkte mit vielen ein- und ausgehenden Verbindungen. Studien die sowohl Hyper- als auch Hypoaktivierungen berichtet haben, sahen Hypoaktivierungen häufig an periphereren Knotenpunkten, die in enger Verbindung mit zentraleren, funktional weniger spezialisierten Knotenpunkten stehen, die wiederum eine möglicherweise kompensatorischer Überaktivierung zeigten.¹³⁸

In einem 2016 erschienenen Review betrachteten die Autor*innen die gestörte Kommunikation zwischen neuronalen Netzwerken als neuronale Basis eines gestörten Selbst mit gestörter Kommunikation von Netzwerken die dem sogenannten intrinsischen und extrinsischen Selbst zugrunde lägen. Die Autor*innen vermuteten, dass die unterbrochene Verbindung in erster Linie durch eine gestörte Integrität der Key-Hubs zustande komme. Einige Hirnregionen, die mit dem DMN und selbstreferenziellen Prozessen assoziiert sind, wie der PCC, Precuneus, ACC, und medialer präfrontaler Kortex wurden als Central-hubs diskutiert. So trügen die afferenten und efferenten Verbindungen zwischen kognitiven, affektiven, somatosensorischen, motorischen und viszeralen Systemen einerseits (extrinsisch) und den mit selbstreferenziellen Prozessen (intrinsisch) assoziierten Regionen andererseits, möglicherweise zur Integration externer und interner Informationen bei und ermöglichten damit die Einheit von extrinsischem und intrinsischem Selbst. Es wurde gezeigt, dass eine Reduktion dieser ein- und ausgehenden Verbindungen über die Zeit mit einer Steigerung psychotischer Symptome assoziiert sei. Entsprechend wurden inadäquate Aktivierungen oder Deaktivierungen in DMN-Arealen und SMN-Arealen bei schizophrenen Patient*innen beobachtet und mit dem Auftreten von Halluzinationen, Wahn und Gedankeneingebung

in Verbindung gebracht. Die Autor*innen vermuteten ebenfalls, dass eine Dyskonnektivität des extrinsischen und intrinsischen Selbst sowohl zu Hypoaktivität als auch zu Hyperaktivität führen könne.¹³⁹

4.2.3.9 Zusammenfassung H3

Affektverflachung und Anhedonie korrelieren in der vorliegenden Studie mit Aktivierung innerhalb des VMPFC während der Bildung selbstevaluativer Urteile. Als mögliche, den Negativsymptomen zugrundeliegende Mechanismen werden unter anderem neurokognitive Defizite, Defizite der Sozialkognition, der Motivation, Störungen des Selbst sowie dysfunktionale Schemata angenommen. Die gezeigte Korrelation ließe sich daher als Aktivierung dysfunktionaler Schemata, angestoßen durch die Bildung selbstevaluativer Urteile oder wie bei Depression beobachteter Rumination erklären. Zu erwähnen ist in diesem Kontext die gezeigte Korrelation zwischen Anhedonie (SANS) und depressiver Symptomatik (BDI). Eine im Vergleich zur Kontrollgruppe begrenzte neurokognitive Kapazität und der von Manoach et al.¹³⁷ vorgeschlagene Glockenkurven-Verlauf neuronaler Aktivität mit zunächst beobachtbarer Aktivitätszunahme bei steigendem kognitivem Anspruchsniveau der zu bearbeitenden Aufgabe und sinkender Aktivität nach Erreichen der Leistungsgrenze sowie Linksverschiebung des Kurvenverlaufs bei reduzierter Kapazität bieten eine weitere Interpretationsmöglichkeit. Passend hierzu fand sich eine Korrelation neurokognitiver Defizite (BACS) und der Ausprägung von Affektverflachung.

Die im vorliegenden Paradigma präsentierten Stimuli zur Bildung selbstbezogener evaluativer Urteile lassen sich zu einem großen Teil nur in einen sozialen Kontext eingebettet beurteilen. So kann beispielsweise die Aussage „Ich mag Silvester“ kaum ohne Bezugnahme auf die mit Silvester verbundene Feier reflektiert werden. Sozialkognitive Prozesse sind für das erfolgreiche in Kontakt treten mit der Außenwelt essenziell und das Selbst sollte, wie eingangs erläutert, auch immer als ein Selbst in der Umwelt und ein Selbst mit anderen betrachtet werden. Ebenso wurde die enge Verknüpfung von Negativsymptomen sowohl zu Störungen des Selbst als auch zu Sozialkognition dargelegt. Daher könnte auch die in der vorliegenden Studie gezeigte Korrelation von Anhedonie und Affektverflachung mit neuronalen Korrelaten der Selbstreflexion als plausibel betrachtet werden. Aktivität innerhalb des VMPFC konnte sowohl im Zusammenhang mit sozialkognitiven Prozessen, insbesondere in Bezug auf soziales Verhalten gezeigt werden, in Bezug auf soziale und nicht soziale Motivation als

auch während selbstreflektiven Prozessen. In der Hypothese des VMPFC als integrativen Hub für emotionale, sensorische, soziale und selbstbezogene Prozesse könnte sich daher die phänomenologische Sicht des Selbst als Selbst mit Anderen und Selbst in der Umwelt widerspiegeln sowie Blankenburgs geschilderter „Verlust der natürlichen Selbstverständlichkeit“⁸³ bei Patient*innen mit Negativsymptomatik.

4.3 Limitationen

Auch wenn die Anzahl der Studienteilnehmenden gleich oder sogar grösser war als diejenige vergleichbarer Studien, handelte es sich nach wie vor um eine relativ geringe Studiengröße, insbesondere da Hypothese 3 nur innerhalb der Patient*innenpopulation geprüft wurde. Hinzu kommt, dass es sich um ein heterogenes Patient*innenkollektiv handelte mit großer Varianz bezüglich Alter, Bildungsjahre und Erkrankungsdauer. Ein gewisser Selektions-Bias ist zudem nicht ausgeschlossen, da diejenigen Patient*innen, die in die Studie eingeschlossen werden konnten, in der Lage sein mussten an 4-5 je mehrstündigen Studienterminen teilzunehmen und daher ein ausreichend gutes allgemeines Funktionsniveau vorliegen musste. Des Weiteren lässt sich ein Einfluss der psychopharmakologischen Behandlung der Patient*innen auf die gezeigten Ergebnisse nicht ausschließen. Diese erhielten neben typischen und atypischen Neuroleptika zum Teil auch Antidepressiva und Antiepileptika. Auch für einen möglichen Einfluss auf Symptomatik und Neurokognition von Nikotinkonsum¹⁴⁰ wurde nicht korrigiert.

Angaben zu Negativsymptomatik wurden lediglich im Fremdrating beurteilt und eine Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Negativsymptomatik war anhand der gewählten Fragebögen nicht möglich.

Eine spezifische Prüfung der Sozialkognition erfolgte in der vorliegenden Arbeit nicht, daher können sich die hierzu angestellten Überlegungen nur auf bereits existierende Studien beziehen und nicht direkt überprüft werden.

Zuletzt sollte auch bedacht werden, dass durch das gewählte Paradigma zwar selbstreflexive Prozesse untersucht wurden, die Stimuli aber in unterschiedlichem Masse auch emotionale und sozialkognitive Prozesse ausgelöst haben können.

4.4 Conclusio und Ausblick

4.4.1 Conclusio

In der vorliegenden Arbeit wurden drei Hypothesen untersucht: H1) Kortikale Mittellinienstrukturen zeigen eine relative Aktivierung während Selbstreflexionsprozessen. H2) Bei an Schizophrenie erkrankten Patient*innen weisen die kortikalen Mittellinienstrukturen während Selbstreflexionsprozessen eine geringere Aktivierung als in einer gesunden Kontrollgruppe auf. H3) Es besteht ein Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und Selbstreflexionsprozessen.

Hypothese 1 konnte bestätigt und somit vorbestehende Ergebnisse repliziert werden. Es zeigten sich während der Verarbeitung selbstbezogener Reize insbesondere Aktivierungen in medialem präfrontalem Kortex, Cingulum und Precuneus.

Hypothese 2 konnte nicht bestätigt werden. Ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen gesunder Kontrollgruppe und Patient*innengruppe ließ sich nicht objektivieren.

Hypothese 3 konnte partiell bestätigt werden. Negativsymptomatik wies eine Korrelation mit Aktivität innerhalb des VMPFC im selbst vs. Semantik-Kontrast. Allerdings lag eine positive Korrelation vor, mit Anhedonie und Affektverflachung als Haupteinflussfaktoren.

Als Erklärungsansätze wurden kompensatorische Hyperaktivierung im Rahmen der Dyskonnektivitätshypothese, aufgabenabhängige Performance mit Linksverschiebung gemäß Manoach et al., eine vermehrte Aktivierung durch Verarbeitung negativer emotionaler Stimuli bei aufgabenbedingter Triggerung negativer Selbstschemata sowie Rumination bei möglicher Depression als Komorbidität. Eine phänomenologische Sichtweise hinzuziehend, könnte die gezeigte vermehrte Aktivität bei verstärkter Negativsymptomatik auch als neuronales Korrelat von Hyperreflexivität interpretiert werden.

Veränderungen des Selbsterlebens spielen eine zentrale Rolle bei Schizophrenien und die vielfältigen Symptome dieser Erkrankung können als Manifestation dieses veränderten Selbsterlebens betrachtet werden. Hyperreflexivität und verminderte Selbstaffektion werden von Sass und Parnas als komplementäre Komponenten dieser Störung des Selbst betrachtet. Aus dem Verlust der vitalen Selbstaffektion und aus Hyperreflexivität entstehender Alienation kehre sich die Aufmerksamkeit zunehmend auf innere statt auf äußere Prozesse.

Das Selbst kann gemäß Herning et al. nicht als isolierte Einheit betrachtet werden, sondern sei auch immer ein Selbst mit anderen und ein Selbst in der Umwelt. Bei Störungen des Selbst spielten somit immer auch Aspekte des veränderten In-der-Welt-Seins und der Intersubjektivität eine Rolle. Es komme zum „Verlust der natürlichen Selbstverständlichkeit“ in der Welt. Außenwelt und andere könnten gar als Bedrohung wahrgenommen werden.

Aus der Beobachter*innenperspektive wird dieser – möglicherweise sogar aktive – Rückzug nach Innen als Negativsymptomatik bemerkbar. Die soziale Natur negativer Symptome ergibt sich logisch aus dem Zusammenhang von Selbst, anderen und Umwelt. Die zitierten Befunde zu Zusammenhängen sozialkognitiver Defizite und Negativsymptomatik lassen sich somit ebenfalls in die Hypothese eines veränderten Selbsterlebens bei Schizophrenie integrieren.

Die gezeigte Korrelation mit Aktivität innerhalb des VMPFC, dessen Rolle bei der Verarbeitung selbstbezogener und auch sozialkognitiver Stimuli erörtert und dessen mögliche Funktion als integrativer Hub für emotionale, sensorische, soziale und selbstbezogene Prozesse diskutiert wurde, ist damit ebenfalls plausibel. Der VMPFC und dessen Interkonnektivität könnte somit eine entscheidende Rolle spielen für das Erfolgreiche Zusammenspiel von Selbst, anderen und Umwelt.

Durch Integration phänomenologischer, psychopathologischer und neurowissenschaftlicher Ansätze konnte somit durch die vorliegende Arbeit ein Beitrag geleistet werden zum bisher wenig untersuchten Zusammenhang von Störungen des Selbstbewusstseins und deren Zusammenhang mit Negativsymptomatik bei Schizophrenie. Somit wird ein - im Vergleich zur Annahme von der Symptomatik lediglich zugrundeliegenden kognitiven Defiziten - komplexeres Verständnis von Negativsymptomatik möglich.

4.4.2 Ausblick

Zur Entwicklung eines besseren Verständnisses des Zusammenhangs zwischen Negativsymptomatik und Störungen des Selbst werden aufgrund der bisher geringen Datenlage weitere Studien nötig sein. Um die aktuelle Konzeption von Negativsymptomatik besser widerspiegeln zu können und einen stärkeren Fokus auf die innere Erfahrung (internal experience) der Patient*innen zu legen könnten statt der

Verwendung des SANS zur Erfassung von negativen Symptomen modernere Skalen wie der CAINS, BNSS oder SDS verwendet werden. Im SDS wird zudem versucht primäre von sekundärer Negativsymptomatik zu unterscheiden.¹⁴¹

Störungen des Selbst können zudem mittels EASE erfasst werden. Im Rahmen dieses semistrukturierten Interviews kann auch die Ausprägung von Hyperreflexivität beurteilt werden.¹⁴²

Zur Objektivierung einer Störung des Sozialverhaltens empfiehlt sich im Weiteren die Verwendung spezifischer Fragebögen, beispielsweise der *Personal and social performance Scale (PSP)*.¹⁴³

Zusammenhänge zwischen Selbststörung, Sozialverhalten und negativen Symptomen mit Versuch der Unterscheidung in primäre und sekundäre Negativsymptomatik könnten hiermit weiterführend untersucht werden.

In einem weiteren Schritt könnten die so gemessenen Symptomausprägungen mit funktioneller Hirnaktivität und -Konnektivität - in Anknüpfung an die oben genannte Dyskonnektivitätshypothese - verknüpft werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Saks, E. R. *The center cannot hold : my journey through madness*.
2. Parnas, J. & Henriksen, M. G. Disordered self in the schizophrenia spectrum: a clinical and research perspective. *Harv Rev Psychiatry* **22**, 251–265 (2014).
3. Northoff, G. & Bermpohl, F. Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci* **8**, 102–107 (2004).
4. Tandon, R., Keshavan, M. S. & Nasrallah, H. A. Schizophrenia, ‘just the facts’ what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* **102**, 1–18 (2008).
5. Tandon, R., Nasrallah, H. A. & Keshavan, M. S. Schizophrenia, ‘just the facts’ 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* **110**, 1–23 (2009).
6. McGrath, J., Saha, S., Chant, D. & Welham, J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* **30**, 67–76 (2008).
7. Graubner, B. & Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. *ICD-10-GM 2007: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2007*. (Dt. Ärzte-Verl.).
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. (American Psychiatric Publ., 2013).
9. Zielasek, J. & Gaebel, W. [Schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **86**, 178–183 (2018).
10. Kraepelin, E. *Psychiatrie: ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. (Abel, 1893).
11. Bleuler, E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. *Handbuch der Psychiatrie : Spezieller Teil* (Deuticke, 1911).
12. Schneider, K. *Klinische Psychopathologie*. (Thieme, 1950).
13. Liddle, P., Carpenter, W. T. & Crow, T. Syndromes of schizophrenia. Classic literature. *Br J Psychiatry* **165**, 721–727 (1994).
14. Andreasen, N. C. & Olsen, S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* **39**, 789–794 (1982).
15. Berger, M. & Agyemang, A. *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie*. (Elsevier, 2015).
16. Liddle, P. F. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* **151**, 145–151 (1987).
17. Peralta, V., Cuesta, M. J. & de Leon, J. An empirical analysis of latent structures underlying schizophrenic symptoms: a four-syndrome model. *Biol Psychiatry* **36**, 726–736 (1994).
18. Klaus, F., Kaiser, S. & Kirschner, M. [Negative Symptoms in Schizophrenia - an Overview]. *Ther Umsch* **75**, 51–56 (2018).
19. Strauss, G. P., Sandt, A. R., Catalano, L. T. & Allen, D. N. Negative symptoms and depression predict lower psychological well-being in individuals with schizophrenia. *Compr Psychiatry* **53**, 1137–1144 (2012).
20. Köhler, T. Affektverflachung. *Dorsch – Lexikon der Psychologie* (2017).
21. Marder, S. R. & Galderisi, S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry* **16**, 14–24 (2017).
22. Rado, S. *Psychoanalysis of behaviour. 2, 1956-1961 / by Sandor Rado*. (New York, NY u.a. : Grune and Stratton, 1962).
23. Meehl, P. E. Hedonic capacity: some conjectures. *Bull Menn. Clin* **39**, 295–307 (1975).
24. Gard, D. E., Kring, A. M., Gard, M. G., Horan, W. P. & Green, M. F. Anhedonia in

- schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res* **93**, 253–260 (2007).
25. Strauss, G. P., Waltz, J. A. & Gold, J. M. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull* **40 Suppl 2**, S107-16 (2014).
 26. Kwapil, T. R. Social anhedonia as a predictor of the development of schizophrenia-spectrum disorders. *J. Abnorm. Psychol.* (1998) doi:10.1037/0021-843X.107.4.558.
 27. Brown, L. H., Silvia, P. J., Myin-Germeys, I. & Kwapil, T. R. When the Need to Belong Goes Wrong. *Psychol. Sci.* (2007) doi:10.1111/j.1467-9280.2007.01978.x.
 28. Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie. *Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde.* (Hogrefe, 2007).
 29. Peper, M. Apathie. *Dorsch – Lexikon der Psychologie* (2017).
 30. Begue, I., Kaiser, S. & Kirschner, M. Pathophysiology of negative symptom dimensions of schizophrenia - Current developments and implications for treatment. *Neurosci Biobehav Rev* **116**, 74–88 (2020).
 31. Carpenter Jr., W. T., Heinrichs, D. W. & Wagman, A. M. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* **145**, 578–583 (1988).
 32. Horan, W. P. & Blanchard, J. J. Emotional responses to psychosocial stress in schizophrenia: the role of individual differences in affective traits and coping. *Schizophr Res* **60**, 271–283 (2003).
 33. Kirschner, M., Aleman, A. & Kaiser, S. Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res* (2016) doi:10.1016/j.schres.2016.05.003.
 34. Mucci, A., Merlotti, E., Uçok, A., Aleman, A. & Galderisi, S. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr Res* **186**, 19–28 (2017).
 35. Hartmann-Riemer, M. N., Hager, O. M., Kirschner, M., Bischof, M., Kluge, A., Seifritz, E. & Kaiser, S. The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia. *Schizophr Res* **169**, 427–432 (2015).
 36. Berenbaum, H., Kerns, J. G., Vernon, L. L. & Gomez, J. J. Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: I. Verbal communication disturbances. *Psychiatry Res* **159**, 147–156 (2008).
 37. Cohen, A. S., Morrison, S. C., Brown, L. A. & Minor, K. S. Towards a cognitive resource limitations model of diminished expression in schizotypy. *J Abnorm Psychol* **121**, 109–118 (2012).
 38. Faerden, A., Vaskinn, A., Finset, A., Agartz, I., Ann Barrett, E., Friis, S., Simonsen, C., Andreassen, O. A. & Melle, I. Apathy is associated with executive functioning in first episode psychosis. *BMC Psychiatry* (2009) doi:10.1186/1471-244X-9-1.
 39. Hartmann, M. N., Kluge, A., Kalis, A., Mojzisch, A., Tobler, P. N. & Kaiser, S. Apathy in schizophrenia as a deficit in the generation of options for action. *J. Abnorm. Psychol.* (2015) doi:10.1037/abn0000048.
 40. Arioli, M., Crespi, C. & Canessa, N. Social Cognition through the Lens of Cognitive and Clinical Neuroscience. *BioMed Research International* (2018) doi:10.1155/2018/4283427.
 41. Gage, N. M. & Baars, B. J. Fundamentals of cognitive neuroscience : a beginner's guide. 1 online resource (566 pages) (2018).
 42. Frith, U. & Frith, C. D. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc L. B Biol Sci* **358**, 459–473 (2003).
 43. Baron Cohen, S. Mindblindness: Essay on Autism and the Theory of Mind, Learning. in

- Development and Conceptual Change*, MIT Press. (1995).
44. Sugranyes, G., Kyriakopoulos, M., Corrigall, R., Taylor, E. & Frangou, S. Autism spectrum disorders and schizophrenia: Meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PLoS ONE* (2011) doi:10.1371/journal.pone.0025322.
 45. Green, M. F., Horan, W. P. & Lee, J. Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* (2015) doi:10.1038/nrn4005.
 46. Fan, Y., Duncan, N. W., de Greck, M. & Northoff, G. Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* vol. 35 903–911 (2011).
 47. Ventura, J., Wood, R. C. & Helleman, G. S. Symptom domains and neurocognitive functioning can help differentiate social cognitive processes in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr. Bull.* (2013) doi:10.1093/schbul/sbr067.
 48. Andrzejewska, M., Wojciak, P., Domowicz, K. & Rybakowski, J. Emotion recognition and theory of mind in chronic schizophrenia: association with negative symptoms. *Arch. Psychiatry Psychother.* **19**, 7–12 (2017).
 49. Ventura, J., Wood, R. C., Jimenez, A. M. & Helleman, G. S. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: Meta-analytic findings. *Schizophr. Res.* **151**, 78–84 (2013).
 50. Penn, D. L., Sanna, L. J. & Roberts, D. L. Social cognition in schizophrenia: An overview. *Schizophrenia Bulletin* vol. 34 408–411 (2008).
 51. Pelletier-Baldelli, A. & Holt, D. J. Are Negative Symptoms Merely the ‘real World’ Consequences of Deficits in Social Cognition? *Schizophr. Bull.* **46**, 236–241 (2020).
 52. Green, M. F. From Social Cognition to Negative Symptoms in Schizophrenia: How Do We Get There from Here? *Schizophr. Bull.* **46**, 225–226 (2020).
 53. Bock, T. & Heinz, A. *Psychosen: Ringen um Selbstverständlichkeit*. *Anthropologische Psychiatrie* (2016).
 54. Kring, A. M., Kerr, S. L., Smith, D. A. & Neale, J. M. Flat affect in schizophrenia does not reflect diminished subjective experience of emotion. *J Abnorm Psychol* **102**, 507–517 (1993).
 55. Corin, E. & Lauzon, G. Positive withdrawal and the quest for meaning: the reconstruction of experience among schizophrenics. *Psychiatry* **55**, 266–78; discussion 279–81 (1992).
 56. Maia, T. V & Frank, M. J. An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* **81**, 52–66 (2017).
 57. Hasan, A., Malchow, B., Falkai, P. & Schmitt, A. [The glutamate hypothesis of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **82**, 447–456 (2014).
 58. Davidson, L. L. & Heinrichs, R. W. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* **122**, 69–87 (2003).
 59. Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M. & Lieberman, J. A. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* **188**, 510–518 (2006).
 60. Galderisi, S., Merlotti, E. & Mucci, A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **265**, 543–558 (2015).
 61. Ohtani, T., Levitt, J. J., Nestor, P. G., Kawashima, T., Asami, T., Shenton, M. E., Niznikiewicz, M. & McCarley, R. W. Prefrontal cortex volume deficit in schizophrenia: a new look using 3T MRI with manual parcellation. *Schizophr Res* **152**, 184–190 (2014).
 62. Radua, J., Schmidt, A., Borgwardt, S., Heinz, A., Schlagenhauf, F., McGuire, P. & Fusar-Poli, P. Ventral Striatal Activation During Reward Processing in Psychosis: A

- Neurofunctional Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry* **72**, 1243–1251 (2015).
63. Goghari, V. M., Sponheim, S. R. & MacDonald 3rd, A. W. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev* **34**, 468–486 (2010).
 64. Mucci, A., Dima, D., Soricelli, A., Volpe, U., Bucci, P., Frangou, S., Prinster, A., Salvatore, M., Galderisi, S. & Maj, M. Is avolition in schizophrenia associated with a deficit of dorsal caudate activity? A functional magnetic resonance imaging study during reward anticipation and feedback. *Psychol Med* **45**, 1765–1778 (2015).
 65. O’Doherty, J. P. Multiple Systems for the Motivational Control of Behavior and Associated Neural Substrates in Humans. *Curr Top Behav Neurosci* **27**, 291–312 (2016).
 66. Menon, V., Anagnoson, R. T., Mathalon, D. H., Glover, G. H. & Pfefferbaum, A. Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: Relation to positive and negative symptoms. *Neuroimage* (2001) doi:10.1006/nimg.2000.0699.
 67. Stip, E., Fahim, C., Liddle, P., Mancini-Marie, A., Mensour, B., Bentaleb, L. A. & Beaugregard, M. Neural correlates of sad feelings in schizophrenia with and without blunted affect. *Can J Psychiatry* **50**, 909–917 (2005).
 68. Lee, J. S., Chun, J. W., Yoon, S. Y., Park, H. J. & Kim, J. J. Involvement of the mirror neuron system in blunted affect in schizophrenia. *Schizophr Res* **152**, 268–274 (2014).
 69. Stip, E., Fahim, C., Liddle, P., Mancini-Marie, A., Mensour, B., Bentaleb, L. A. & Beaugregard, M. Neural correlates of sad feelings in schizophrenia with and without blunted affect. *Can J Psychiatry* **50**, 909–917 (2005).
 70. Shaffer, J. J., Peterson, M. J., McMahon, M. A., Bizzell, J., Calhoun, V., van Erp, T. G., Ford, J. M., Lauriello, J., Lim, K. O., Manoach, D. S., McEwen, S. C., Mathalon, D. H., O’Leary, D., Potkin, S. G., Preda, A., Turner, J., Voyvodic, J., Wible, C. G. & Belger, A. Neural Correlates of Schizophrenia Negative Symptoms: Distinct Subtypes Impact Dissociable Brain Circuits. *Mol Neuropsychiatry* **1**, 191–200 (2015).
 71. Giordano, G. M., Stanziano, M., Papa, M., Mucci, A., Prinster, A., Soricelli, A. & Galderisi, S. Functional connectivity of the ventral tegmental area and avolition in subjects with schizophrenia: a resting state functional MRI study. *Eur Neuropsychopharmacol* **28**, 589–602 (2018).
 72. Abram, S. V., Wisner, K. M., Fox, J. M., Barch, D. M., Wang, L., Csernansky, J. G., MacDonald 3rd, A. W. & Smith, M. J. Fronto-temporal connectivity predicts cognitive empathy deficits and experiential negative symptoms in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* **38**, 1111–1124 (2017).
 73. Wang, Y., Liu, W. H., Li, Z., Wei, X. H., Jiang, X. Q., Geng, F. L., Zou, L. Q., Lui, S. S., Cheung, E. F., Pantelis, C. & Chan, R. C. Altered corticostriatal functional connectivity in individuals with high social anhedonia. *Psychol Med* **46**, 125–135 (2016).
 74. Stephan, K. E., Friston, K. J. & Frith, C. D. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* **35**, 509–527 (2009).
 75. Hare, S. M., Ford, J. M., Mathalon, D. H., Damaraju, E., Bustillo, J., Belger, A., Lee, H. J., Mueller, B. A., Lim, K. O., Brown, G. G., Preda, A., van Erp, T. G. M., Potkin, S. G., Calhoun, V. D. & Turner, J. A. Salience-Default Mode Functional Network Connectivity Linked to Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia. *Schizophr Bull* **45**, 892–901 (2019).
 76. Newen Vogeley K., A. *Selbst und Gehirn. Menschliches Selbstbewußtsein und seine neurobiologischen Grundlagen.* (mentis, 2000).
 77. Newen Vogeley K., A. Selbstkonstrukt und präfrontaler Kortex. in (ed. Grundlagen, S. und G. M. S. und seine neurobiologischen) 217–231 (mentis, 2000).

78. Sass, L. A. Self-disturbance and schizophrenia: structure, specificity, pathogenesis (Current issues, New directions). *Schizophr Res* **152**, 5–11 (2014).
79. Sass, L. A. 'Negative symptoms', Schizophrenia, and the self. *Int. J. Psychol. Psychol. Ther.* (2003).
80. Sass, L. A. & Parnas, J. Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophr Bull* **29**, 427–444 (2003).
81. Herning, S. Schizophrenia and the Other: A Phenomenological Approach to 'Positive Withdrawal'. *Psychopathology* **49**, 153–162 (2016).
82. Fuchs, T., Vogeley, K., Heinze, M. Verkörperte Subjektivität. in *Subjektivität und Gehirn* 29–62 (Pabst/Parodos, Lengerich, Berlin, 2007).
83. Blankenburg, W. *Der Verlust der natürlichen Selbstverständlichkeit. Ein Beitrag zur Psychopathologie symptomarmer Schizophrenien.* (Parados Verlag, Berlin 2012, 1971).
84. Fuchs, T. & Schlimme, J. E. Embodiment and psychopathology: a phenomenological perspective. *Curr Opin Psychiatry* **22**, 570–575 (2009).
85. Salvatore, G., Dimaggio, G. & Lysaker, P. H. An intersubjective perspective on negative symptoms of schizophrenia: implications of simulation theory. *Cogn Neuropsychiatry* **12**, 144–164 (2007).
86. Maeda, T., Takahata, K., Muramatsu, T., Okimura, T., Koreki, A., Iwashita, S., Mimura, M. & Kato, M. Reduced sense of agency in chronic schizophrenia with predominant negative symptoms. *Psychiatry Res* **209**, 386–392 (2013).
87. Lee, J. S., Kim, E. S., Kim, E. J., Kim, J., Kim, E., Lee, S. K. & Kim, J. J. The relationship between self-referential processing-related brain activity and anhedonia in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* **254**, 112–118 (2016).
88. Fransson, P. How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia* **44**, 2836–2845 (2006).
89. Qin, P. & Northoff, G. How is our self related to midline regions and the default-mode network? *Neuroimage* **57**, 1221–1233 (2011).
90. Northoff, G., Heinzel, A., de Greck, M., Bermanpohl, F., Dobrowolny, H. & Panksepp, J. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage* **31**, 440–457 (2006).
91. Araujo, H. F., Kaplan, J. & Damasio, A. Cortical midline structures and autobiographical-self processes: an activation-likelihood estimation meta-analysis. *Front Hum Neurosci* **7**, 548 (2013).
92. Harrison, B. J., Yücel, M., Pujol, J. & Pantelis, C. Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr. Res.* (2007) doi:10.1016/j.schres.2006.12.027.
93. Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J., Vila, F., Martínez, Á., Guerrero, A., Ortiz-Gil, J., Sans-Sansa, B., Capdevila, A., Cebamanos, J. M. & McKenna, P. J. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: Dysfunction of the default mode network? *Psychol. Med.* (2008) doi:10.1017/S0033291708003565.
94. Jeong, B. & Kubicki, M. Reduced task-related suppression during semantic repetition priming in schizophrenia. *Psychiatry Res. - Neuroimaging* (2010) doi:10.1016/j.pscychresns.2009.09.005.
95. Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., Shenton, M. E., Green, A. I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J. D. E. & Seidman, L. J. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia.

- Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2009) doi:10.1073/pnas.0809141106.
96. Potvin, S., Gamache, L. & Lungu, O. A Functional Neuroimaging Meta-Analysis of Self-Related Processing in Schizophrenia. *Front Neurol* **10**, 990 (2019).
 97. Raij, T. T., Riekkki, T. J. & Hari, R. Association of poor insight in schizophrenia with structure and function of cortical midline structures and frontopolar cortex. *Schizophr Res* **139**, 27–32 (2012).
 98. Lariviere, S., Lavigne, K. M., Woodward, T. S., Gerretsen, P., Graff-Guerrero, A. & Menon, M. Altered functional connectivity in brain networks underlying self-referential processing in delusions of reference in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* **263**, 32–43 (2017).
 99. Dowd, E. C. & Barch, D. M. Pavlovian reward prediction and receipt in schizophrenia: relationship to anhedonia. *PLoS One* **7**, e35622 (2012).
 100. Sheehan. *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10*. *J Clin Psychiatry* vol. 59 (1998).
 101. First, M. B., Gibbon, M., Spitzer, R., Williams, J. & Benjamin, L. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II). *Am. Psychiatr. Press. Inc.* (1997).
 102. Schmidt K-H, Metzler P. Wortschatztest (WST) [Vocabulary test]. Göttingen, Germany: Beltz Test; 1992. German.
 103. Satzger, W., Fessmann, H. & Engel, R. Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? *Zeitschrift für Differ. und Diagnostische Psychol.* **23**, 159–170 (2002).
 104. Oldfield, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**, 97–113 (1971).
 105. Kuhner, C., Burger, C., Keller, F. & Hautzinger, M. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. *Nervenarzt* **78**, 651–656 (2007).
 106. Wintjen L, P. F. Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II). *Zeitschrift für Psychiatr. Psychol. und Psychother.* 243–245 (2010) doi:DOI 10.1024/1661-4747/a000033.
 107. Baynes, D., Mulholland, C., Cooper, S. J., Montgomery, R. C., MacFlynn, G., Lynch, G., Kelly, C. & King, D. J. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr Res* **45**, 47–56 (2000).
 108. Keefe, R. S., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M., Poe, M. P. & Coughenour, L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* **68**, 283–297 (2004).
 109. Sachs, G., Winklbaur, B., Jagsch, R. & Keefe, R. S. Validation of the German version of the brief assessment of cognition in Schizophrenia (BACS) - preliminary results. *Eur Psychiatry* **26**, 74–77 (2011).
 110. Sachs H., G. ; V. *Neurokognition und Affektregulierung bei schizophrenen Psychosen.* (Schattauer, 2012).
 111. Andreasen, N. C. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl* 49–58 (1989).
 112. Andreasen, N. C. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* **39**, 784–788 (1982).
 113. Andreasen, N. C. & Flaum, M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* **17**, 27–49 (1991).

114. Dieterle, D. M., Albus, M. I., Eben, E., Ackenheil, M. & Rockstroh, W. Preliminary experiences and results with the Munich version of the Andreasen Scale. Assessment of productive and negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* **19**, 96–100 (1986).
115. Weishaupt, D., Köchli, V. & Marincek, B. *Wie funktioniert MRI*. (Springer, 2014).
116. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2007). doi:10.1007/978-3-540-68558-6.
117. Zysset, S., Huber, O., Ferstl, E. & von Cramon, D. Y. The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: an fMRI study. *Neuroimage* **15**, 983–991 (2002).
118. Spengler, S., von Cramon, D. Y. & Brass, M. Control of shared representations relies on key processes involved in mental state attribution. *Hum Brain Mapp* **30**, 3704–3718 (2009).
119. Field, A. *Discovering Statistics using IBM SPSS*. (SAGE, 2013).
120. Pankow, A., Katthagen, T., Diner, S., Deserno, L., Boehme, R., Kathmann, N., Gleich, T., Gaebler, M., Walter, H., Heinz, A. & Schlagenhauf, F. Aberrant Salience Is Related to Dysfunctional Self-Referential Processing in Psychosis. *Schizophr Bull* **42**, 67–76 (2016).
121. Holt, D. J., Cassidy, B. S., Andrews-Hanna, J. R., Lee, S. M., Coombs, G., Goff, D. C., Gabrieli, J. D. & Moran, J. M. An anterior-to-posterior shift in midline cortical activity in schizophrenia during self-reflection. *Biol Psychiatry* **69**, 415–423 (2011).
122. Shad, M. U., Keshavan, M. S., Steinberg, J. L., Mihalakos, P., Thomas, B. P., Motes, M. A., Soares, J. C. & Tamminga, C. A. Neurobiology of self-awareness in schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr Res* **138**, 113–119 (2012).
123. Tan, S., Zhao, Y., Fan, F., Zou, Y., Jin, Z., Zen, Y., Zhu, X., Yang, F., Tan, Y. & Zhou, D. Brain Correlates of Self-Evaluation Deficits in Schizophrenia: A Combined Functional and Structural MRI Study. *PLoS One* **10**, e0138737 (2015).
124. Werner, J. D., Trapp, K., Wustenberg, T. & Voss, M. Self-attribution bias during continuous action-effect monitoring in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* **152**, 33–40 (2014).
125. Murphy, E. R., Brent, B. K., Benton, M., Pruitt, P., Diwadkar, V., Rajarethinam, R. P. & Keshavan, M. S. Differential processing of metacognitive evaluation and the neural circuitry of the self and others in schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res* **116**, 252–258 (2010).
126. van der Meer, L., Costafreda, S., Aleman, A. & David, A. S. Self-reflection and the brain: a theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* **34**, 935–946 (2010).
127. Liu, J., Corbera, S. & Wexler, B. E. Neural activation abnormalities during self-referential processing in schizophrenia: an fMRI study. *Psychiatry Res* **222**, 165–171 (2014).
128. Hiser, J. & Koenigs, M. The Multifaceted Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotion, Decision Making, Social Cognition, and Psychopathology. *Biol Psychiatry* **83**, 638–647 (2018).
129. Roy, M., Shohamy, D. & Wager, T. D. Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends Cogn Sci* **16**, 147–156 (2012).
130. Stegmayer, K., Bohlhalter, S., Vanbellingen, T., Federspiel, A., Wiest, R., Muri, R. M., Strik, W. & Walther, S. Limbic Interference During Social Action Planning in Schizophrenia. *Schizophr Bull* (2017) doi:10.1093/schbul/sbx059.
131. Keller, J., Young, C. B., Kelley, E., Prater, K., Levitin, D. J. & Menon, V. Trait anhedonia is associated with reduced reactivity and connectivity of mesolimbic and paralimbic reward

- pathways. *J Psychiatr Res* **47**, 1319–1328 (2013).
132. Germine, L. T., Garrido, L., Bruce, L. & Hooker, C. Social anhedonia is associated with neural abnormalities during face emotion processing. *Neuroimage* **58**, 935–945 (2011).
 133. Choi, S. H., Lee, H., Ku, J., Yoon, K. J. & Kim, J. J. Neural basis of anhedonia as a failure to predict pleasantness in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* **15**, 525–533 (2014).
 134. Lee, J. S., Han, K., Lee, S. K., Seok, J. H. & Kim, J. J. Altered structural connectivity and trait anhedonia in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* **579**, 7–11 (2014).
 135. Northoff, G., Richter, A., Gessner, M., Schlagenhaut, F., Fell, J., Baumgart, F., Kaulisch, T., Kotter, R., Stephan, K. E., Leschinger, A., Hagner, T., Bargel, B., Witzel, T., Hinrichs, H., Bogerts, B., Scheich, H. & Heinze, H. J. 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 (2000).
 136. Nejad, A. B., Fossati, P. & Lemogne, C. Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression. *Front Hum Neurosci* **7**, 666 (2013).
 137. Manoach, D. S. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* **60**, 285–298 (2003).
 138. Crossley, N. A., Mechelli, A., Ginestet, C., Rubinov, M., Bullmore, E. T. & McGuire, P. Altered Hub Functioning and Compensatory Activations in the Connectome: A Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies in Schizophrenia. *Schizophr Bull* **42**, 434–442 (2016).
 139. Ebisch, S. J. & Aleman, A. The fragmented self: imbalance between intrinsic and extrinsic self-networks in psychotic disorders. *Lancet Psychiatry* **3**, 784–790 (2016).
 140. Zhang, X. Y., Chen, D. C., Xiu, M. H., Haile, C. N., Sun, H., Lu, L., Kosten, T. A. & Kosten, T. R. Cigarette smoking and cognitive function in Chinese male schizophrenia: A case-control study. *PLoS One* (2012) doi:10.1371/journal.pone.0036563.
 141. Lincoln, T. M., Dollfus, S. & Lyne, J. Current developments and challenges in the assessment of negative symptoms. *Schizophr Res* (2016) doi:10.1016/j.schres.2016.02.035.
 142. Parnas, J., Moller, P., Kircher, T., Thalbitzer, J., Jansson, L., Handest, P. & Zahavi, D. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology* **38**, 236–258 (2005).
 143. Juckel, G. Personal and Social Performance Scale. in *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research* 4719–4724 (Springer Netherlands, 2014). doi:10.1007/978-94-007-0753-5_2141.
 144. Jaušovec, N. Metacognition. in *Encyclopedia of Creativity* 107–112 (Elsevier, 2011). doi:10.1016/B978-0-12-375038-9.00146-1.
 145. Block, N. On a confusion about a function of consciousness. *Behav. Brain Sci.* (1995) doi:10.1017/S0140525X00038188.
 146. Gallagher, I. I. Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends Cogn Sci* **4**, 14–21 (2000).
 147. Nelson, B., Parnas, J. & Sass, L. A. Disturbance of minimal self (ipseity) in schizophrenia: clarification and current status. *Schizophr Bull* **40**, 479–482 (2014).
 148. Northoff, G., Vetter, J. & Böker, H. Das Selbst und das Gehirn. in *Neuropsychodynamische Psychiatrie* 129–145 (Springer Berlin Heidelberg, 2016). doi:10.1007/978-3-662-47765-6_9.
 149. Zahavi, D. *Self-awareness and Alterity: A Phenomenological Investigation*. (1999).

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Bächle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Negativsymptomatik als Ausdruck einer zugrundeliegenden Störung des Selbst“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

7 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Johanna Bächle hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Finotelli P, Forlim CG, Klock L, Pini A, Bächle J, Stoll L, Giemsa P, Fuchs M, Schoofs N, Montag C, Dulio P, Gallinat J, Kühn S., New Graph-Theoretical-Multimodal Approach Using Temporal and Structural Correlations Reveals Disruption in the Thalamo-Cortical Network in Patients with Schizophrenia, Brain Connect, 2019

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung (Proband*innenrekrutierung, strukturierte Interviews zur Erhebung von PANSS,SAPS,SANS; Durchführung BACS und Wortschatztest, Dateneingabe, Aufklärung für- und Durchführung der MRT-Untersuchung) Mitarbeit Manuskript (Korrekturlesen)

Publikation 2: Forlim CG, Klock L, Bächle J, Stoll L, Giemsa P, Fuchs M, Schoofs N, Montag C, Gallinat J, Kühn S , Reduced Resting-State Connectivity in the Precuneus is correlated with Apathy in Patients with Schizophrenia, Sci Rep, 2020

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung (Proband*innenrekrutierung, strukturierte Interviews zur Erhebung von SAPS,SANS; Durchführung BACS und Wortschatztest, Dateneingabe, Aufklärung für- und Durchführung der MRT-Untersuchung), Mitarbeit Manuskript (Korrekturlesen)

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8 Lebenslauf

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

9 Publikationsliste

Finotelli P, Forlim CG, Klock L, Pini A, Bächle J, Stoll L, Giemsa P, Fuchs M, Schoofs N, Montag C, Dulio P, Gallinat J, Kühn S., New Graph-Theoretical-Multimodal Approach Using Temporal and Structural Correlations Reveals Disruption in the Thalamo-Cortical Network in Patients with Schizophrenia, Brain Connect, 2019

Forlim CG, Klock L, Bächle J, Stoll L, Giemsa P, Fuchs M, Schoofs N, Montag C, Gallinat J, Kühn S , Reduced Resting-State Connectivity in the Precuneus is correlated with Apathy in Patients with Schizophrenia, Sci Rep, 2020

10 Danksagung

Großer Dank gilt meiner Doktormutter und Betreuerin in einer Person, Frau PD Dr.med. Christiane Montag, die mir von Beginn der Datenerhebung bis zur Fertigstellung der Dissertation unterstützend, zuverlässig und geduldig zur Seite stand und ohne deren wertvollen Input diese Arbeit nicht hätte entstehen können. Gleiches gilt für PD Dr. rer. nat. Simone Kühn, deren äußerst kompetente Betreuung während der statistischen Datenauswertung und insbesondere der Auswertung der fMRT-Daten für das Gelingen dieses Projekts absolut unerlässlich war. Ebenso möchte ich Dr. rer. nat. Leonie Klock danken, mit der ich Stunden um Stunden gemeinsam Daten erhoben und ausgewertet habe. Danke für deine Geduld bei der Beantwortung jeder kleinsten Frage und dass du dir die Zeit genommen hast, eine absolute Anfängerin in die Tiefen der fMRT-Datenauswertung einzuführen. Danke auch an meine Mitstreiter*innen Laura und Patrick.

Einen mindestens genauso großen Teil zur Fertigstellung dieser Arbeit haben meine Eltern beigetragen. Nicht nur habt ihr mir das Medizinstudium ermöglicht, sondern ihr habt mich auch mehrfach für einige Wochen wieder zuhause aufgenommen, damit ich bei euch – völlig befreit von jeglichen Haushaltsaufgaben, die das Erwachsenenleben sonst mit sich bringt – die Arbeit erst schreiben und dann nochmal komplett überarbeiten konnte. Danke für die sich magisch füllende Obstschale neben meinem Laptop, das gemeinsame Abendessen und Fernsehen nach meinem Feierabend. Danke auch für die freundlich-bohrenden Fragen nach meiner Doktorarbeit in den Jahren dazwischen.

Nicht minder gilt mein Dank meinem Partner Konstantin, ohne dessen Hartnäckigkeit ich mich sicher nicht mehr hätte überwinden können. Danke an Thomas Hodel für die zwei Monate unbezahlten Urlaub, die für die Fertigstellung dringend notwendig waren. Danke an Henning für Obdach und die ausgedehnten Mittagspausen während unseres Schreib-Camps. Danke Jana, du bist mein Vorbild.