

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

DISSERTATION

Der Einfluss typischer und atypischer Neuroleptika auf das
dopaminerge Belohnungssystem bei Patienten mit
Schizophrenie – eine fMRT-Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michael Koslowski
aus Bremerhaven

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Heinz
 2. Prof. Dr. P. Falkai
 3. Prof. Dr. A. J. Fallgatter

Datum der Promotion: 27. März 2009

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung und Grundlagen.....	7
1.1	Klinik der Schizophrenien.....	8
1.1.1	Positiv- und Negativsymptomatik.....	9
1.1.2	Primäre und sekundäre Negativsymptomatik.....	10
1.2	Modelle zur Pathogenese der Schizophrenie.....	11
1.2.1	Genetik.....	11
1.2.2	Überblick der Befunde bildgebender Verfahren.....	12
1.2.3	Die Neurobiologische Entwicklungshypothese.....	14
1.2.4	Die Dopaminhypothese.....	15
1.3	Das Dopaminerge Belohnungssystem.....	16
1.3.1	Funktion von Dopamin im Belohnungssystem.....	18
1.3.2	Erweiterungen zur Dopaminhypothese der Schizophrenie.....	19
1.3.3	Glutamat und Serotonin.....	22
1.4	Neuroleptika.....	23
1.4.1	Typische Neuroleptika.....	24
1.4.2	Atypische Neuroleptika.....	25
2	Stand der Forschung.....	28
2.1.1	FMRT-Studien zum Belohnungssystem.....	28
2.1.2	Konzept der gestörten Salienz (aberrant salience).....	29
2.1.3	Bildgebung des Belohnungssystems bei schizophrenen Patienten.....	30
2.1.4	Anhedonie oder Motivationsstörung durch Neuroleptika?.....	32
2.1.5	Besonderheiten des Atypikums Olanzapin.....	33
2.1.6	Funktionelle Bildgebung zu Olanzapin.....	34
3	Fragestellung und Hypothesen.....	36
4	Methoden.....	39
4.1	Querschnittstudie.....	39
4.1.1	Studiendesign.....	39
4.1.2	Beschreibung der Stichproben: Patienten.....	40
4.1.3	Beschreibung der Stichproben: Kontrollen.....	41
4.2	Längsschnittstudie.....	42
4.2.1	Studiendesign.....	42

4.2.2	Beschreibung der Stichproben: Patienten.....	43
4.2.3	Beschreibung der Stichproben: Kontrollen	44
4.2.4	Umstellung der antipsychotischen Medikation	45
4.3	Psychometrische Skalen	46
4.3.1	Beschreibung der Stichproben.....	46
4.3.2	Kognitive Funktionen	48
4.3.3	Erfassung der Psychopathologie.....	49
4.3.4	Instrumente zur fMRT-Messung	50
4.4	Funktionelle Magnetresonanztomographie	50
4.4.1	Physikalische Grundlagen	50
4.4.2	Der BOLD-Effekt.....	52
4.4.3	Belohnungsparadigma MID Task.....	54
4.4.4	Versuchsaufbau	57
4.4.5	Versuchsablauf	58
4.4.6	fMRT-Messparameter.....	58
4.5	Analyse der fMRT-Daten	60
4.5.1	Vorverarbeitung (preprocessing).....	60
4.5.2	Das allgemeine lineare Modell (GLM)	61
4.5.3	Designmatrix	61
4.5.4	First level Analyse	62
4.5.5	Second level Analyse.....	63
4.5.6	VOI Analyse	64
4.5.7	Korrelationen mit Psychopathologie	65
4.5.8	Retestrelabilität des Belohnungsparadigmas	65
4.5.9	Verhaltensdaten und psychometrische Daten.....	66
5	Ergebnisse.....	67
5.1	Ergebnisse Querschnittstudie	67
5.1.1	Verhaltensdaten	67
5.1.2	Hirnaktivierungen ventrales Striatum.....	67
5.2	Ergebnisse Längsschnittstudie.....	70
5.2.1	Verhaltensdaten	70
5.2.2	Ganzhirnaktivierung der einzelnen Gruppen.....	72
5.2.3	Gruppenvergleich: VOI-Analyse ventrales Striatum.....	75
5.2.4	Gruppenvergleich: Aktivierungen außerhalb der VOI	76

5.2.5	Korrelation zwischen BOLD-Signal und Psychopathologie	77
5.2.6	Korrelation mit Chlorpromazinäquivalenten	78
5.2.7	Retest-Reliabilität des Belohnungsparadigmas	78
6	Diskussion	80
6.1	Verhaltensdaten	80
6.2	Hirnaktivierung im Belohnungssystem	81
6.2.1	Aktivierungen bei gesunden Kontrollen	81
6.2.2	Hirnaktivierung bei neuroleptisch behandelten Patienten	82
6.2.3	Weitere fMRT-Studien zu Belohnungssystem und Neuroleptika	84
6.2.4	BOLD-Signal und Dopamin – Interpretation der fMRT-Daten	88
6.3	Negativsymptomatik und Belohnungssystem	90
6.4	Schlussfolgerungen	92
6.5	Limitationen und Ausblick	92
7	Zusammenfassung	95
8	Literatur	97
9	Anhang	110
9.1	Danksagung	110
9.2	Eidesstattliche Erklärung	111
9.3	Lebenslauf	112
9.4	Publikationen	113
9.4.1	Artikel in Fachzeitschriften	113
9.4.2	Poster	113

1 EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN

„Drei Tage und drei Nächte lang starrt Phaidros die Schlafzimmerwand an, und seine Gedanken bewegen sich weder vorwärts noch rückwärts, erfassen nur noch den gegenwärtigen Augenblick. Seine Frau fragt ihn, ob ihm etwas fehlt, und er antwortet nicht. Seine Frau wird wütend, aber Phaidros hört zu, ohne zu reagieren. Er registriert, was sie sagt, ist jedoch nicht mehr in der Lage, die Dringlichkeit ihrer Worte zu begreifen. Nicht nur seine Gedanken verlangsamen sich, sondern auch seine Wünsche. Sie werden langsamer, als bekämen sie mit der Zeit ein ungeheures Gewicht. Er fühlt sich so schwer, so müde, aber der Schlaf flieht ihn. Er fühlt sich wie ein Riese, ein Millionen Meilen großer Gigant. Er spürt, wie er grenzenlos ins Universum hinausreicht.“

Der Autor dieser Zeilen, Robert M. Pirsig, verarbeitete in seinem Bestsellerroman „Zen und die Kunst ein Motorrad zu warten“ (Pirsig, 1976) die Erfahrungen einer psychotischen Dekompensation, welche in einen langjährigen Klinikaufenthalt mündete. Behandelt wurde er dort mit der Diagnose Schizophrenie. In dem zitierten Absatz finden sich Beschreibungen klassischer psychotischer Symptome, wie körperbezogene Wahnideen und Wahrnehmungsstörungen, aber auch sogenannte „negative“ Symptome, wie Denkverlangsamung, Apathie, und eine Störung der Motivation: Die als quälend empfundene „Verlangsamung der Wünsche“.

Ergebnisse aus der jüngeren psychiatrischen Forschung sprechen dafür, dass die im Rahmen der Schizophrenie auftretende Motivationsstörung im Zusammenhang mit Veränderungen der neuronalen Aktivität bestimmter Hirnbereiche steht. Von besonderem Interesse ist dabei das sogenannte dopaminerge Belohnungssystem, welches an der Verarbeitung motivationaler Prozesse beteiligt ist. So wird angenommen, dass eine Störung der dopaminergen Transmission im Belohnungssystem nicht nur an der Entstehung produktiv psychotischer Symptome, sondern auch am Auftreten von Motivationsverlust und Apathie beteiligt ist. Die zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzten verschiedenen Neuroleptika haben dabei eine unterschiedlich starke Wirksamkeit auf diese Symptome, wie die klinische Erfahrung gezeigt hat. Es wird vermutet, dass diese Substanzen ihre Wirkungen über eine Dämpfung des dopaminergen Belohnungssystems entfalten. Durch die Neuroleptika selbst können ebenfalls „negative“ Symptome ausgelöst werden. Die genauen pharmakologischen und neuronalen Prozesse hinter diesen Beobachtungen sind noch weitgehend unerforscht.

In dieser Dissertation soll der Einfluss von sogenannten typischen und atypischen Neuroleptika auf die Hirnaktivierung im dopaminergen Belohnungssystem untersucht werden. Zu diesem Zwecke werden zwei Studien durchgeführt, in denen die Hirnaktivierung von Patienten und Kontrollpersonen mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) gemessen wird. Während der Messungen spielen die Probanden ein Geldgewinnspiel, um Aktivierungen im Belohnungssystem hervorzurufen. In der Querschnittstudie werden zwei Patientengruppen gemessen, von denen die eine mit typischen, die andere mit atypischen Neuroleptika behandelt ist. In der Längsschnittstudie wird eine Gruppe von Patienten zuerst bei Behandlung mit typischen Neuroleptika gemessen, und ein weiteres Mal nach Umstellung auf das Atypikum Olanzapin. In der Auswertung soll insbesondere der Einfluss der verschiedenen Neuroleptika auf die neuronale Aktivierung im Belohnungssystem geprüft werden, sowie jeweils der Zusammenhang zwischen der Aktivierung und der klinischen Symptomatik. Es wird angenommen, dass bei Patienten mit typischen Neuroleptika die Aktivierung im Belohnungssystem gegenüber der Kontrollgruppe vermindert ist, während die Aktivierung bei Patienten mit Atypika bzw. Olanzapin sich der Kontrollgruppe annähert. Desweiteren wird bei Patienten ein Zusammenhang zwischen der Hirnaktivierung im Belohnungssystem und der klinischen Symptomatik, insbesondere der Negativsymptomatik, erwartet.

In diesem Kapitel werden zunächst Befunde aus verschiedenen Forschungsbereichen aufgeführt, die für die Entwicklung der Fragestellung von Bedeutung sind. Nach einer Einführung in die Klinik der Schizophrenien, speziell der Negativsymptomatik, werden relevante Modelle der Pathogenese seitens der Genetik, der bildgebenden Verfahren, sowie der tierexperimentellen Forschung mit neurophysiologischen und -pharmakologischen Methoden vorgestellt. Schließlich wird die Fragestellung entwickelt und eingegrenzt auf die Untersuchung des dopaminergen Belohnungssystems bei neuroleptisch behandelten schizophrenen Patienten.

1.1 Klinik der Schizophrenien

Der Begriff Schizophrenie steht für eine Gruppe von seelischen Störungen, die eine Vielfalt von Symptomen aus allen Bereichen psychischer Funktionen aufweisen kann. Neben Störungen des Denkens und der Wahrnehmung finden sich Ich-Störungen, Affekt- und Antriebsstörungen, Verlust der sozialen Kompetenzen, bis hin zu schweren Beeinträchtigungen der Psychomotorik bei der katatonen Schizophrenie. Auch im Verlauf kommen verschiedenste Ausformungen vor, häufig geht eine mehrjährige Phase mit „Prodromalsymptomen“ mit kognitiven Defiziten und

sozialem Rückzug dem Vollbild der schizophrenen Psychose voraus (Yung and McGorry, 1996). In der akuten Phase ist das Bild dominiert von „positiven Symptomen“ wie Wahn und Halluzinationen, während in der chronischen Phase häufig „negative Symptome“ wie kognitive Defizite, Anhedonie, Apathie und sozialer Rückzug im Vordergrund stehen.

Unter dem Begriff Schizophrenie werden nach heutigem Verständnis verschiedene Subtypen zusammengefasst, wie etwa die paranoid-halluzinatorische, desorganisierte und katatone Schizophrenie, das schizophrenen Residuum mit vorherrschender Negativsymptomatik, sowie die Schizophrenia simplex mit dem charakteristischen Fehlen von Wahn und Halluzinationen. Daher erscheint es sinnvoll, von einer Gruppe der Schizophrenien zu sprechen.

Obwohl zahlreiche neuropsychologische, hirmorphologische und genetische Veränderungen bei schizophrenen Patienten festgestellt wurden, ist keiner dieser objektivierbaren Einzelbefunde zuverlässig genug, um eine schizophrene Psychose sicher diagnostizieren zu können (Jablensky, 2000). Daher ist die Diagnose einer Schizophrenie nach wie vor am klinischen Bild orientiert und richtet sich nach international anerkannten Kriterien (ICD-10, DSM IV).

1.1.1 Positiv- und Negativsymptomatik

In einer häufig verwendeten Unterteilung des klinischen Bildes der Schizophrenie zählen Ich-Störungen, Wahn und Halluzinationen zur Positivsymptomatik, während Affektverflachung, Sprachverarmung, sozialer Rückzug etc. zur Negativsymptomatik gerechnet werden (Crow, 1980; Wing, 1971). Eine Differenzierung der Negativsymptome wurde durch Andreasen vorgeschlagen und in der Gruppe der „sechs A“ zusammengefasst: Affektverflachung (Verarmung des Gefühlserlebens), Alogie (Spracharmut), Apathie/Abulie (Willenlosigkeit), Anhedonie (Depression), Aufmerksamkeitsstörung und Asozialität (sozialer Rückzug) (Andreasen, 1987).

Das Konzept von Positiv- und Negativsymptomatik geht letztlich auf Jacksons Theorie zur Evolution des menschlichen Gehirns zurück (Jackson, 1887). Jackson, sowie später auch Freud und Bleuler (Bleuler, 1906), waren der Meinung, dass bei Geisteskranken durch den Ausfall „höherer“ (frontaler) Hirnbereiche die „niederen“, phylogenetisch älteren (z.B. limbischen) Hirnareale enthemmt würden und dies zu jenem prälogischen Wunschenken führe, welches sich auch bei Kindern und „primitiven“ Völkern finde (Heinz, 1999). So wurden die Störungen der Kognition, der Emotionalität und des Sozialverhaltens bei Schizophrenen als Funktionsverlust

des Neokortex gedeutet und als „negative Symptomatik“ beschrieben; das Auftreten von Wahn und Halluzinationen hingegen, als Ausdruck der Enthemmung subkortikaler Areale, nannte man „positive Symptomatik“. Später wurde von diesen direkten Schlüssen vom Verhalten des Patienten auf seine Hirnveränderungen zunehmend Abstand genommen. Crow entwickelte eine Aufteilung der Schizophrenie in Typ I (positiver Typ) und Typ II (negativer Typ) und postulierte Unterschiede in Pathogenese, Verlauf und Prognose (Crow, 1980). Demnach weist die Typ-I-Schizophrenie mit dominierenden Positivsymptomen ein gutes prämorbid funktionelles Niveau auf, gutes Ansprechen auf Neuroleptika und eine günstigere Prognose, während bei Typ II mit vorwiegend negativen Symptomen diese Parameter ungünstiger ausfallen.

Heutzutage haben die Begriffe Positiv- und Negativsymptomatik eher deskriptiven Charakter. Sie kennzeichnen die Symptome schizophrener Patienten im Vergleich zu gesellschaftlich als „normal“ anerkanntem Verhalten und werden in Form eines Fremdbeurteilungs-Interviews erhoben, wie z.B. die verbreitete PANSS (Positiv- und Negativsymptomskala) (Kay et al., 1987). Dabei werden diejenigen Eigenschaften als Positivsymptome bezeichnet, die bei Erkrankten vorkommen, bei Gesunden aber nicht, wie z.B. Wahn und Halluzinationen (Zubin, 1985). Negativsymptome beschreiben dagegen Eigenschaften, die bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden vermindert sind, wie etwa Verminderungen von Konzentration und Arbeitsgedächtnis, sowie Einbußen in der Lebensfreude (Anhedonie), der Initiative (Apathie), den sozialen Kompetenzen (Asozialität) oder der affektiven Modulationsfähigkeit (Affektverflachung).

1.1.2 Primäre und sekundäre Negativsymptomatik

Die Einteilung in Negativ- und Positivsymptome gewann im Zuge der Entwicklung der medikamentösen Therapie der Schizophrenie zunehmend an Bedeutung. So können Antipsychotika, vor allem die sogenannten typischen Neuroleptika, auch negative Symptome auslösen (Heinz et al., 1998), während durch sogenannte atypische Neuroleptika möglicherweise eine Besserung der Negativsymptomatik erzielt werden kann (Leucht et al., 1999). Carpenter unterschied in diesem Zusammenhang innerhalb der Negativsymptomatik ein primäres von einem sekundären Defizitsyndrom (Carpenter et al., 1988). Dabei hat das primäre Defizitsyndrom seine Ursache in dem Krankheitsprozess der Schizophrenie an sich, und wird möglicherweise in der akuten Psychose von der klinisch stärker imponierenden Positivsymptomatik überdeckt. Als charakteristisch werden von den Autoren eingeschränkte affektive Ausdrucks- und Modulationsfähigkeit, Verarmung von Sprach- und Denkinhalten, Interessenverlust, reduzierte soziale Kompetenzen sowie Anhedonie genannt.

Die sekundäre Negativsymptomatik hingegen sei eine Folge sekundärer Prozesse, wie z.B. motorische Nebenwirkungen neuroleptischer Medikation, soziale Unterstimulation, oder mangelhafte Bewältigungsversuche der psychotischen Dekompensation. Eine der ersten Beschreibungen neuroleptikainduzierter Negativsymptomatik kommt von Delay, einem Mitbegründer der neuroleptischen Therapie, der 1952 bei medizierten Patienten einen „état d’indifference“ beobachtete, was in der aktuellen Terminologie wohl als Apathie und Interessenlosigkeit bezeichnet werden würde (Delay, 1952). Diese sekundäre Negativsymptomatik soll weitaus häufiger vorkommen als die primäre, und stellt für die Patienten eine hohe Belastung dar. Dabei ist zumindest bei konventionell neuroleptisch behandelten Patienten eine primäre Negativsymptomatik kaum von neuroleptisch bedingten Symptomen zu unterscheiden (Moritz et al., 2001). Im Lichte neuerer Erkenntnisse zu Dysfunktionen des Dopaminsystems bei der Schizophrenie ist in Frage gestellt worden, ob es sich bei dem Negativsymptom Anhedonie tatsächlich um einen Verlust an Genussfähigkeit handelt, oder vielmehr um eine Motivationsstörung (Heinz, 1999; Juckel et al., 2003). Auf diese Frage wird später noch näher eingegangen, da sie bedeutsam ist für die Zusammenhänge zwischen Neuroleptika, neuronaler Aktivität des dopaminergen Belohnungssystems und klinischer Negativsymptomatik, welche in dieser Arbeit untersucht werden sollen.

1.2 Modelle zur Pathogenese der Schizophrenie

Die neurobiologische Forschung hat gezeigt, dass die ersten Symptome der Schizophrenie nicht den Beginn der Erkrankung markieren, sondern die Endstrecke eines multifaktoriellen Krankheitsprozesses darstellen. Dabei gibt es eine starke genetische Komponente, die mit anderen Faktoren im Sinne einer Gen-Umwelt-Interaktion wechselwirkt. Neben der familiären Belastung sind weitere Risikofaktoren Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Virusinfektionen der Mutter während der Schwangerschaft, Infektionen des Gehirns in der Kindheit, Konsum von Cannabis und Amphetaminen, sowie das Aufwachsen in Großstädten (Bracha et al., 1992; O’Connell et al., 1997).

1.2.1 Genetik

Zwillingsstudien haben gezeigt, dass monozygote Zwillinge von schizophrenen Patienten ein Erkrankungsrisiko von 50% haben, während das Risiko bei dizygoten Zwillingen 10% beträgt (McGrath and Murray, 1995). Es haben demnach genetische wie auch Umweltfaktoren Einfluss auf die Pathogenese der Schizophrenie, wobei die genetische Belastung als stärkster prädisponierender Faktor gilt (Kendler and Gardner, 1997). Diese familiäre Häufung lässt sich

jedoch nicht auf einen einfachen dominanten oder rezessiven Erbgang zurückverfolgen, es liegen vielmehr eine Reihe an Dispositions- bzw. Suszeptibilitätsgenen vor, die an verschiedenen Genorten und mit unterschiedlicher Stärke in einem komplexen Wechselspiel mit der Umwelt auf die Pathogenese einwirken (Maier et al., 1999). Den größten Einfluss haben dabei das Neuregulin 1-Gen auf Chromosom 8, das synaptisch wirksame Dysbindin-Gen auf Chromosom 6, die an der Regulierung des NMDA-Rezeptors beteiligten Gene G72 und DAAO (D-Amino-Acid-Oxidase), das Gen für Prolin-Dehydrogenase sowie das Gen für COMT (Catechol-O-Methyl-Transferase), welche den enzymatischen Abbau von Dopamin bewirkt (Harrison and Owen, 2003).

1.2.2 Überblick der Befunde bildgebender Verfahren

Eine große Bedeutung innerhalb der Ursachenforschung hat in den letzten Jahren die Untersuchung der Hirnveränderungen schizophrener Patienten mittels bildgebender Verfahren erlangt. Mit modernen bildgebenden Verfahren wie strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomografie (MRT bzw. fMRT), Diffusions-Tensor-Imaging (DTI), Positronenemissionstomografie (PET), Single-Photon-Emissionscomputertomografie (SPECT) oder Magnetresonanzspektroskopie (MRS) lassen sich Veränderungen in Struktur, Funktion und Biochemie des Gehirns schizophrener Patienten in vivo untersuchen (Braus, 2005). Die Darstellung von PET- und SPECT-Studien zur Untersuchung dopaminergischer Hirnstrukturen bei schizophrenen Patienten erfolgt im Abschnitt zur Dopaminhypothese.

Die Befunde der strukturellen Bildgebung zu Volumenänderungen von Ventrikeln und grauer Substanz wurden häufig repliziert. In einer Metaanalyse von 193 MRT-Studien zeigte sich in 70 – 80% der Studien eine Vergrößerung der Seitenventrikel sowie eine Volumenminderung von Temporallappen, Basalganglien und anderen Bereichen der grauen Substanz (Shenton et al., 2001). Eine bei schizophrenen Patienten festgestellte Hypergyrie (verstärkte Faltung der Hirnrinde, errechnet als erhöhtes Verhältnis zwischen innerer zu äußerer Oberfläche der kortikalen Windungen in einem MRT-Schnittbild) des präfrontalen Kortex spricht für eine Störung der frühen Hirnentwicklung, da bei Gesunden die im Kindesalter noch recht ausgeprägte Hypergyrie im Laufe der Adoleszenz stetig abnimmt (Vogeley et al., 2001). Mittels DTI ließen sich bei schizophrenen Patienten Veränderungen der weißen Substanz, also der Faserverbindungen zwischen funktionellen Hirnbereichen, nachweisen (Kalus et al., 2004). Es zeigte sich eine vermindert gleichförmige Ausrichtung der Fasern im präfrontalen Kortex, sowie

eine veränderte Korrelation des Glukosemetabolismus zwischen Frontallappen und Striatum, was als Störung der fronto-striatalen Konnektivität gedeutet wurde (Buchsbaum et al., 1998).

In funktionellen Bildgebungsstudien zur Schizophrenie wurden Hirnaktivierung bzw. Hirnstoffwechsel von Patienten während der Ausführung kognitiver oder emotionaler Aufgaben (sog. „Paradigmen“) untersucht. Dabei zeigten medizierte Patienten mit anhaltenden Halluzinationen gegenüber Gesunden eine stärkere Aktivierungen in Thalamus und Striatum sowie in Strukturen des limbischen Systems, während ein unmedizierter Patient mit akustischen und optischen Halluzinationen sogar Aktivierungen in den entsprechenden auditorischen und visuellen Kortexarealen aufwies, wie es bei einer realen Sinneserfahrung der Fall ist (Silbersweig et al., 1995).

In einer Übersichtsarbeit von Walter und Mitarbeitern wurden 24 fMRT-Studien zum frontalen Kortex zusammengefasst, in denen verschiedene kognitive Aufgaben zu Exekutivfunktionen, Arbeitsgedächtnis, Vigilanz oder Sprachverarbeitung durchgeführt wurden, wobei etwa 60% der Patienten *verminderte* Aktivierungen im präfrontalen Kortex zeigten, während sich bei 15% *erhöhte* Aktivierungen fanden (Walter and Wolf, 2002). Diese Befunde sind mit der These einer generellen Hypofrontalität schwer vereinbar. Eine Verringerung des Schwierigkeitsgrades der Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis führte zu unveränderten oder gar erhöhten Aktivierungen gegenüber Gesunden; dies wurde so interpretiert, dass sich bei Unter- wie auch bei Überforderung sämtlicher Versuchspersonen eine Minderaktivierung zeigt, während ein optimaler Schwierigkeitsgrad mit „normaler“ Aktivierung einhergeht (Heinz et al., 2003; Callicott et al., 2000). Diese „negative U-Kurve“ der Abhängigkeit zwischen Schwierigkeit und frontaler Aktivierung scheint bei schizophrenen Patienten als Ausdruck der präfrontalen Störung nach links verschoben.

Schizophrenie umfasst keineswegs nur Störungen des Denkens und der Wahrnehmung, sondern auch solche des Gefühlslebens. Auf einige affektive bzw. emotionale Störungen wurde bereits im Rahmen der Negativsymptomatik hingewiesen, wie z.B. Affektverflachung, Anhedonie oder sozialer Rückzug. In einer fMRT-Studie zur Wahrnehmung emotionaler Gesichtsausdrücke fanden sich bei schizophrenen Patienten verminderte Aktivierungen der Amygdala bei traurigen Gesichtsausdrücken, obwohl sich die Patienten in der subjektiven Beurteilung der jeweiligen Emotion nicht von den Gesunden unterschieden (Schneider et al., 1998). Eine weitere Studie mit emotionalen Gesichtsausdrücken fand eine verminderte Aktivierung der linken Amygdala und der Hippokampi, sowie auch hier ein Fehlen an Verhaltensunterschieden (Gur et al., 2002). Bei

der Verarbeitung affektiver Bilder zeigten Patienten eine Minderaktivierung von rechter Amygdala, Hippokampus, medialem präfrontalen Kortex und anderer Bereiche des limbischen Systems (Takahashi et al., 2004). In einer PET-Studie waren bei der Darbietung unangenehmer Bilder die Aktivierungen in mit Angst assoziierten Hirnarealen vermindert, während bei angenehmen Bildern der mit Genuss in Verbindung gebrachte mediale präfrontale Kortex geringere Aktivität aufwies (Paradiso et al., 2003). Interessanterweise hatten die Patienten bei der subjektiven Bewertung größere Schwierigkeiten, die angenehmen Bilder als angenehm zu beurteilen, als die unangenehmen Bilder als solche zu erkennen. Auch in der PET-Studie von Crespo-Facorro zeigten Patienten ein im Vergleich zu Gesunden ähnliches Erleben von unangenehmen Gerüchen, während die Wahrnehmung der angenehmen Gerüche gestört war (Crespo-Facorro et al., 2001). Dabei erzeugten die unangenehmen Gerüche bei Patienten Minderaktivierungen in (para-) limbischen Arealen (Nucleus accumbens, Inselrinde, Gyrus parahippocampalis), sowie erhöhte Aktivierung eines kortikalen Netzwerks. Dies ordneten die Autoren als Kompensation einer gestörten limbischen Verarbeitung negativer Affekte ein, und somit als neuronales Korrelat der Anhedonie. Auf weitere Bildgebungsstudien zum Motivations- bzw. Belohnungssystem bei schizophrenen Patienten wird später gesondert eingegangen.

1.2.3 Die Neurobiologische Entwicklungshypothese

Ein früher pathophysiologischer Mechanismus der Schizophrenie ist vermutlich eine Migrationsstörung von Neuronenverbänden während der intrauterinen Hirnreifung, die als Ursache für die veränderte Zytoarchitektur im temporolimbischen Kortex bei schizophrenen Patienten angesehen wird (Jakob and Beckmann, 1986). Dadurch kommt es möglicherweise zu einer Verminderung der myelinproduzierenden Oligodendrozyten im Frontallappen (Hof et al., 2003), die sich in einer gestörten Vernetzung des Frontalkortex mit angrenzenden Hirnbereichen niederschlagen könnte.

Als eine Erklärung für die Manifestation der Schizophrenie, auf dem Boden der genannten strukturellen und funktionellen Hirnveränderungen, hat sich die neurobiologische Entwicklungshypothese etabliert. Diese besagt, dass eine frühe Fehlentwicklung des Gehirns erst im späteren Leben, im Zusammenspiel mit auslösenden Faktoren, als Schizophrenie klinisch relevant wird (Weinberger, 1987). Die zugrunde liegende „Läsion“ wird in einer Fehlvernetzung fronto-temporo-limbischer Verbindungen (Dyskonnektivität) vermutet (Weinberger and Lipska, 1995). Auch Friston und Frith kommen in der Beurteilung von Studien über kortiko-kortikale Interaktionen zur Annahme, dass bei der Schizophrenie die Konnektivität zwischen präfrontalen und temporalen Arealen gestört ist (Friston and Frith, 1995). Die Fehlvernetzung führe zu einer

neuronalen Hypoaktivität dopaminerger Neurone im präfrontalen Kortex (mesokortikales Dopaminsystem) und, durch den Wegfall der frontalen Hemmung des mesolimbischen Dopaminsystems, zu einer dopaminergen Hyperaktivität im ventralen Striatum (Davis et al., 1991; Weinberger, 1987).

Hintergrund der Entwicklungshypothese waren Versuche an Säugern, bei denen nach der Geburt eine temporolimbische Läsion gesetzt wurde, um die Hypothese einer Vernetzungsstörung zu prüfen. Da unspezifischer psychosozialer Stress beim Menschen das Risiko der Exazerbation einer Schizophrenie erhöht (Hirsch and Weinberger, 1995), setzte man die Tiere nach der Pubertät pharmakologischem Stress in Form von Amphetamin aus, wobei die Gabe von Amphetamin ebenso wie unspezifischer Stress eine ausgeprägte präfrontale Dopaminausschüttung bewirkt (Abercrombie et al., 1989). Tatsächlich konnten bei Ratten mit neonataler temporolimbischer Läsion durch postpubertäre Amphetamingabe Verhaltensauffälligkeiten induziert werden, die sich durch antidopaminerge Medikation besserten (Weinberger and Lipska, 1995). Bei Rhesusaffen mit neonataler Läsion wurde nach präfrontaler Amphetamingabe eine erhöhte Dopaminausschüttung im Striatum festgestellt, während sie bei gesunden Affen und solchen mit *adulter* Läsion erniedrigt war (Heinz et al., 1999; Saunders et al., 1998).

1.2.4 Die Dopaminhypothese

Carlsson und Mitarbeiter postulierten 1963 einen Überschuss an Dopamin (DA) im Gehirn schizophrener Patienten, da die einzig wirksamen Antipsychotika Dopaminrezeptoren blockierten (Carlsson and Lindqvist, 1963). Tatsächlich bewirken alle in der Behandlung der Schizophrenie als wirksam erwiesenen Substanzen eine Blockade am D2-Dopaminrezeptor, der in besonders hoher Dichte im Striatum auftritt, was auf eine erhöhte striatale Dopaminaktivität bei der Schizophrenie schließen lässt (Kapur and Seeman, 2001). Durch die Möglichkeit der Darstellung von Radioliganden mittels PET und SPECT in vivo kann man seit den 1980er Jahren einzelne Schritte der dopaminergen Neurotransmission untersuchen (Synthese von DA, DA-Rezeptordichte, DA-Rezeptorbesetzung, DA-Rücktransport in die Präsynapse). So entstand die erweiterte Dopaminhypothese, welche von einer Dysbalance zwischen dem mesokortikalen und dem mesolimbischen, striatalen dopaminergen Systemen ausgeht. Dabei führe ein hyperaktives mesolimbisches DA-System zu Positivsymptomen wie Wahn und Halluzinationen, und ein hypoaktives mesokortikales DA-System zu Negativsymptomen und kognitiven Störungen (Davis et al., 1991). Bevor weiter auf dieses Modell eingegangen wird, folgt eine Einführung zu den anatomischen und hirnfunktionalen Gegebenheiten des dopaminergen Belohnungssystems.

1.3 Das Dopaminerge Belohnungssystem

Das sogenannte dopaminerge Belohnungssystem (*reward system*) wurde per Zufall entdeckt, als im Rahmen elektrophysiologischer Experimente an Ratten eine Stimulationselektrode fälschlicherweise im Mittelhirn platziert wurde, woraufhin die Ratte sich fortlaufend selbst stimulierte (Olds and Milner, 1954). Dieses System wird im Wesentlichen über Dopamin vermittelt. Die dopaminergen Faserbündel der ventralen tegmental Area (VTA, A 10) und der Substantia nigra projizieren über die mesolimbische Bahn in das ventrale Striatum (VS) einschließlich des Nucleus accumbens, und über die mesokortikale Bahn in den präfrontalen Kortex (PFC), sowie weiterhin in den orbitofrontalen Kortex und das anteriore Cingulum (Ikemoto and Panksepp, 1999).

Abbildung 2.1 gibt einen Überblick zu dopaminergen Projektionen der VTA und den Interaktionen mit dem striato-thalamo-kortikalen Bahnsystem, welches nach Carlsson eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Schizophrenie spielt (Carlsson, 2006). Dabei reguliert der PFC über hemmende und aktivierende Bahnen die Dopaminausschüttung in der VTA. Die dopaminerge Transmission der VTA-Neurone im ventralen Striatum (VS) führt über GABAerge Interneurone im Pallidum zur Modulation der thalamischen Aktivität. Der Thalamus, welcher u.a. als Reizfilter für Signale zum Kortex fungiert („Tor zum Bewusstsein“), nimmt weiterhin Einfluss auf kognitive, sensorische und motorische Prozesse.

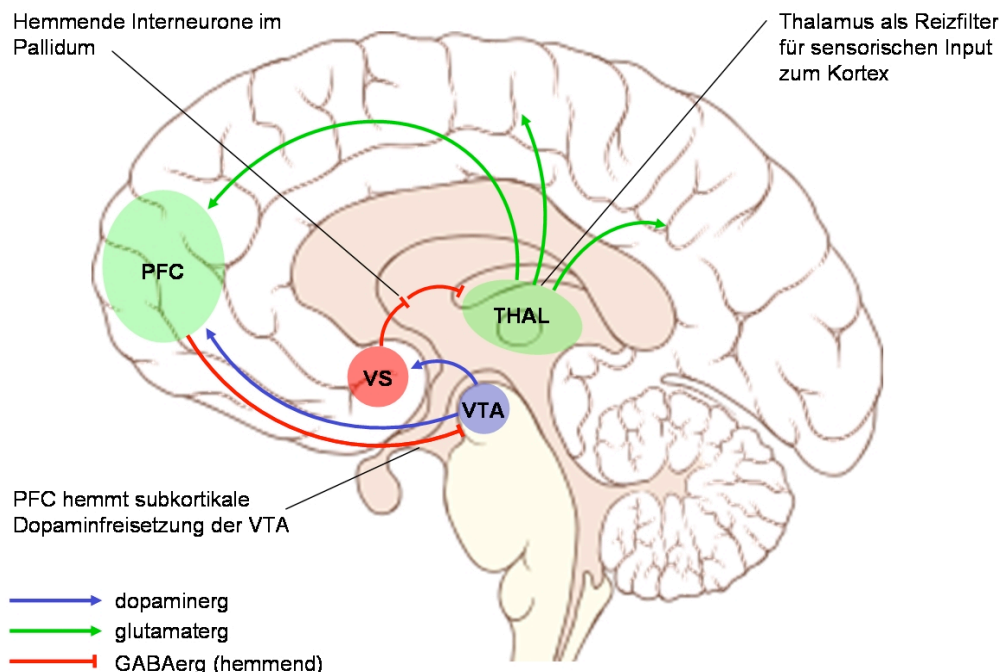


Abbildung 2.1 Dopaminerges Belohnungssystem und Interaktionen. Schematische Darstellung der Bahnsysteme zwischen präfrontalem Kortex (PFC), ventralem Tegmentum (VTA), ventralem Striatum incl. Nucleus accumbens (VS) und Thalamus (THAL) (angelehnt an Carlsson, 2006).

Es wurde gezeigt, dass primäre Verstärker wie Essen, Trinken oder sexuelle Aktivität neuronale Aktivität im Belohnungssystem auslösen, die zu Reaktionen wie psychomotorischer Aktivierung und Annäherung führt (Robbins and Everitt, 1996). Dabei werden alle Verhaltensweisen, die das Belohnungssystem aktivieren, in der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens verstärkt. Dieses System dient somit in erster Linie dem Überleben der Art, ist jedoch wegen der Bewirkung von Verhaltensverstärkung auch für Lernvorgänge von Bedeutung.

Dopamin kann als Neuromodulator sowohl erregend als auch hemmend auf das nachfolgende Neuron wirken, je nach Verteilung der Rezeptorsubtypen. Es werden zwei Familien von G-Protein-gekoppelten transmembranären Dopaminrezeptoren unterschieden, die D1-artigen (D1, D5) und die D2-artigen (D2, D3, D4) (Missale et al., 1998). Die Stimulation eines D1-artigen Rezeptors führt über ein stimulatorisches G-Protein (Gs) zur Aktivierung der Adenylatzyklase (AC) und bewirkt somit einen Anstieg von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP), welches als *second messenger* die Erregbarkeit des Neurons erhöht (siehe Abbildung 2.2). An D2-Rezeptoren hingegen führt Dopamin über ein inhibitorisches G-Protein (Gi) zur Hemmung der AC, was eine Erniedrigung des cAMP-Spiegels, und somit eine verminderte Erregbarkeit der Nervenzelle zur Folge hat. Zusätzlich aktivieren D2-Rezeptoren Kaliumkanäle, wodurch eine Stabilisierung des Membranruhepotentials erreicht wird und die Erregbarkeit des Neurons weiter absinkt. Grundsätzlich kommen die verschiedenen Rezeptorsubtypen in allen Hirnregionen vor, wobei D1-artige in hoher Dichte im präfrontalen Kortex exprimiert sind, während D2-artige Rezeptoren vorwiegend im Striatum auftreten (Lidow et al., 1991).

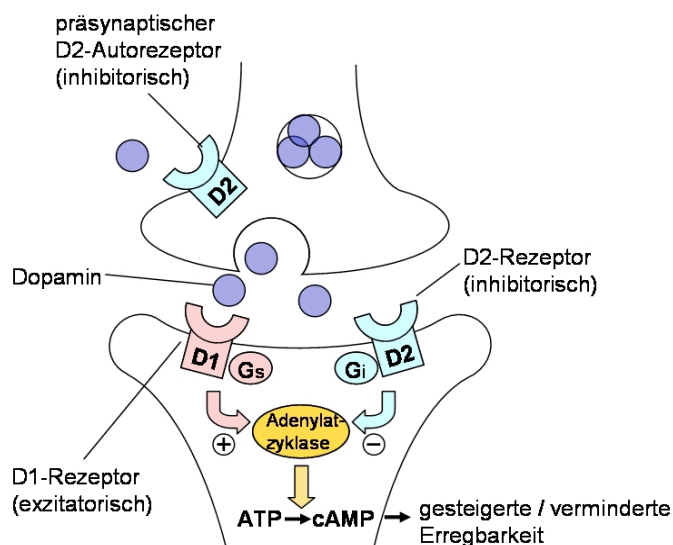


Abbildung 2.2 Wirkungsweise der dopaminergen D1- und D2-Rezeptoren. Entladung des präsynaptischen Neurons führt zur Freisetzung von Dopamin. Bindung von Dopamin an D1-Rezeptoren führt über exzitatorische (=stimulatorische) G-Proteine (Gs) und Aktivierung der Adenylatzyklase zur Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP), welches die Erregbarkeit des Neurons steigert. D2-Rezeptoren führen über Hemmung der Adenylatzyklase zu erniedrigtem cAMP und somit zu verringerter neuronaler Erregbarkeit. Präsynaptische D2-Autorezeptoren bewirken eine *feedback*-Hemmung der DA-Freisetzung.

1.3.1 Funktion von Dopamin im Belohnungssystem

In den elektrophysiologischen Studien von Schultz wurden bei Rhesusaffen Elektroden in der VTA (Ventrale Tegmentale Area) installiert, um die neuronale Aktivität in diesem Ursprungsgebiet dopaminerger Neurone des Ventralen Striatums zu verschiedenen experimentellen Situationen zu messen (Schultz et al., 1993; Schultz et al., 1997). Im Ruhezustand der Tiere fand sich eine kontinuierliche Aktivität in der VTA, das sogenannte *tonische* Dopaminsignal (etwa 5 Impulse/s). Das Eintreffen eines belohnenden Reizes (orale Gabe von Fruchtsaft) ging einher mit einer gesteigerten Aktivität der Neurone (>10 Impulse/s). Diese kurze, situationsgebundene Aktivitätserhöhung wird als *phasisches* Dopaminsignal bezeichnet. Wenn ein Ankündigungsreiz (gelbe Lampe) kurz vor Eintreffen der Belohnung präsentiert wurde, zeigte sich in den ersten Durchgängen des Versuchs keine Aktivitätsänderung während der Ankündigung. Sobald die Affen jedoch den Ankündigungsreiz gelernt hatten (klassische Konditionierung), fand sich das phasische Signal zum Zeitpunkt des Ankündigungsreizes, nicht mehr jedoch bei Erhalt der Belohnung selbst. Spätere Studien bestätigten, dass sowohl *unerwartete Belohnung*, als auch die gelernte *Ankündigung von Belohnung* die DA-Freisetzung im ventralen Striatum durch verstärktes Feuern dopaminerger Mittelhirnneurone bewirkt (Roitman et al., 2004).

Innerhalb des Belohnungsprozesses wurde von Robinson und Berridge die durch einen Reiz induzierte Erwartung als *wanting* (i.S.v. begehren, erwarten) bezeichnet, und sie scheint unabhängig von dem folgenden *liking* (i.S.v. mögen, geniessen) der Belohnung zu existieren (Robinson and Berridge, 1993). Verhaltensmuster, die mit einer Ausschüttung von DA im Nucleus accumbens einhergehen, werden verstärkt, was auf eine enge Verknüpfung zwischen dem dopaminergen Belohnungssystem und dem benachbarten motorischen nigrostriatalen DA-System hinweist. So führte eine vorübergehende Blockierung der dopaminergen Transmission im Nucleus accumbens bei Ratten zu apathischem Verhalten, es wurde jedoch keine Abnahme der Genussreaktion (*hedonic reaction*) beobachtet (Berridge and Robinson, 1998). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das mesolimbische Dopaminsystem *incentive salience* vermittelt. *Incentive salience* wird dabei definiert als die mentale Transformation einer „kalten“ Wahrnehmung in ein attraktives Objekt, welches dadurch Aufmerksamkeit auf sich zieht (*salience* = die Salienz, das Hervorheben), und ist für das Individuum mit dem Anreiz zu einer Verhaltensreaktion verknüpft (*incentive* = der Anreiz, Ansporn, die Motivation). Im Deutschen kann der Begriff *incentive salience* z.B. als „motivierendes Hervorheben“ übersetzt werden.

Walter definiert in diesem Zusammenhang Salienz als die Eigenschaft eines Reizes, unerwartet zu sein, und eine Änderung der Aufmerksamkeit bzw. des Verhaltens zu bewirken (Walter et al., 2005). Wird ein Reiz durch neuronale Aktivität im Belohnungssystem als salient eingestuft, bekommt er für das Individuum eine besondere Bedeutung, und der damit verbundene Ansporn zur Verhaltensreaktion mag von ihm als subjektiv als „Motivation“ erlebt werden. Die anatomische Nähe des mesolimbischen zum nigrostriatalen Dopaminsystem kann als weiteres Indiz dafür angesehen werden, dass Prozesse der Motivation und der Willkürmotorik in motivierten Handlungen nahtlos ineinandergreifen (Berridge and Robinson, 1998).

1.3.2 Erweiterungen zur Dopaminhypothese der Schizophrenie

Die erweiterte Dopaminhypothese beschreibt, wie bereits angedeutet, eine Dysbalance zwischen dem mesokortikalem und dem mesolimbischen DA-System als neurochemisches Korrelat der schizophrenen Symptomatik (Davis et al., 1991). Eine dopaminerge *Hyperaktivität* im mesolimbischen DA-System sei dabei der Auslöser für die Positivsymptome, während eine dopaminerge *Hypoaktivität* im präfrontalen Kortex mit Negativsymptomen und kognitiven Störungen assoziiert sei. Untersuchungen des Dopaminstatus schizophrener Patienten mittels Radioliganden und PET bzw. SPECT scheinen dies auf indirektem Wege zu bestätigen.

So zeigten unbehandelte schizophrene Patienten nach Stimulation mit Amphetamin eine erhöhte Besetzung der D2-Rezeptoren im Striatum, gemessen mit dem Radioliganden IBZM, deren Ausmaß mit dem Schweregrad der Positivsymptome korrelierte (Laruelle et al., 1996). Eine Blockade der DA-Produktion durch AMPT führte bei unmedizierten Patienten gegenüber Gesunden zu einem ausgeprägteren Anstieg unbesetzter striataler D2-Rezeptoren, was auf eine erhöhte intrasynaptische Konzentration von DA im Striatum der Patienten *vor der Blockade* schließen lässt (Abi-Dargham et al., 2000). Dabei sprachen die Positivsymptome derjenigen Patienten, die einen besonders hohen Anstieg unbesetzter Rezeptoren aufwiesen, besser auf die spätere neuroleptische Therapie an. Eine Untersuchung mit dem D1-Radioliganden CNNC112 zeigte eine erhöhte Dichte an D1-Rezeptoren im dorsolateralen präfrontalen Kortex, die mit schlechter Leistung in einem Test zum Arbeitsgedächtnis korrelierte (Abi-Dargham et al., 2002). Die erhöhte D1-Dichte wurde als Ausdruck einer kompensatorischen Hochregulation aufgrund präfrontalen DA-Mangels interpretiert. Die Befunde deuten auf pathophysiologische Zusammenhänge hin zwischen präfrontalem DA-Mangel, D1-Transmission und (kognitiven) Negativsymptomen auf der einen Seite, sowie striataler DA-Hyperaktivität, D2-Transmission und Positivsymptomen auf der anderen (Abi-Dargham, 2004). Die Wirksamkeit der D2-

blockierenden Neuroleptika auf positive Symptome, eine weitere Unterstützung dieser Hypothese, wird im Abschnitt zu den Neuroleptika näher erläutert.

Arvid Carlsson bezog in seine Erweiterung der klassischen Dopaminhypothese die Modulation des subkortikalen DA-Systems durch andere Transmittersysteme mit ein. Demnach hat das mesokortikale DA-System bei Gesunden indirekt über Glutamat und GABAerge Interneurone einen hemmenden, tonischen Einfluss auf das mesolimbische System („Bremse“), während gleichzeitig über direkte glutamaterge Synapsen ein aktivierender, eher phasischer Einfluss existiert („Gaspedal“) (Carlsson, 2006). Bei schizophrenen Patienten sei die normalerweise dominierende kortikale „Bremse“ aufgrund von Funktionsstörungen im Präfrontalkortex (PFC) ausgefallen (siehe Abbildung 2.3). Dadurch komme es zu einer Hyperaktivität der mesolimbischen DA-Neurone im ventralen Tegmentum (VTA), die das ventrale Striatum (VS) aktivieren. Dies führe über GABAerge Interneurone zu einer reduzierten Hemmung des Thalamus. Diese Enthemmung soll dann, aufgrund der verminderten Reizfilterfunktion des Thalamus, eine Überstimulation des Kortex zur Folge haben, die sich in psychotischem Erleben manifestiere. Dabei sei die dopaminerge Hyperaktivität eine *sekundäre* Erscheinung, da sie als Kompensation eines primären Dopaminmangels infolge dysfunktionaler Synapsen auftrete (Dopamindefizit-Hypothese) (Carlsson and Carlsson, 2006).

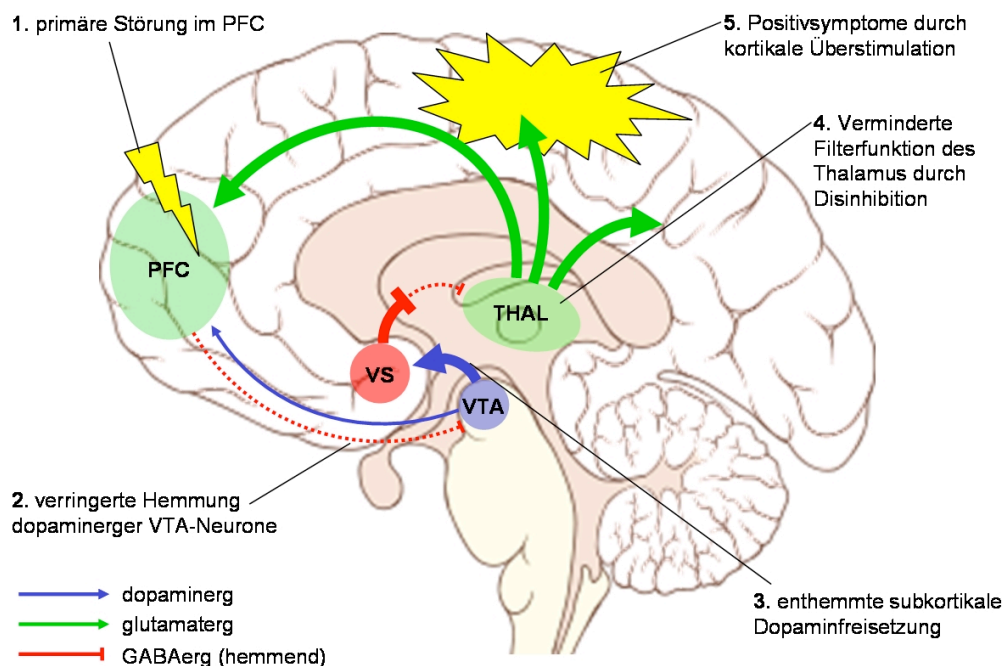


Abbildung 2.3 Neurochemische Veränderungen bei Schizophrenie. Schematische Darstellung der veränderten Interaktionen zwischen präfrontalem Kortex (PFC), ventralem Tegmentum (VTA), ventralem Striatum incl. Nucleus accumbens (VS) und Thalamus (THAL) (angelehnt an Carlsson, 2006). Unterbrochene Pfeile stehen für verminderte Aktivität, verdickte Pfeile für verstärkte Aktivität.

Grace verfolgt einen anderen Ansatz zur Erklärung der Veränderungen des dopaminergen Systems bei der Schizophrenie. Demzufolge gibt es im ventralen Striatum zwei Mechanismen der Ausschüttung von DA, und zwar eine kurze, phasische DA-Freisetzung als Ausdruck synaptischen Feuerns in Reaktion auf einen Stimulus, und eine tonische DA-Freisetzung als Basispegel von extrazellulärem DA (Grace, 1991). Dabei sei das tonische DA von präfrontalen, glutamatergen Afferenzen bestimmt und wirke regulatorisch auf die Intensität des phasischen DA-Signals. Bei der Schizophrenie führe nun eine Minderaktivierung der präfrontalen Neurone zur Erniedrigung des tonischen DA, was eine kompensatorische Erhöhung der phasischen DA-Freisetzung zur Folge habe. Das erhöhte phasische Signal gehe im Sinne einer erhöhten Responsivität auf Umweltreize einher mit Positivsymptomen, während das erniedrigte tonische DA als Korrelat für Negativsymptome angesehen wird. Die Differenzierung der striatalen DA-Aktivität in tonisch und phasisch gilt als allgemein anerkannt und findet sich wieder bei den Primatenversuchen von Schultz zur Untersuchung des Belohnungssystems, die im Abschnitt zum dopaminergen Belohnungssystem besprochen wurden. Die These, dass es bei der Schizophrenie zu einer *Erniedrigung* des tonischen DA komme, beruht hingegen auf indirekten Schlüssen, da die Bestimmung dieses Parameters nur per Mikrodialyse erfolgen kann, und somit auf Tierversuche beschränkt ist. Im Tierversuch existiert jedoch kein anerkanntes Schizophreniemodell.

In einer aktuellen Übersicht von Grace werden diverse modulierende Verbindungen zwischen dem mesolimbischen DA-System und anderen Hirnbereichen, die für das Verständnis der Schizophrenie bedeutsam sind, beschrieben (Grace et al., 2007). In diesem Modell bewirken präfrontal modulierte, *phasische* Entladungssalven der VTA-Neurone (*phasic bursting*) eine dopaminerge Transmission im Nucleus Accumbens (NAcc) hauptsächlich über (exzitatorische bzw. stimulatorische) D1-Rezeptoren, welche das Signal durch Bahnung hippocampaler Afferenzen verstärken. Das spontane, *tonische* Feuern der VTA-Neurone hingegen führe über (inhibitorische) D2-Rezeptoren im NAcc zur Abschwächung präfrontaler Afferenzen. Die phasische DA-Aktivität unterliege im Normalfall einer Kontrollinstanz (*bursting gate*), die im Falle der Schizophrenie gestört sei, was zu unkontrolliert hohen bzw. von adäquaten Stimuli entkoppelten DA-Freisetzungen führe. Dies resultiere, wie bei Carlssons Modell, in einer Enthemmung nachgeschalteter Hirnregionen (ventrales Pallidum, mediodorsaler Thalamuskern), welche ihrerseits kognitive und limbische Funktionen modulieren. Auch Grace sieht in der dopaminergen Störung der Schizophrenie ein sekundäres Geschehen, welches sich auf dem

Boden einer frühen Hirnentwicklungsstörung, in Verbindung mit genetischen Prozessen, bei Ausbruch der Erkrankung manifestiert.

Offenbar existieren verschiedene Modellvorstellungen, um die bei schizophrenen Patienten gefundenen dopaminergen Störungen zu erklären. Eine Schwierigkeit in der Klärung dieser Fragen liegt darin, dass der Invasivität bei der Untersuchung von Patienten (glücklicherweise) ethische Grenzen gesetzt sind, während *post mortem* Studien nur bedingt den neurochemischen Zustand des Hirns in der akuten Psychose zeigen können, und naturgemäß kein Tiermodell diese Erkrankung mit ihren Störungen höherer menschlicher Bewusstseinsfunktionen vollständig wiedergeben kann. Der Verdacht einer Beteiligung von Kandidatengenenen der DA-Rezeptoren an der Schizophrenie wurde in Kopplungsanalysen vorerst nicht klar bestätigt (Tarazi and Baldessarini, 1999). Obwohl ein Polymorphismus des DA abbauenden Enzyms COMT die präsynaptische DA-Aktivität verändert (Harrison and Owen, 2003), wie auch die neuronale Funktion im Präfrontalkortex (Egan et al., 2001), scheint der Einfluss von COMT auf die *Entstehung* der Schizophrenie eher gering zu sein (Tunbridge et al., 2004).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Rolle von DA zumindest für die akute Symptomatik und Therapie der Schizophrenie von zentraler Bedeutung ist, auch wenn die Befunde teils widersprüchlich sind. Die erweiterte Dopaminhypothese, welche eine präfrontale dopaminerge Hypoaktivität am D1-Rezeptor und eine striatale Hyperaktivität am D2-Rezeptor postuliert, wird durch tier- und humanexperimentelle Arbeiten aus der Bildgebung zunehmend gestützt und differenziert. Dabei ist die genaue Art und Herkunft der dopaminergen Störung weiterhin Gegenstand der Diskussion. Darüber hinaus bestehen komplexe Wechselwirkungen zwischen dem dopaminergen System und anderen Transmittersystemen, die im Rahmen der Schizophrenie offenbar ebenfalls gestört sind. Möglicherweise ist die dopaminerge Dysregulation eine Art pathophysiologische „Endstrecke“, die mit psychotischen Symptomen einhergeht, und sich auf dem Boden der erwähnten frontotemporalen Vernetzungsstörung bzw. einer glutamatergen Störung entwickelt.

1.3.3 Glutamat und Serotonin

Neben Dopamin scheinen auch andere Neurotransmitter bei der Symptomatik und Therapie der Schizophrenie eine Rolle zu spielen. Dies wurde u.a. gefolgert aus Erkenntnissen über die Wirkungsweise psychoaktiver Substanzen wie LSD, Psilocybin, Meskalin, PCP und Ketamin, denen gemeinsam ist, dass sie schizophrenieähnliche Zustände auslösen können, und welche

daher für Modellpsychosen eingesetzt werden. Dabei wirken z.B. Ketamin und PCP als Antagonisten am NMDA-Glutamat-Rezeptor präfrontaler Neurone, die ihrerseits das subkortikale dopaminerge System modulieren, und Ketamin kann als einziges Psychotomimetikum auch negative Symptome auslösen (Carlsson et al., 1999). Viele Befunde weisen als primäre Störung der Schizophrenie auf ein glutamaterges Defizit am NMDA-Rezeptor hin, welches nach erfolgter neuronaler Reifung im Erwachsenenalter zur zytotoxischen Zerstörung hemmender GABA-Neurone und schließlich der Pyramidenzellen führt, mit einer resultierenden frontokortikalen Unterfunktion (Braus, 2005). Wie bereits im Abschnitt über die Dopaminhypothese besprochen, liegt in dieser Unterfunktion präfrontaler Projektionen eine mögliche Ursache der erhöhten mesolimbischen Dopaminaktivität, die im Stadium der psychotischen Exazerbation gemessen wurde. Es erscheint daher für eine Theorie zur Genese der Schizophrenie sinnvoller, die Glutamat-Dopamin-Interaktionen zu berücksichtigen, als nur ein singuläres Transmittersystem für verantwortlich zu erklären. Die Gene DAAO, G72 und Neuregulin-1, welche an der Regulation des NMDA-Rezeptors beteiligt sind, zeigten im Gegensatz zu Genen des dopaminergen Systems eine Assoziation mit Schizophrenie (Chumakov et al., 2002; Harrison and Owen, 2003), was die These eines primär glutamatergen präfrontalen Defizits mit nachfolgender dopaminergischer Dysfunktion unterstützt.

Die Bedeutung von Serotonin für die Pathogenese der Schizophrenie ist strittig, in der medikamentösen Behandlung jedoch scheinen Wirkungen am 5-HT-2A-Rezeptor von Bedeutung zu sein (Meltzer et al., 2003), und werden daher im Abschnitt über atypische Neuroleptika näher behandelt. In Modellpsychosen eingesetzte Indolderivate wie LSD oder Psilocybin wirken hauptsächlich als Agonisten am Serotonin-(5-HT-)2A-Rezeptor und führen ebenfalls zu psychotischen Symptomen (Passie et al., 2002; Vollenweider et al., 2000; Hofmann, 1979). Von Meltzer und Vollenweider wird als „gemeinsame Endstrecke“ (1) der subkortikalen dopaminergen Überfunktion bei Schizophrenie, (2) des NMDA-Antagonismus bei Ketamin und PCP, sowie (3) des 5-HT-2A-Agonismus bei Psilocybin und LSD, eine Störung der thalamischen Filterfunktion angenommen, die durch Reizüberlastung (*sensual overflow*) des Kortex zur Psychose führt. Dies steht im Einklang mit dem bereits besprochenen Modell von Carlsson (Carlsson, 2006).

1.4 Neuroleptika

Seit der Entdeckung des ersten Antipsychotikums Chlorpromazin im Jahre 1952 durch Delay und Mitarbeiter ist die Pharmakotherapie die zentrale Säule in der Therapie und

Rezidivprophylaxe der Schizophrenie, was mit einer drastischen Senkung der Hospitalisierung einherging. In einer Metaanalyse mit 3.500 Patienten betrug die Rückfallrate innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre mit neuroleptischer Therapie 19% gegenüber 58% mit Plazebo (Davis et al., 1980). Delay führte 1955 den Begriff „Neuroleptikum“ ein, welcher das gleichzeitige Auftreten von antipsychotischer Wirksamkeit und extrapyramidal-motorischen Störungen (EPMS) als Nebenwirkung beschreiben sollte. Da neuere antipsychotische Substanzen in klinischer Dosierung wenig oder keine EPMS verursachen, wird die Bezeichnung „Neuroleptikum“ im internationalen Sprachgebrauch verstärkt durch „Antipsychotikum“ ersetzt. Eine häufige Unterscheidung ist die in typische (klassische, konventionelle) und atypische Neuroleptika (Atypika, Neuroleptika der zweiten Generation). Für die Atypika, deren Prototyp das 1967 eingeführte Clozapin ist, gibt es derzeit keine klare Definition, es existieren jedoch einige charakteristische Merkmale, die im Folgenden erläutert werden.

1.4.1 Typische Neuroleptika

Die antipsychotische Wirkung von typischen Neuroleptika (z.B. Haloperidol) beruht im Wesentlichen auf der Blockade zentraler Dopaminrezeptoren vom Subtyp D2 und tritt bei einer Rezeptorbesetzung von 60-70% auf (Heinz et al., 1996). Dabei korreliert die antipsychotische Wirksamkeit eng mit der Affinität zum D2-Rezeptor (Seeman, 1986). Ein Depolarisationsblock präsynaptischer dopaminergener Neurone, der zu verminderter DA-Synthese führt, trägt offenbar zum antipsychotischen Effekt bei (Grace et al., 1997).

Die bei üblichen Dosen auftretende Rezeptorbesetzung von 70-90% im Striatum hat häufig das Auftreten von schweren Nebenwirkungen in Form von EPMS zur Folge (Farde et al., 1992). Dies ist bedingt durch die Blockade von D2-Rezeptoren des extrapyramidal-motorischen Systems, dessen dopaminerge Neurone in der Substantia nigra im Mittelhirn entspringen. Beim Morbus Parkinson sind diese dopaminergen Neurone zerstört, und es zeigt sich die klassische Symptomtrias von Ruhetremor, Rigor und Akinese; da eine hohe DA-Rezeptorbesetzung durch Neuroleptika in diesem Bereich zu ähnlichen Bewegungsstörungen führt, spricht man bei dieser Art der EPMS auch vom Parkinsonoid. Andere Formen sind die Frühdyskinesien (Blick- und Schlundkrämpfe, Opsthotonus, choreatiforme Dyskinesien), die Akathisie (Sitzunruhe), sowie die tardiven Dyskinesien (Spätdyskinesien). Die jährliche Inzidenz tardiver Dyskinesien im Erwachsenenalter beträgt bei Behandlung mit typischen Neuroleptika etwa 5%, während die Rate bei Behandlung mit Atypika unter 1% liegt (Correll et al., 2004). EPMS bringen eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität mit sich und erhöhen somit das Risiko eines

vorzeitigen Absetzens der Neuroleptika durch den Patienten (*noncompliance*), was ein wesentlicher Grund für die hohe Rezidivquote der Schizophrenie ist (Hogarty et al., 1974).

1.4.2 Atypische Neuroleptika

Der Begriff „atypisches Neuroleptikum“ oder „Atypikum“ beschreibt im weiteren Sinne eine neuere Generation von Antipsychotika, wie Risperidon, Olanzapin, Amisulprid, Sertindol oder Quetiapin, wobei im engeren Sinne Eigenschaften in der Wirkung gemeint sind, die denen des Clozapin ähneln (Kapur and Seeman, 2001). Dabei wird von den meisten Autoren die Klassifizierung „atypisch“ dann verwendet, wenn ein Neuroleptikum in klinisch relevanten Dosierungen keine oder nur geringe extrapyramidal-motorischen Störungen (EPMS) bewirkt, und keine länger anhaltende Hyperprolaktinämie auslöst. Darüber hinaus werden folgende Kriterien genannt, die aber nicht auf alle Atypika zutreffen: Verbesserte Wirksamkeit auf Negativsymptome, überlegene Wirksamkeit bei Therapieresistenz, Effizienz bei der Behandlung kognitiver Störungen. Eine Metaanalyse mit Daten von über 7.000 Patienten zeigte 30% mehr EPMS bei typischen gegenüber als atypisch klassifizierten Neuroleptika, sowie für die Atypika Risperidon und Olanzapin bei umgerechnet 6% der Patienten eine signifikante Verbesserung der Negativsymptome gegenüber Haloperidol (Leucht et al., 1999). Hinsichtlich der Wirksamkeit auf die primäre Negativsymptomatik zeigte sich in einer weiteren Metaanalyse jedoch keine eindeutige Überlegenheit gängiger Atypika gegenüber konventionellen Neuroleptika, da die in vielen Studien festgestellten Unterschiede meist durch vergleichsweise hohe Dosierungen der typischen Neuroleptika bedingt sind, im Sinne sekundärer pharmakogener Negativsymptome (Murphy et al., 2006).

Zur Erklärung „atypischer Effekte“ werden verschiedene Befunde und Modelle herangezogen. So ist die D2-Rezeptorbesetzung der Atypika bei vergleichbarer antipsychotischer Wirkung mit z.B. 40-60% für Clozapin wesentlich geringer als die der Typika mit 70-90% (Farde et al., 1992), die Besetzung der D1- und 5-HT-Rezeptoren hingegen höher (Nordstrom et al., 1995). Die D2-Blockade scheint jedoch nach wie vor notwendig zu sein für eine antipsychotische Wirksamkeit (Kapur and Mamo, 2003). Laut Kapur und Mitarbeitern bewirke jedes Neuroleptikum durch Hemmung der dopaminergen Transmission im mesolimbischen Dopaminsystem eine Dämpfung der gestörten Salienz (*aberrant salience*), also einen Rückgang der pathologisch gesteigerten Zuweisung von Bedeutsamkeit gegenüber primär unwichtigen Umweltreizen, und somit eine Reduzierung der Positivsymptome (Kapur, 2003). Eine PET-Studie mit den Atypika Olanzapin und Risperidon zeigte, dass die striatale D2-Besetzung im

direkten Zusammenhang steht mit der medikamentösen Wirkung auf Positivsymptome, nicht jedoch mit dem Effekt auf die Negativsymptome (Agid et al., 2007).

Weiterhin ist bei Atypika eine schnellere Ablösung vom D2-Rezeptor festgestellt worden, die zum verminderten Auftreten von EPMS beitragen soll (Kapur and Seeman, 2001). Meltzer und Mitarbeiter merkten kritisch an, dass dies nur für Clozapin und Quetiapin zutrefte, während andere Atypika wie Olanzapin und Risperidon wegen ihrer hohen D2-Affinität nach Kapurs Rechenmodell auch eine langsame D2-Ablösung haben müssten, und weisen daher die These von der schnellen Ablösung als alleinige Erklärung der Atypizität zurück (Meltzer et al., 2003). Die Autoren schlagen stattdessen vor, ein hohes Verhältnis zwischen der Affinität zum Serotonin-(5-HT)-2A-Rezeptor und der Affinität zum D2-Rezeptor als Indikator für atypische Wirksamkeit zu verwenden. Die atypische Wirkung sei dann erklärbar durch den synergistischen Effekt von niedriger D2-Blockade, also unter der kritischen Schwelle für EPMS, und der Blockade von 5-HT-2A- und anderer Serotoninrezeptoren in Kortex und VTA, die modulatorisch auf glutamaterge, GABAerge und dopaminerge Neurone in den beteiligten Hirnregionen einwirken.

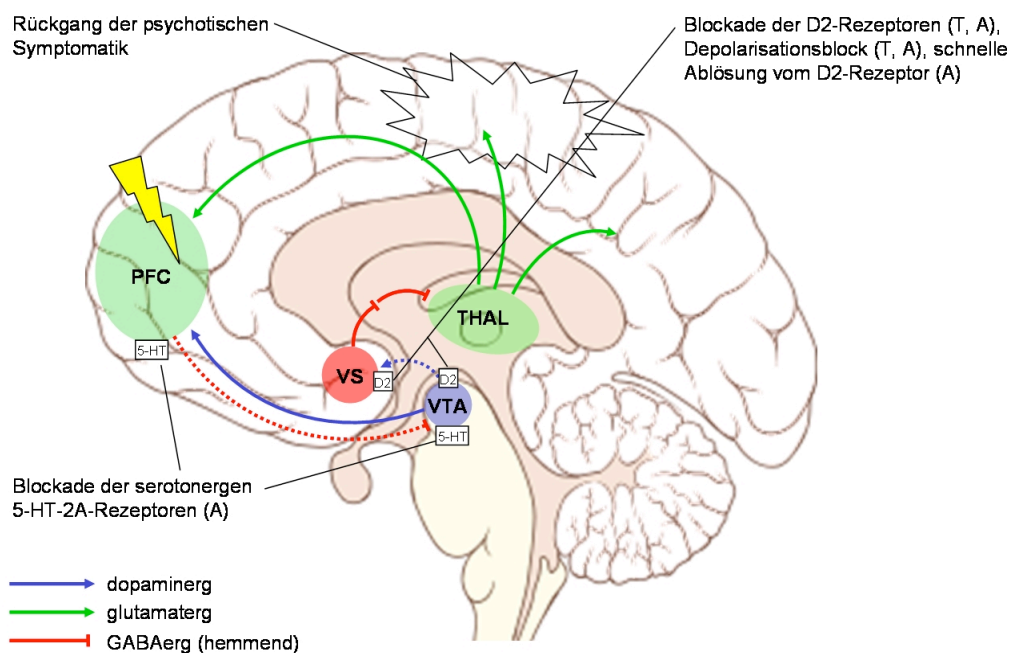


Abbildung 2.4 Wirkungsweise von Neuroleptika. Schematische Darstellung möglicher Wirkmechanismen typischer (T) und atypischer (A) Neuroleptika bei Schizophrenie. Es werden Interaktionen zwischen präfrontalem Kortex (PFC), ventralem Tegmentum (VTA), ventralem Striatum incl. Nucleus accumbens (VS) und Thalamus (THAL) gezeigt (angelehnt an Carlsson, 2006). Unterbrochene Pfeile stehen für verminderte Aktivität. Blockade von D2- und 5-HT-Rezeptoren sowie Depolarisationsblock dopaminergener Neurone führen zur Normalisierung der Funktionen von VS und Thalamus und somit zum Rückgang psychotischer Symptome.

Die Abbildung 2.4 zeigt eine Synopsis der gängigsten Hypothesen zur Wirksamkeit typischer und atypischer Neuroleptika, auf dem Boden des besprochenen Schizophreniemodells nach Carlsson (Carlsson, 2006). Die Blockade der D2-Rezeptoren und der Depolarisationsblock dopaminergener Neurone führen demnach zu reduzierter dopaminerge Transmission in VTA und ventralem Striatum. Dadurch wird die übersteigerte Zuweisung von Bedeutsamkeit gegenüber Wahrnehmungen (*incentive salience*) verringert (Kapur, 2003), bzw. die durch Enthemmung thalamischer Kerngebiete bedingte Reizüberflutung des Kortex eingedämmt (Carlsson, 2006).

Als weitere Mechanismen atypischer Wirksamkeit werden diskutiert: bevorzugte Blockade präsynaptischer D2-Autorezeptoren, partieller Agonismus bei neueren DA-stabilisierenden Substanzen wie Aripiprazol, sowie verstärkte Induktion von neuronaler Plastizität und synaptischer Reorganisation (*remodelling*) in Striatum, präfrontalem Kortex und Hippocampus (Horacek et al., 2006). Ferner führen Neuroleptika zu einem Anstieg der Synthese des neuronalen Aktivitätsmarkers c-fos im Nucleus accumbens (NAcc), wobei typische Neuroleptika einen Anstieg von c-fos im dorsolateralen Striatum bewirken, der Schlüsselregion für EPMS, während Atypika wie Olanzapin und Clozapin mit erhöhter c-fos Expression im medial präfrontalen Kortex (mPFC) einhergehen (Robertson et al., 1994). Wie bereits an anderer Stelle ausgeführt, erzeugt bei Lernprozessen die Erwartung eines neuen bzw. belohnenden Reizes neuronale Aktivität im NAcc, während der Erhalt der Belohnung im mPFC vermittelt wird (Knutson et al., 2001b; Schultz et al., 1997). Die regionale Spezifität der c-fos Expression, in Verbindung mit Unterschieden im belohnungsassoziierten Lernen (*incentive learning*) in Abhängigkeit von der Medikation, wurde als weiterer Hinweis für differentielle Wirkungen von Antipsychotika auf das Belohnungssystem gesehen (Beninger, 2006).

2 STAND DER FORSCHUNG

2.1.1 *fMRT-Studien zum Belohnungssystem*

Im Abschnitt über die Dopaminhypothese wurden bereits Studien vorgestellt, die mittels PET und SPECT verschiedene Aspekte des dopaminergen Status in den subkortikalen Strukturen des Belohnungssystems am Patienten gemessen haben. Es stellt sich die Frage, mit welcher Methode die dynamische Funktion des Belohnungssystems am Menschen untersucht werden kann. Zwei Punkte sind hier von Bedeutung: (1) Wie dargelegt wurde, besteht der Belohnungsprozess aus einer antizipatorischen Phase (Erwartungsphase) und einer konsumatorischen Phase (Eintreffen der Belohnung). Dabei scheint nur die Erwartungsphase über die Aktivität dopaminerger Neurone im ventralen Striatum bzw. Nucleus accumbens vermittelt zu werden. Es bedarf daher einer Methode, welche eine hohe zeitliche Auflösung besitzt, um die neuronale Aktivität der Erwartungsphase von der Aktivität in der Konsumphase zu trennen. (2) Die tierexperimentellen Arbeiten beruhen auf dem Einbringen von Elektroden in das Striatum bzw. die VTA. Für die Untersuchung der Aktivität subkortikaler Hirnbereiche am Menschen wird eine weniger invasive Methode benötigt. Für diese Anforderungen ist die fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) die Methode der Wahl.

In einer fMRT-Studie demonstrierten Breiter und Mitarbeiter bei kokainabhängigen Probanden Aktivierungen im Nucleus accumbens, wenn sich die Probanden während einer Kokaininfusion in der Phase des Verlangens befanden, nicht jedoch in der Phase des Rauschgefühls (Breiter et al., 1997). Bei Abhängigkeit scheint demnach das Belohnungssystem in Zusammenhang mit dem Verlangen nach einer Substanz zu stehen, nicht jedoch mit der darauf folgenden Rauschwirkung, die vermutlich in opioidergen Arealen des medialen präfrontalen Kortex verarbeitet wird.

Um Belohnungsprozesse beim Menschen ohne pharmakologische Intervention weiter zu untersuchen, wurden visuelle Aufgaben entwickelt, in denen die Probanden während der fMRT-Messung Geld gewinnen konnten (Breiter et al., 2001; Knutson et al., 2001a). In den Studien zu dieser Dissertation wurde das Belohnungsparadigma von Knutson und Mitarbeitern verwendet (Knutson et al., 2001a). Es ist ein visuelles Reaktionsspiel, bei dem das Gewinnen und Verlieren von Geld als quantifizierbares Substrat für Belohnung und Bestrafung beim Menschen eingesetzt wurde. Dabei war der Gewinn- bzw. Verlustprozess in eine Erwartungs- und eine Ergebnisphase unterteilt, die jeweils durch einen konditionierten Reiz angekündigt wurde. Während der Erwartung von möglichem Gewinn fand sich bei gesunden Probanden, ähnlich wie bei den oben

beschriebenen Primatenversuchen von Schultz (Schultz et al., 1993; Schultz et al., 1997), eine selektive Aktivierung des Nucleus accumbens, die in ihrer Intensität mit der Höhe des Geldbetrags korrelierte (Knutson et al., 2001b; Knutson et al., 2001a). In der Ergebnisphase, in welcher die Probanden eine Rückmeldung über den gerade gewonnenen Geldbetrag erhielten, zeigten sich Aktivierungen im (opioidergen) medialen präfrontalen Kortex, nicht jedoch im Nucleus accumbens bzw. ventralen Striatum, was darauf hinweist, dass der eigentliche Erhalt bzw. Genuss der Belohnung nicht im subkortikalen, dopaminergen Teil des Belohnungssystems verarbeitet wird.

Weitere Studien haben gezeigt, dass Aktivierungen im ventralen Striatum bzw. Nucleus accumbens nicht nur durch Reize ausgelöst werden, die eine Belohnung ankündigen, sondern auch durch aversive oder emotional neutrale Reize (Becerra et al., 2001; Zink et al., 2003). Diese Ergebnisse wurden von Zink und Mitarbeitern im Einklang mit Robinson und Berridge in der Art gedeutet, dass die Funktion des ventralen Striatum im Zuschreiben von Salienz, oder „motivierenden Hervorheben“ (*incentive salience*) liegt (Zink et al., 2003).

2.1.2 Konzept der gestörten Salienz (*aberrant salience*)

Einige Autoren haben auf Zusammenhänge zwischen der Funktion des dopaminergen Belohnungssystems und der erweiterten Dopaminhypothese der Schizophrenie hingewiesen (Heinz, 2002; Kapur, 2003). In seinem Konzept „*psychosis as a state of aberrant salience*“ beschreibt Kapur, in ähnlicher Weise wie Heinz, Zink und Robinson, dass die subkortikale Dopamintransmission eine zentrale Rolle bei der Vermittlung von *motivational salience* spielt. Bei diesem Vorgang werden Reize als motivierend und bedeutsam aus dem Kontext hervorgehoben, und spornen zu einer Verhaltensreaktion an. Im Zustand der Psychose komme es durch erhöhte synaptische DA-Spiegel zu einer unkontrollierten, nicht mehr situationsadäquaten Zuschreibung von *motivational salience*. Plötzlich würden bisher unwichtige externe Sinneseindrücke bzw. interne Reize (Gedanken, Ideen, innerer Dialog) als salient, also anspornend und bedeutsam erlebt. Dies führe zu Halluzinationen bzw. Bedeutungs- und Beziehungserleben und mündet im Laufe der Zeit, als Folge von Umlernprozessen und kompensatorischer Wahnbildung, in dem Vollbild der Psychose. Das Konzept der *aberrant salience* bezieht sich ausdrücklich auf den psychotischen Zustand innerhalb der Schizophrenie, also auf die Positivsymptomatik, während die Negativsymptome damit nicht direkt erklärt werden.

2.1.3 Bildgebung des Belohnungssystems bei schizophrenen Patienten

Nach diesen Überlegungen würde man bei der Untersuchung unmedizierter schizophrener Patienten eine neuronale Hyperaktivität des Belohnungssystems erwarten, sowie einen Zusammenhang mit Positivsymptomen. Dieser Zusammenhang zeigte sich in zwei fMRT-Studien jedoch nicht. Juckel und Mitarbeiter fanden bei der Erwartung von Geldgewinn eine *verminderte* Aktivität im ventralen Striatum, die mit einer Erhöhung der Negativsymptome, nicht jedoch der Positivsymptome einherging (Juckel et al., 2006b). Die Autoren argumentieren, dass die in PET-Studien gezeigte Steigerung des Dopaminumsatzes bei den Patienten sich als stärkeres „Rauschen“ (*noise*) manifestiere, gegen das sich die stimulusinduzierte phasische Dopaminausschüttung nicht mehr ausreichend abhebt (reduziertes Signal-Rausch-Verhältnis). Es komme dann zu einer reduzierten Fortleitung des für Bedeutsamkeit (*saliency*) kodierenden Signals im Belohnungssystem, was sich in verminderten ventral striatalen Hirnaktivierung, wie auch in der erhöhten Negativsymptomatik, insbesondere der Motivationsstörung, niederschlägt.

In einer fMRT-Studie wurden 13 produktiv psychotische schizophrene Patienten, die mit Atypika behandelt (N = 8) bzw. ohne medikamentöse Therapie (N = 5) waren, mit einem Paradigma zum *prediction error* (PE) von möglichem Geldgewinn untersucht (Murray et al., 2007). Als PE gilt die Differenz zwischen erwartetem und tatsächlichem Ergebnis, und diese psychische Funktion geht einher mit Aktivierungen in den dopaminergen Strukturen des Belohnungssystems (ventrales Striatum bzw. Nucleus accumbens, VTA) (Schultz, 2006), ähnlich den Belohnung, Bestrafung oder Neuigkeit ankündigenden Reizen, die im Rahmen des *incentive saliency* Konzeptes vorgestellt wurden. In der Studie von Murray und Mitarbeitern zeigte sich für den PE von Geldgewinn eine verringerte Aktivierung im rechten ventralen Striatum, sowie in Ursprungsarealen dopaminergener Neurone des Mittelhirns, und erhöhte Aktivierungen in diesen Hirnbereichen bei der Neutralbedingung. Dabei waren die verringerten Aktivierungen im Mittelhirn unabhängig von der Medikation, und wurden von den Autoren als Ausdruck einer durch die Schizophrenie bedingten dopaminergen Störung betrachtet. Es trete, in Anlehnung an Kapurs erwähntes Modell der *aberrant saliency*, eine gestörte Verarbeitung salienter bzw. motivationaler Reize auf, die Positiv- wie auch Negativsymptome nach sich ziehe.

In beiden Studien (Juckel et al., 2006a; Murray et al., 2007) fand sich eine verminderte Aktivierung im ventralen Striatum (VS) als Reaktion auf kontextuell wichtige Reize, in der zweiten Studie (Murray et al., 2007) zusätzlich eine erhöhte Reaktion auf neutrale, im Rahmen der Aufgabe an sich unwichtige Reize. Die bei schizophrenen Patienten festgestellte

dopaminerge Überfunktion im Striatum führt also möglicherweise nicht nur zu einer erhöhten Zuschreibung von Bedeutsamkeit gegenüber eigentlich unwichtigen Eindrücken, und damit zu Halluzinationen und Beziehungserleben. Sie könnte auch, durch reduzierten Kontrast zwischen vormals Wichtigem und Unwichtigem, eine Abschwächung der physiologischen Funktion des Belohnungssystems nach sich ziehen, die sich auf der neuronalen Ebene als verminderte Aktivierung im Belohnungsparadigma zeigt, und auf Symptomebene als Motivationsstörung und Apathie.

Es bleibt jedoch die Frage, wie sich auf der neurochemischen Ebene eine *verminderte* Aktivierung im VS bei salienten Reizen mit dem häufig replizierten Befund einer subkortikalen dopaminergen *Hyperaktivität* überein bringen lässt. Folgende drei Erklärungen sind denkbar:

(1) Eine enthemmte Dopaminfreisetzung der VTA-Neurone führt zu relativer Erhöhung der Transmission über postsynaptische (inhibitorische) D2-Rezeptoren, und bewirkt dadurch eine Hemmung der Aktivität im ventralen Striatum. Diese Erklärung fußt auf folgenden Überlegungen: (1.1) Im ventralen Striatum finden sich überwiegend D2-Rezeptoren (Lidow et al., 1991); (1.2) Postsynaptische D2-Rezeptoren werden erst durch hohe Konzentrationen von Dopamin aktiviert (Trantham-Davidson et al., 2004); (1.3) Dopamin bewirkt an postsynaptischen D2-Rezeptoren eine Hemmung der neuronalen Aktivität (Missale et al., 1998).

(2) Die synaptische dopaminerge Transmission im ventralen Striatum ist selektiv (D1) oder generell (D1, D2) gestört, daher findet trotz erhöhter DA-Ausschüttung eine verringerte Fortleitung des DA-Signals statt. Hintergrund dieser Interpretation: (2.1) Die Hirnaktivierung im Nucleus accumbens bzw. ventralen Striatum, gemessen durch das BOLD-Signal in der fMRT, spiegelt am ehesten die postsynaptische, über D1-Rezeptoren vermittelte Dopamintransmission wieder (Knutson and Gibbs, 2007). Es wird also in der fMRT im ventralen Striatum lediglich das (via D1-Rezeptoren) *fortgeleitete* Signal gemessen, unabhängig vom Ausmaß der DA-Ausschüttung der VTA-Neurone. (2.2) Laut Carlsson führt bei Schizophrenie ein primärer oder sekundärer Defekt dopaminerges Synapsen zu einer reduzierten dopaminergen Transmission, und in Folge zu kompensatorisch erhöhter DA-Ausschüttung (Carlsson, 2006). Trotz des in PET-Studien gezeigten Überangebots an DA müsste die der VTA nachfolgende Hirnregion (das ventrale Striatum) vermindert aktiviert sein.

(3) Das erniedrigte BOLD-Signal bei der Erwartung von Gewinn beruht auf erhöhter Reaktion auf neutrale Kontrollreize. Hintergrund: (3.1) In der Psychose findet durch subkortikale dopaminerge Hyperaktivität eine erhöhte Reaktion des Belohnungssystems auf unbedeutende Reize statt, entsprechend dem Konzept der gestörten Salienz (Heinz, 2002; Kapur, 2003). (3.2)

Aktivierungen in der fMRT werden stets durch die Subtraktion von zwei experimentellen Bedingungen gebildet, die sich nur in der zu untersuchenden Qualität unterscheiden (sog. Kontrast). Die Aktivierungen in der oben genannten Studie beziehen sich auf den Kontrast „Erwartung von möglichem Geldgewinn“. Dieser Kontrast wurde gebildet, indem die Aktivierung bei neutralen Reizen von jener bei Reizen, die möglichen Geldgewinn ankündigten, subtrahiert wurde. Eine erhöhte Reaktion auf den neutralen Reiz würde daher zu einem erniedrigten BOLD-Signal bei dem genannten Kontrast führen, auch wenn die Reaktion auf Gewinn ankündigende Reize „normal“ wäre. (3.3) Dieser Effekt wurde in zwei aktuellen Studien beschrieben (Jensen et al., 2007; Murray et al., 2007).

Eine Klärung dieser Möglichkeiten wird erst durch weitergehende Analysen der einzelnen Experimentalbedingungen (Erklärung 3) bzw. durch weitere Studien gelingen, in denen hirnfunktionale (fMRT) mit neurochemischen Bildgebungsmethoden (PET, SPECT) kombiniert sind (Erklärung 1,2). Dennoch lässt sich festhalten, dass es plausible Erklärungsansätze für die veränderte Hirnaktivierung bei unmedizierten Patienten gibt. Diese sollen als Grundlage dienen für die im Folgenden vorgestellte Untersuchung des Einflusses von Neuroleptika auf das Belohnungssystem bei schizophrenen Patienten.

2.1.4 Anhedonie oder Motivationsstörung durch Neuroleptika?

Wie eingangs erwähnt, ist als weitere unerwünschte Wirkung typischer Neuroleptika ein depressives Syndrom festgestellt worden (Helmchen and Hippus, 1967), welches in Verbindung mit kognitiven Defiziten später als sekundäre Negativsymptomatik bezeichnet wurde (Carpenter et al., 1988). Wise stellte in tierexperimentellen Untersuchungen fest, dass durch DA-Antagonisten das Bemühen der Tiere um angenehme Substanzen sich verringerte, durch DA-Agonisten jedoch wiederhergestellt wurde, woraus die Anhedoniehypothese abgeleitet wurde (Wise 1982). Diese besagt, dass eine Blockade der dopaminergen Transmission im striatalen Belohnungssystem zur Anhedonie führt, dem Verlust an Freud- und Genussfähigkeit, und sich im Verhalten als vermindertes Bemühen um Belohnung zeigt. Harrow und Mitarbeiter fanden diese Hypothese bei der Untersuchung neuroleptisch medizierter Patienten bestätigt, da bei Patienten mit langfristiger neuroleptischer Medikation unabhängig von EPMS gehäuft depressive Symptome auftraten (Harrow et al., 1994). Tatsächlich zeigte sich eine Korrelation zwischen hoher D2-Besetzung (>75%) und von Patienten angegebener Dysphorie (*negative subjective experience*) (de Haan et al., 2003).

Andere Autoren schlagen eine Differenzierung der Anhedonie in unterschiedliche Anteile vor, von denen offenbar nicht alle bei der Schizophrenie gestört sind. In einer SPECT-Studie mit dem Radioliganden IBZM korrelierte bei neuroleptisch behandelten Patienten die D2/D3-Rezeptorbesetzung im Striatum mit dem Ausmaß der Motivationsstörung (SANS-Symptomsubskala *avolition/apathy*), nicht jedoch mit der Anhedonie (Subskala *anhedonia*) (Heinz et al., 1998). Dies wurde als Bestätigung der These von Robinson und Berridge gewertet, nach welcher die dopaminerge Aktivität im ventralen Striatum innerhalb des Belohnungsvorgangs nicht den Genuss, sondern die dem Genuss vorangehende motivierende Hinwendung vermittelt (Berridge and Robinson, 1998). Nach Heinz und Mitarbeitern führt also bei der neuroleptischen Therapie die Blockade striataler D2-Rezeptoren zu einer Störung der Motivation, und nicht zu einer Beeinträchtigung der Genussfähigkeit im Sinne der Anhedonie (Heinz, 1999). Ein festgestellter Zusammenhang zwischen reduzierter DA-Rezeptorsensitivität und erhöhter Negativsymptomatik bei neuroleptisch medizierten Patienten könnte ebenfalls Ausdruck einer dysfunktionalen Verarbeitung belohnungsrelevanter Reize sein (Schmidt et al., 2001). Zu ähnlichen Schlüssen kamen auch phänomenologische Untersuchungen der schizophrenen Symptomatik, in welchen den Patienten, auf dem Boden inkohärenten Selbst- und Welterlebens, eine gestörte motivationale Ausrichtung auf belohnende Ziele attestiert wurde, während die spontane Genussfähigkeit nach wie vor erhalten sei (Juckel et al., 2003).

2.1.5 Besonderheiten des Atypikums Olanzapin

Im experimentellen Teil dieser Dissertation werden zwei Studien zur Untersuchung des Belohnungssystems bei neuroleptisch behandelten schizophrenen Patienten vorgestellt. Während in der ersten Studie verschiedene Atypika zum Einsatz kamen, wurde in der zweiten Studie eine Umstellung von typischen Neuroleptika auf Olanzapin durchgeführt. Die Wirkung dieser Substanz auf das mesolimbische Dopaminsystem ist daher von besonderem Interesse.

Das Atypikum Olanzapin wird häufig in der Behandlung der Schizophrenien eingesetzt. Klinische Studien belegen die Wirksamkeit von Olanzapin auf Positiv- und Negativsymptome bei vergleichsweise geringen EPMS (Beasley, Jr. et al., 1996). Die Substanz hat ein breiteres Bindungsprofil als z.B. Haloperidol, mit einer hohen Affinität zu den Rezeptorsubtypen D1, D2, D3 (dopaminerg), 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃ (serotonerg), α 1 (adrenerg), H1 (histaminerg) sowie muscarinergen Subtypen, und scheint selektiv das mesolimbische und mesokortikale, nicht jedoch das nigrostriatale DA-System zu beeinflussen (Bymaster et al., 1997). So kommt es bei Ratten durch Olanzapin zu einer selektiven Reduktion der Aktivität mesolimbischer, nicht

jedoch nigrostriataler DA-Neurone, was die geringen EPMS erklären kann (Stockton and Rasmussen, 1996). Andere Studien demonstrierten eine durch Olanzapin erhöhte extrazelluläre DA-Ausschüttung im präfrontalen Kortex sowie im Nucleus accumbens (Gessa et al., 2000). Olanzapin verstärkte im Gegensatz zu Haloperidol die präfrontale Ausschüttung von Dopamin (Zhang et al., 2000; Li et al., 1998), was die bei Schizophrenie gestörte präfrontale Kontrolle des subkortikalen Dopaminsystems positiv beeinflussen kann (Weinberger, 1993; Sesack and Carr, 2002). Dieser Effekt beruht möglicherweise auf der Kombination von moderatem D2- und ausgeprägtem 5-HT-2A-Antagonismus (Meltzer et al., 2003).

Die antipsychotische Wirksamkeit erreicht Olanzapin, wie alle Neuroleptika, durch die vermutlich über Besetzung von D2-Rezeptoren vermittelte Dämpfung erhöhter mesolimbischer DA-Aktivität, und reduziert auf diese Weise die gestörte Zuschreibung von Bedeutsamkeit gegenüber inneren und äußeren Reizen (Kapur and Mamo, 2003). Dabei wird die physiologische Funktion des dopaminergen Belohnungssystems, und damit eine „gesunde“ Ausprägung von Motivation als Triebfeder für zielgerichtetes Verhalten, durch Olanzapin möglicherweise weniger stark beeinträchtigt, als dies durch typische Neuroleptika wie Haloperidol der Fall ist.

2.1.6 Funktionelle Bildgebung zu Olanzapin

Einige der tierexperimentellen Befunde sind mithilfe von PET-Studien an gesunden Probanden und schizophrenen Patienten repliziert worden. So kommt es nach Gabe von Olanzapin zu einer erhöhten Besetzung der D2-Rezeptoren (Nordstrom et al., 1998; Raedler et al., 1999). In einer randomisierten Doppelblindstudie mittels *raclopride*-PET wurde bei Patienten mit niedrig dosiertem Olanzapin (5 mg) im Vergleich zu Haloperidol in ebenfalls niedriger Dosis (2 mg) eine signifikant erniedrigte D2-Rezeptorbesetzung ermittelt (Zipursky et al., 2005). Bei der zweiten PET-Messung nach Erhöhung der Dosis beider Substanzen auf 20 mg zeigte sich in beiden Gruppen eine striatale D2-Rezeptorbesetzung von über 70%, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen Olanzapin und Haloperidol. Eine weitere PET-Studie mit dem Radioliganden *fallypride* ergab für die Patientengruppe Olanzapin (18 mg) im Vergleich zu hochdosiertem Haloperidol eine signifikant erniedrigte Besetzung von D2-/D3-Rezeptoren in der Substantia nigra bzw. der VTA (Kessler et al., 2005). Weitere Studien berichten von verminderter striataler D2-Rezeptorbesetzung bei Patienten, die mit Olanzapin behandelt waren, im Vergleich zu Patienten mit Haloperidol (Pilowsky et al., 1996; Bernardo et al., 2001; Xiberas et al., 2001), obwohl einige Studien keine Unterschiede in diesem Punkt fanden (Kessler et al., 2005).

Die bereits erwähnte regionale Spezifität von Olanzapin wurde im Humanexperiment bestätigt. Eine PET-Studie mit schizophrenen Patienten zeigte, dass die einmalige Gabe von 15 mg Olanzapin die neuronale Aktivität im ventralen Striatum erhöht, während nach 10 mg Haloperidol neben dem ventralen auch das dorsale Striatum aktiviert war (Lahti et al., 2005).

Auch in einigen fMRT-Studien fanden sich Unterschiede in der Hirnaktivierung bei Behandlung mit Olanzapin gegenüber Haloperidol. Eine Studie mit einem simplen motorischen Paradigma (*finger tapping task*) demonstrierte im Vergleich zweier Patientengruppen (Haloperidol versus Olanzapin) unterschiedliche Aktivierungsmuster in den Basalganglien, als Teile des motorischen Netzwerkes (Muller et al., 2003). Bei einer fMRT-Studie mit einem Paradigma zum Arbeitsgedächtnis (*2 back task*) wurde die effektiven Konnektivität mittels *structural equation modeling* untersucht (Schlosser et al., 2003). Es ergab sich für die Patientengruppe mit Haloperidol eine verringerte parieto-frontale Konnektivität in der linken Hemisphäre. Darüber hinaus zeigte sich bei der Gruppe mit Olanzapin eine erhöhte interhemisphärische Konnektivität, bei einer verringerten Konnektivität (*reduced path coefficients*) in präfrontalen Arealen rechtsseitig, sowie parieto-temporalen Netzwerken der linken Hemisphäre.

Weitere Bildgebungs- und tierexperimentelle Studien, die den Einfluss von Olanzapin und anderen Neuroleptika auf das Belohnungssystem untersuchen, werden im Diskussionsteil vorgestellt.

3 FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN

In Vorarbeiten wurde bereits beschrieben, dass schizophrene Patienten ohne antipsychotische Medikation bei einem Belohnungsparadigma eine gestörte Hirnaktivierung im Belohnungssystem aufweisen (Juckel et al., 2006b). Im Anschluss soll nun der Effekt verschiedener Neuroleptika auf die Aktivierung dieser Hirnstrukturen bei schizophrenen Patienten untersucht werden. Es soll geprüft werden, ob sich dabei ein Unterschied zeigt zwischen Aktivierungen bei typischen Neuroleptika im Vergleich zu Atypika bzw. zu dem Atypikum Olanzapin, und in welchem Zusammenhang diese Aktivierungen mit der Symptomatik der Patienten stehen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Studien mit unterschiedlichem Untersuchungsdesign durchgeführt:

(1) Querschnittstudie: In dieser Pilotstudie wurden drei Gruppen von Probanden (Patienten mit typischen Neuroleptika, Patienten mit atypischen Neuroleptika, gesunde Kontrollen) zu jeweils einem Zeitpunkt mittels fMRT während der Ausführung eines Belohnungsparadigmas in Form eines Geldgewinnspiels untersucht. Da bis dato keine vergleichbare Arbeit existierte, diente diese Studie der explorativen Datenerhebung, und wurde daher mit dem überschaubaren logistischen Aufwand eines Querschnittsdesigns durchgeführt.

(2) Längsschnittstudie: Im Anschluss an die Querschnittstudie wurde die aufwendigere Längsschnittstudie durchgeführt, um die Vorergebnisse mit verbesserter Methodik zu prüfen und weitergehende Analysen anzuschließen. Der Ausgangspunkt für die neue Versuchsanordnung dieser Studie war die Umstellung der antipsychotischen Medikation von typischen Neuroleptika auf das Atypikum Olanzapin. Es ist somit eine Interventionsstudie, bei der an denselben Versuchspersonen die gleiche Untersuchung einmal unter Medikament A (typisches Neuroleptikum) und etwa 4 Wochen später mit Medikament B (Olanzapin) durchgeführt wurde. Den Veränderungen gegenüber der Querschnittstudie lagen folgende Überlegungen zugrunde:

(2.1) Bei einem longitudinalen bzw. Längsschnittdesign werden dieselben Versuchspersonen mehrmals untersucht, und die Veränderungen im zwischen Messzeitpunkt T1 und T2 bei jedem einzelnen Subjekt erfasst. Dieser *intraindividuelle* Vergleich erlaubt Aussagen über Zusammenhänge von Veränderungen der Zielgröße (Hirnaktivierung), in Abhängigkeit von der veränderten Einflussgröße (Medikation). Solche Aussagen lassen sich zwar auch mit einem transversalen bzw. Querschnittsdesign treffen, jedoch wird dabei ein *interindividueller* Vergleich

durchgeführt, also zwischen unterschiedlichen Probanden, was die Zahl der unkontrollierbaren Einflussgrößen erhöht.

(2.2) Atypika sind keine einheitliche Substanzklasse, sie unterscheiden sich in Rezeptorprofil, regionaler Spezifität und anderen für die Wirkung bedeutsamen Parametern. In der Querschnittstudie bestand die Medikation innerhalb der Atypikagruppe aus verschiedenen atypischen Präparaten. Die Umstellung der Patientengruppe in der Längsschnittstudie auf ein und dasselbe atypische Neuroleptikum, in diesem Falle Olanzapin, umgeht die potentielle Störvariable der unterschiedlichen Substanzeigenschaften. So verbleibt lediglich die unterschiedliche Dosis von Patient zu Patient als metrisch erfassbare (und dadurch kontrollierbare) Einflussgröße.

Auf dem Boden der im Abschnitt 2 (Stand der Forschung) geschilderten Thesen und Befunde wird in dieser Dissertation untersucht, auf welche Weise verschiedene Neuroleptika die Hirnaktivierung des dopaminergen Belohnungssystems im ventralen Striatum bei schizophrenen Patienten beeinflussen. Zusätzlich wird der Zusammenhang zwischen dieser Hirnaktivierung und dem Schweregrad der klinischen Positiv- und Negativsymptomatik geprüft. Zur Messung der Hirnaktivierung im Belohnungssystem als Reaktion auf Belohnung anzeigende Reize wird das von Prof. Brian Knutson aus Stanford (USA) entwickelte fMRT-Paradigma „*Monetary Incentive Delay Task*“ verwendet (Knutson et al., 2001b; Knutson et al., 2001a).

Folgende Hypothesen sollen geprüft werden:

(H 1.1) Schizophrene Patienten mit typischen Neuroleptika (NL) zeigen eine gegenüber Kontrollen erniedrigte Aktivierung im ventralen Striatum bei der Erwartung von möglichem Geldgewinn, gemessen durch ein erniedrigtes BOLD-Signal in der fMRT.

(H1.2) Bei der Querschnittstudie wird eine Erniedrigung des BOLD-Signals bei Patienten mit typischen NL im Vergleich zur Kontrollgruppe erwartet. Im Vergleich der mit Atypika behandelten Patienten mit der Kontrollgruppe werden keine signifikanten Unterschiede erwartet.

(H1.3) Bei der Längsschnittstudie wird erwartet, dass die Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T1 (typische NL) eine erniedrigte Aktivierung im ventralen Striatum zeigen, zum Zeitpunkt T2 (Olanzapin) jedoch kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen besteht.

(H 1.4) In der Längsschnittstudie zeigen Patienten zum Zeitpunkt T2 (Olanzapin) versus Zeitpunkt T1 (typische NL) eine Annäherung der Hirnaktivierung im ventralen Striatum an die Aktivierung der gesunden Kontrollen, welche an korrespondierenden Zeitpunkten gemessen werden („Normalisierung“).

(H 2.1) Es wird bei den Patienten eine negative Korrelation zwischen dem BOLD-Signal im ventralen Striatum und der Negativsymptomatik im PANSS-Interview erwartet: je niedriger die ventral striatale Hirnaktivierung, desto ausgeprägter die Negativsymptomatik.

4 METHODEN

Im Rahmen dieser Dissertation wurden zwei Studien durchgeführt, die sich beide mit Veränderungen der Hirnaktivierung schizophrener Patienten bei der Darbietung belohnungsanzeigender Reize befassen. Die Unterschiede lagen im Studiendesign (Querschnitt- bzw. Längsschnittstudie) sowie in der Medikation und werden im Folgenden erläutert. Die anschließenden Unterkapitel der Methodik (Stichproben, Untersuchungen und Datenanalyse) gelten für beide Studien gleichermaßen, auf einzelne Unterschiede wird gesondert eingegangen.

4.1 Querschnittstudie

4.1.1 Studiendesign

Zur Untersuchung der Fragestellung erfolgte bei 20 schizophrenen Patientinnen und Patienten eine fMRT-Messung mit dem Belohnungsparadigma *Monetary Incentive Delay (MID) Task*. Vor jeder fMRT-Messung wurde ein breites Spektrum an Untersuchungsverfahren zur Erfassung demographischer Daten, kognitiver Leistungen und psychopathologischer Maße durchgeführt. Von den 20 Patienten waren zum Zeitpunkt der Messung zehn Patienten mit einem typischen Neuroleptikum, und weitere zehn mit einem Atypikum behandelt. Die Abbildung 4.1 gibt einen Überblick zum Ablauf der Studie.

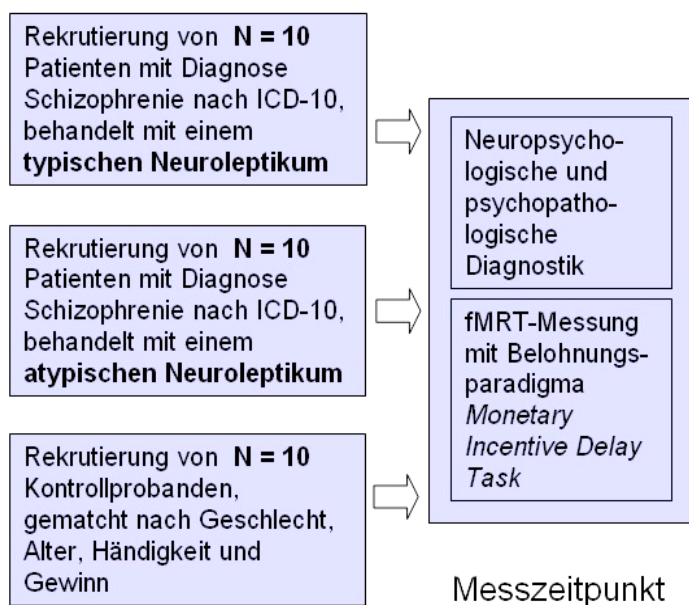


Abbildung 4.1 Ablauf der Querschnittstudie.

4.1.2 Beschreibung der Stichproben: Patienten

Es haben zwanzig schizophrene Patienten die Studie erfolgreich abgeschlossen, von denen zehn Patienten mit einem typischen, und weitere zehn mit einem atypischen Neuroleptikum behandelt waren. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung in stationärer Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10 (F20.0, 1, 2, 3, 5, 6, 8, oder 9) bzw. DSM-IV (295.1, 2, 3, 6, 8 oder 9). Die Auswahl der Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten sowie dem Oberarzt der jeweiligen Station. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig, und alle Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung über Ablauf und Zeitaufwand der Untersuchungen eine schriftliche Einverständniserklärung. Ausschlusskriterium war bestehender Drogen- oder Alkoholmissbrauch, geistige Behinderung, andere psychiatrische Erkrankungen nach SKID Achse I (First et al., 2001), eine schwere neurologische oder internistische Erkrankung, Schwangerschaft, sowie die üblichen Kontraindikationen zum MRT (Metallprothesen, Gefäßklipps, Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, größere Operationen an Kopf, Herz, Thorax oder Abdomen, Spirale als Verhütungsmittel). Ein bestehender Drogenmissbrauch sowie eine unbekannte Schwangerschaft wurden durch Urintests ausgeschlossen.

Die Gruppe der Patienten mit Typika bestand aus acht Männern und zwei Frauen im Alter von 18 bis 49 Jahren. Als Medikation erhielten vier Patienten Flupentixol (Handelsname: Fluanxol®, mittlere tägliche Dosis 12 ± 4 mg), vier Patienten Haloperidol (Haldol®, 10 ± 5 mg), sowie zwei Patienten Fluphenazin (Lyogen®, 12 ± 4 mg). Die Gruppe der Patienten mit Atypika setzte sich aus sechs Männern und vier Frauen zwischen 18 und 52 Jahren zusammen. Als atypisches Neuroleptikum erhielten vier Patienten Risperidon (Risperdal®, 5 ± 1 mg), weitere vier Patienten Olanzapin (Zyprexa®, 19 ± 6 mg), ein Patient Amisulprid (Solian®, 300 mg), sowie ein Patient Aripiprazol (Abilify®, 30 mg). Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Gesamtdauer der Erkrankung ($T = -0.082$, $p = 0.958$) und Ersterkrankungsalter ($T = -1.346$, $p = 0.090$), sowie in den Skalen der Psychopathologie: PANSS gesamt ($T = 0.559$, $p = 0.941$), PANSS positiv ($T = 1.103$, $p = 0.131$), PANSS negativ ($T = 0.527$, $p = 0.902$), PANSS allgemein ($T = 0.018$, $p = 0.857$), CGI ($T = 0.724$, $p = 0.484$).

4.1.3 Beschreibung der Stichproben: Kontrollen

Für die Auswertung wurden zehn gesunde Kontrollpersonen einzeln ausgewählt, die jeweils dem statistischen Mittel eines gemachten Paares zweier Patienten (typisches und atypisches Neuroleptikum) hinsichtlich Alter, Geschlecht und Händigkeit entsprachen. Es ist beschrieben worden, dass Unterschiede in der Testleistung die Interpretation der fMRT-Daten konfundieren können (Callicott et al., 2003), daher achteten wir auf eine annähernde Gleichheit im Gesamtgewinn bei dem Geldgewinnspiel. Die gesunden Kontrollen wurden über Aushänge sowie Anzeigen in einer Stadtzeitschrift rekrutiert und anhand eines Telefoninterviews auf ihre Eignung hin überprüft. Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie bei den Patienten, zuzüglich jeglicher psychiatrischer Erkrankung nach SKID Achse I oder II (First et al., 2001), sowie bestehender oder vergangener psychotherapeutischer Behandlung.

Die Gruppe der gesunden Kontrollen bestand aus acht Männern und zwei Frauen im Alter von 22 bis 45 Jahren. Die drei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter ($F = 1.332$, $p = 0.281$) und Händigkeit ($F = 0.510$, $p = 0.606$). In der Gruppe der Gesunden gab es sechs Raucher, bei den Patienten mit typischen Neuroleptika sieben, bei den Patienten mit Atypika fünf. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Anzahl der Zigaretten pro Tag (ANOVA, $F = 2.450$, $p = 0.120$), des Rauchverhaltens laut Fagerström Fragebogen ($F = 0.993$, $p = 0.394$), sowie des Zeitpunktes der letzten Zigarette vor der fMRT-Messung (225 ± 610 min. vor der Messung, $F = 1.630$, $p = 0.234$).

	Gesunde Kontrollen	Schizophrene Patienten mit typischem NL	Schizophrene Patienten mit atypischem NL
Alter (Jahre)	30.60 ± 8.36 (22-45)	31.50 ± 11.33 (18-49)	37.60 ± 11.32 (18-52)
N Geschlecht	8 Männer, 2 Frauen	8 Männer, 2 Frauen	6 Männer, 4 Frauen
Edinburgh Handedness Inventory (25 – 36: rechtshändig)	35.00 ± 1.89 (30-36)	34.10 ± 3.25 (26-36)	35.00 ± 1.33 (32-36)
Dauer der Erkrankung (Jahre)		4.82 ± 5.34 (0.08-12)	5.08 ± 5.85 (0.08-16)
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)		23.75 ± 6.48 (15-35)	29.89 ± 11.34 (9-42)
CGI Schweregrad		4.43 ± 0.79 (3-5)	4.11 ± 0.93 (3-5)
PANSS gesamt		70.11 ± 20.37 (38-95)	64.44 ± 22.59 (38-105)
PANSS positiv		16.89 ± 7.47 (7-30)	13.67 ± 4.58 (8-22)
PANSS negativ		21.33 ± 9.50 (11-38)	19.00 ± 9.29 (8-37)
PANSS allgemein		31.89 ± 13.73 (3-44)	31.78 ± 12.62 (19-53)
N Medikation, mittlere Tagesdosis (mg)		4 Flupentixol, 12 ± 4 4 Haloperidol, 10 ± 5 2 Fluphenazin, 12 ± 4	4 Risperidon, 5 ± 1 4 Olanzapin, 19 ± 6 1 Aripiprazol, 30 1 Amisulprid, 300

Tabelle 4.1 Querschnittstudie, Beschreibung der Gruppen. NL = Neuroleptikum.

4.2 Längsschnittstudie

4.2.1 Studiendesign

Im Rahmen der Längsschnittstudie wurden bei zehn schizophrenen Patienten jeweils zwei fMRT-Messungen mit dem Belohnungsparadigma *MID Task* durchgeführt. Die erste Messung (Messzeitpunkt T1) fand nach mindestens zweiwöchiger Monotherapie mit einem typischen Neuroleptikum statt, die zweite Messung (Messzeitpunkt T2) nach Umstellung auf das atypische Neuroleptikum Olanzapin (Handelsname: Zyprexa®) und ca. zweiwöchiger Monotherapie. Der Abstand der Messungen betrug etwa vier Wochen. Bei jedem Messzeitpunkt wurden auch die neuropsychologischen Daten erhoben. Als Kontrollgruppe wurden zehn gesunde Probanden ebenfalls an zwei entsprechenden Zeitpunkten mittels fMRT und neuropsychologischer Testung untersucht (siehe Abb. 4.2).

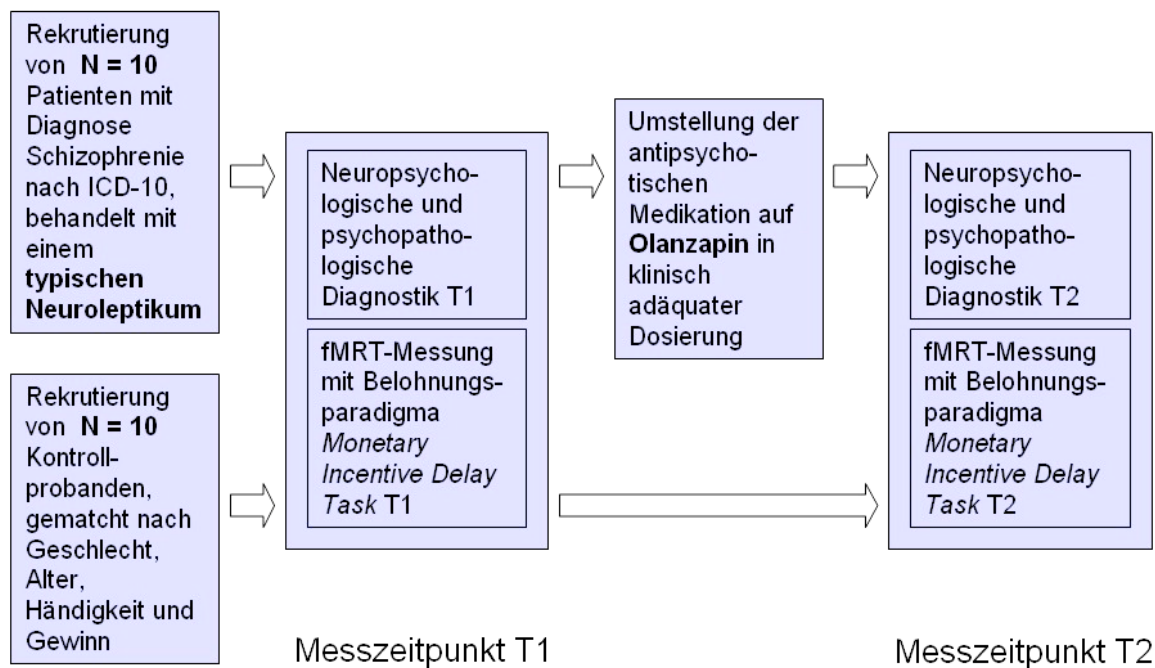


Abbildung 4.2 Ablauf der Längsschnittstudie.

4.2.2 Beschreibung der Stichproben: Patienten

Es wurde eine nicht dokumentierte Zahl von studientauglichen Patienten angesprochen, von denen 24 einer Teilnahme zustimmten. Vierzehn Patienten wurden von der Auswertung aus folgenden Gründen ausgeschlossen: Abbruch auf eigenen Wunsch nach der ersten Messung ($N = 10$), Drogenkonsum im Intervall ($N = 2$), hirmorphologische Auffälligkeiten in der strukturellen Bildgebung (T1-gewichtetes MRT) ($N = 2$), Wohnortwechsel im Intervall ($N = 1$). Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Modus von Rekrutierung, Aufklärung und Einverständniserklärung waren identisch mit der Querschnittsstudie (siehe 4.1.2). Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt.

Die Gruppe der Patienten bestand aus neun Männern und einer Frau im Alter von 18 bis 52 Jahren (siehe Tabelle 4.2). Fünf Patienten erhielten Flupentixol (Handelsname: Fluanxol®, mittlere Tagesdosis 7 ± 5 mg), vier Patienten Haloperidol (Haldol®, 11 ± 4 mg) sowie ein Patient Fluphenazin (Lyogen®, 15 mg). Im Vergleich beider Messzeitpunkte gab es eine signifikante Verminderung des CGI zum Zeitpunkt der zweiten Messung ($T = 2.905$, $p = 0.017$). Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der weiteren Skalen der Psychopathologie wie PANSS gesamt ($T = 1.749$, $p = 0.114$), PANSS positiv ($T = 0.778$, $p = 0.456$), PANSS negativ ($T = 1.301$, $p = 0.225$) und PANSS allgemein ($T = 2.062$, $p = 0.069$).

4.2.3 Beschreibung der Stichproben: Kontrollen

Es wurden etwa 40 mögliche Kontrollpersonen angesprochen, von denen 20 Probanden aus den folgenden Gründen die Studie nicht abgeschlossen haben: fehlende Passung hinsichtlich Alter und Händigkeit, psychiatrische Vorgeschichte, Einnahme von Medikamenten oder Rauschmitteln, Metallteile im Körper, mangelnde Sehfähigkeit ohne Brille, Leibesumfang, MRT-Artefakte. Es wurden zehn gesunde Kontrollpersonen einzeln ausgewählt, die jeweils einem der zehn Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht und Händigkeit möglichst entsprachen. Auch hier achteten wir auf eine annähernde Gleichheit im Gesamtgewinn bei dem Belohnungsparadigma, da beschrieben worden ist, dass Unterschiede in der Testleistung die Interpretation der fMRT-Daten konfundieren können (Callicott et al., 2003). Die gesunden Kontrollen wurden über Aushänge sowie Anzeigen in einer Stadtzeitschrift rekrutiert und anhand eines Telefon-Interviews auf ihre Eignung hin überprüft. Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie bei den Patienten, zuzüglich jegliche psychiatrische Erkrankung nach SKID Achse I oder II (First et al., 2001) sowie bestehender oder vergangener psychotherapeutischer Behandlung. Auch hier wurden Drogenmissbrauch sowie Schwangerschaft durch Urintests ausgeschlossen.

Die Gruppe der gesunden Kontrollen bestand aus neun Männern und einer Frau im Alter von 18 bis 45 Jahren (siehe Tabelle 4.2). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter ($t = 0.301$, $p = 0.767$), Händigkeit ($t = 0.043$, $p = 0.966$), verbalem IQ ($t = 1.845$, $p = 0.082$) sowie Abstand zwischen den fMRT-Messungen ($t = 0.136$, $p = 0.893$).

Die Patienten zeigten erwartungsgemäß eine signifikant schlechtere Leistung im *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST, Perseverationsfehler: $t = -2.129$, $p = 0.049$). Dies lässt auf kognitive Dysfunktionen der schizophrenen Patienten schließen, die jedoch mit dem vergleichsweise einfach zu verstehenden Belohnungsparadigma nicht interferieren sollten. In beiden Gruppen gab es jeweils sechs Raucher. Dabei fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der Anzahl der Zigaretten pro Tag (Patienten: 9.2 ± 9.2 , Kontrollen: 7.1 ± 7.7 ; $t = -0.547$, $p = 0.592$). Die letzte Zigarette wurde im Durchschnitt 63 ± 92 Minuten vor der fMRT-Messung geraucht, hier zeigte sich kein signifikanter Effekt der Faktoren Gruppe ($F = 2.049$, $p = 0.190$), Messzeitpunkt ($F = 2.026$, $p = 0.192$) sowie keine Interaktion zwischen Gruppe und Messzeitpunkt ($F = 1.599$, $p = 0.242$) in einer ANOVA für wiederholte Messungen.

	Schizophrene Patienten	Gesunde Kontrollen	Sig.
Alter (Jahre)	30.5 ± 10.6 (18-52)	31.8 ± 8.7 (18-45)	n.s. ¹
N Geschlecht	9 Männer, 1 Frau	9 Männer, 1 Frau	
N Händigkeit	6 rechts-, 3 links-, 1 beidhändig	6 rechts-, 3 links-, 1 beidhändig	
Edinburgh Handedness Inventory	27.5 ± 81.7 (-100-100)	25.8 ± 91.2 (-100-100)	n.s. ¹
Verbaler IQ (WST)	95.3 ± 16.4 (77-122)	106.8 ± 9.3 (90-118)	n.s. ¹
Exekutivfunktion (WCST): Perseverationsfehler (%)	13.6 ± 12.0 (1.4-36.5)	4.2 ± 6.6 (0.0-21.9)	p=0.049 ¹
Abstand Messung T2-T1 (Tage)	31.7 ± 17.3 (17-67)	32.7 ± 15.5 (18-63)	n.s. ¹
N Medikation T1, mittlere Tagesdosis (mg)	4 Haloperidol, 10.8 ± 4.3 (5-15) 5 Flupentixol, 7.0 ± 5.1 (1-15) 1 Fluphenazin, 15 ± 0 (15)		
CPZ-Äquivalente ³ T1 (mg)	450 ± 238		
Behandlungsdauer mit typischen Neuroleptika (Tage)	17.8 ± 15.0 (7-54)		
N Medikation T2, mittlere Tagesdosis (mg)	10 Olanzapin, 18.5 ± 7.5 (10-35)		
CPZ-Äquivalente ³ T2 (mg)	925 ± 374		
Behandlungsdauer mit Olanzapin (Tage)	20.2 ± 6.7 (13-33)		
Dauer der Erkrankung (Jahre)	5.2 ± 7.3 (0.1-20)		
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)	25.4 ± 8.2 (15-41)		
CGI Schweregrad T1	4.5 ± 1.0 (3-6)		p=0.017 ²
CGI Schweregrad T2	3.4 ± 0.7 (3-5)		
PANSS gesamt T1	74.0 ± 18.0 (38-104)		n.s. ²
PANSS gesamt T2	63.6 ± 14.5 (42-81)		
PANSS positiv T1	15.2 ± 4.3 (8-20)		n.s. ²
PANSS positiv T2	13.7 ± 4.0 (8-19)		
PANSS negativ T1	22.8 ± 9.3 (9-36)		n.s. ²
PANSS negativ T2	19.9 ± 6.4 (11-33)		

Tabelle 4.2 Längsschnittstudie, Beschreibung der Gruppen. Sig = Signifikanz, n.s. = nicht signifikant, ¹ = t-Test für unabhängige Stichproben, ² = t-Test für verbundene Stichproben, ³ = mittlere Tagesdosis nach Umrechnung in Chlorpromazinäquivalente (Lambert et al., 2004).

4.2.4 Umstellung der antipsychotischen Medikation

Für die erste fMRT-Messung (T1) wurden Patienten eingeschlossen, die ein typisches Neuroleptikum (Haloperidol, Flupentixol, Fluphenazin) seit durchschnittlich etwa 14 Tagen als Monotherapie erhielten. Nicht erlaubt waren weitere Neuroleptika, sowie Antidepressiva oder antimanische Präparate. Erlaubt hingegen waren Benzodiazepine als Bedarfsmedikation, allerdings nicht am Tag der Messung oder dem Tag davor. Direkt nach der Messung T1 wurde

mit dem Absetzen des Typikums begonnen. Es wurde angestrebt, für das Abdosieren nicht länger als drei Tage zu benötigen. Gleichzeitig erfolgte die Einstellung auf Olanzapin, die sich bezüglich Initial- und Erhaltungsdosis nach klinischen Gesichtspunkten richtete. Auch hier waren keine weiteren Neuroleptika gestattet, möglich war ebenfalls die Gabe von Benzodiazepinen als Bedarfsmedikation, jedoch nicht am Tag der Messung oder dem Tag davor. Der zeitliche Abstand zwischen T1 und T2 lag bei etwa 30 Tagen (siehe Tabelle 4.2). Dieser Zeitraum ergab sich durch pharmakologische Parameter (Ablauf von mindestens fünf Halbwertszeiten für das ab- bzw. aufdosierte Pharmakon), sowie den klinischen Verlauf während der Medikamentenumstellung.

4.3 Psychometrische Skalen

Die folgenden psychologischen Skalen, Tests und Fragebögen wurden verwendet, um die Stichproben zu beschreiben, und klinische Variablen zur Korrelation sowie zur Kontrolle von Gruppenunterschieden zu erhalten. Die neuropsychologische Untersuchung dauerte pro Messzeitpunkt etwa zwei Stunden. Die meisten Instrumente wurden sowohl bei Patienten als auch bei Kontrollen erhoben, und bei der Längsschnittstudie jeweils zu beiden Messzeitpunkten (T1 und T2). Ausnahmen waren Skalen, deren Anwendung nur bei Kontrollen (SKID-II) bzw. nur bei Patienten (PANSS zur Psychopathologie der Schizophrenie) sinnvoll erschien, sowie solche Instrumente, die aus testtheoretischen Gründen nur einmal durchgeführt werden konnten (WCST, WST), bzw. deren Durchführung nur einmal notwendig war (*Edinburgh Handedness Inventory*, Anamnesebogen). Es wurden Tests sowie Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen eingesetzt. Einige Skalen (PANSS, CGI) wurden vom Studienarzt in Absprache mit dem jeweils behandelnden Arzt durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung sämtlicher Instrumente erfolgte anonymisiert durch Vergabe von laufenden Studiennummern.

4.3.1 Beschreibung der Stichproben

Das *Structured Clinical Interview* (SCID), in der deutschen Version SKID, ist ein Verfahren zur Diagnostik psychischer Erkrankungen nach DSM-IV (First et al., 2001). Dabei ist SKID-I ein reines Fremdbeurteilungsverfahren und dient zur Erfassung psychischer Störungen (Achse I), während SKID-II mit einem binären Fragebogenteil (ja/nein) zur Selbstbeurteilung und einem anschließenden kurzen Interview Persönlichkeitsstörungen erfasst (Achse II). Der SKID-I wurde zur Diagnosestellung der schizophrenen Patienten verwendet. Bei den gesunden Kontrollpersonen wurden SKID-I und SKID-II zum Ausschluss von psychischen Störungen bzw. schweren Persönlichkeitsstörungen eingesetzt.

Mit dem für die Studien entworfenen *fMRI screening* Fragebogen wurde die Tauglichkeit für die fMRT-Untersuchungen geprüft. Neben persönlichen Eckdaten wie Alter und Geschlecht wurden Körpergröße und -gewicht erfragt (zu kräftige Personen passen nicht in das MRT-Gerät bzw. verursachen Probleme beim Betrachten der visuellen Stimulation), das Vorhandensein von Metall im Körper (Piercings, Gefäßklipps, Prothesen, Zahnfüllungen, Gaumenplatten, Spirale, Herzschrittmacher oder künstliche Herzklappen), sowie bei Frauen die Möglichkeit einer bestehenden Schwangerschaft, die bei unklarer Sachlage mit einem Urintest überprüft wurde.

In einem ebenfalls eigens entworfenen Anamnesebogen wurden die Deutschkenntnisse erfragt, sowie die Seh- und Hörfähigkeit, um eine korrekte Durchführung des Paradigmas sicherzustellen. Patienten oder Probanden mit Sehstörungen wurden nur dann eingeschlossen, wenn sie lediglich schwach kurzsichtig waren, oder ihre Sehschwäche mithilfe von Kontaktlinsen korrigieren konnten, da Brillen wegen der Metallteile nicht im MRT-Gerät verwendet werden durften. Die Substanzanamnese (Konsum von Nikotin, Alkohol und anderen psychoaktiven Substanzen), sowie die Fragen nach einer psychische Vorerkrankung bzw. stattgehabten psychiatrischen oder psychotherapeutischen Behandlung bei sich selbst oder Verwandten ersten Grades, waren vor allem für die Entscheidung über Ein- oder Ausschluss von gesunden Kontrollpersonen wichtig. Des weiteren wurde nach momentan bestehenden internistischen Erkrankungen gefragt, die das ZNS beeinträchtigen können (Diabetes mellitus, Hypertonie, Schilddrüsenerkrankungen u.a.), sowie nach Medikamenten, die Einfluss auf die zerebrale Durchblutung, und somit auf die im fMRT gemessene Hirnaktivierung haben könnten. Für die psychiatrische und somatische Anamnese der Patienten (Verlauf der Erkrankung, Krankenhausaufenthalte, frühere Medikation etc.) wurden Anamnesefragebögen eingesetzt und ggf. durch Aufzeichnungen aus den Krankenakten ergänzt.

Zur Ermittlung der Lateralisierung der dominanten Hemisphäre („Händigkeit“) wurde eine modifizierte Version des *Edinburgh Handedness Inventory* verwendet, die für zwölf Tätigkeiten des täglichen Lebens abfragt, mit welcher Hand die Versuchsperson sie üblicherweise verrichtet, oder ob sie gleichermaßen mit linker und rechter Hand ausgeführt wird (Oldfield, 1971). Für jede Frage wurde die Antwort „links“ mit 1, „beidseits“ mit 2 und „rechts“ mit 3 bewertet, so dass sich ein Summenwert zwischen 12 und 36 ergibt. Für die Auswertung der Längsschnittstudie wurde eine Transformation durchgeführt, nach der sich Werte zwischen -100 und +100 ergaben. Dabei zeigten Werte zwischen -100 und -51 Linkshändigkeit, zwischen -50

bis +50 Beidhändigkeit, und zwischen +51 und +100 Rechtshändigkeit an. Zur Vermeidung von Gruppenunterschieden in der Lateralisierung, die sich auf die Hirnaktivierung im fMRT auswirken kann, wurden bei der Matchung die gesunden Kontrollen hinsichtlich ihrer Händigkeit den einzelnen Patienten zugeordnet.

Mit dem *Fagerström* Fragebogen für Nikotinabhängigkeit wurden anhand von sechs Fragen die Rauchgewohnheiten der Probanden erfragt, z.B. die tägliche Anzahl der Zigaretten, sowie die Zeit zwischen dem Aufwachen und der ersten Zigarette des Tages (Heatherton et al., 1991).

4.3.2 Kognitive Funktionen

Der *Wortschatztest* (WST) ermöglicht Aussagen über das verbale Intelligenzniveau der untersuchten Person und kann in normierte IQ-Werte umgerechnet werden (Schmidt and Metzler, 1992). Es werden 40 Wörter (35 real existierende Wörter und fünf Distraktoren) in ansteigender Schwierigkeit präsentiert, die im Fall der Wiedererkennung durchgestrichen werden sollen. Der WST dient der Abbildung der prämorbidem Intelligenz und kann in den durchgeführten Studien z.B. Anhaltspunkte dafür geben, ob Unterschiede in der Leistung des fMRT-Paradigmas zwischen Patienten und Kontrollen auf einem Unterschied der Intelligenz beruhen.

Der *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) ist ein computergestütztes Verfahren zur Analyse exekutiver Funktionen und erfasst nonverbales Abstraktionsvermögen, kognitive Flexibilität und Fähigkeit zur Kategorienbildung (Heaton et al., 1993). Es werden 48 Spielrunden durchgeführt. Die Aufgabe besteht darin, Karten mit jeweils einem bis vier Symbolen (Dreieck, Stern, Kreuz oder Kreis) in vier verschiedenen Farben (Grün, Rot, Gelb oder Blau) zu 4 feststehenden Stimuluskarten zuzuordnen. Dabei entscheidet eine dem Probanden nicht bekannte Regel (entweder gleiche Farbe, gleiches Symbol oder gleiche Anzahl) über korrekte oder falsche Zuordnung. Nachdem eine Karte zugeordnet wurde, bekommt der Proband eine Rückmeldung, ob seine Entscheidung richtig oder falsch war. Nach sechs korrekten Zuordnungen ändert das Programm die zuvor gültige Regel, ohne dass dies dem Probanden mitgeteilt wird. Er muss sich also nach der jeweils siebten Karte, die er durch die Regeländerung vermutlich falsch zuordnen wird, für eine neue Regel entscheiden. Beharrt er trotz der Rückmeldung „falsch“ bei der nächsten Karte auf der vorigen Regel, ist dies ein perseverativer Fehler (Nelson, 1976). Perseverative Fehler treten besonders häufig bei kognitiven Störungen im Rahmen schizophrener Erkrankungen auf (Everett et al., 2001; Goldberg and Weinberger, 1994).

4.3.3 Erfassung der Psychopathologie

Die *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) ist eine Skala zur Fremdbeurteilung psychopathologischer Symptomatik bei schizophrenen Patienten (Kay et al., 1987). In einem semistrukturierten Interview beurteilt der Untersucher insgesamt 30 Items zu psychopathologischen Symptomen, jeweils auf einer Skala von 1 bis 7 (1 = nicht vorhanden, 2 = fraglich pathologisch, 3 = leicht, 4 = mäßig, 5 = mäßig schwer, 6 = schwer, 7 = extrem). Die 30 Items verteilen sich wie folgt auf drei Subskalen:

(1) Die Skala der Positivsymptome enthält sieben Items zu den Bereichen Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Misstrauen/ Verfolgungsideen und Feindseligkeit.

(2) Die Skala der Negativsymptome enthält ebenfalls sieben Items. Beurteilt werden die negativen Symptome Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität und Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache, sowie stereotype Gedanken.

(3) Die Skala der Allgemeinen Psychopathologie enthält 16 Items. Erfragt werden Gesundheitssorgen, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen und unnatürliche Körperhaltung, Depression, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit und aktives soziales Vermeidungsverhalten.

In der Auswertung ergibt sich ein Gesamtsummenwert (PANSS gesamt), sowie einzelne Summenwerte für Positivsymptome (PANSS positiv), Negativsymptome (PANSS negativ), sowie für die allgemeine Psychopathologie (PANSS allgemein). Die PANSS wurde in der Quer- und Längsschnittstudie zur Prüfung korrelativer Zusammenhänge zwischen der Hirnaktivierung im fMRT-Paradigma und der klinischen Symptomatik der Patienten verwendet.

Die *Clinical Global Impressions* (CGI) stellen ein weit verbreitetes klinisches Instrument zur Schweregradbeurteilung psychiatrischer Störungen dar (CIPS Collegium Internationale Psychiatricae Sclorum, 1986). Die CGI-Skala besteht aus insgesamt drei Items: Schweregrad der Erkrankung, Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung und therapeutische Wirksamkeit. Die ersten beiden Items enthalten je 7 Antwortkategorien und eine Rubrik „nicht beurteilbar“. Ausgewertet wurde nur das erste Item (Schweregrad der Erkrankung).

4.3.4 Instrumente zur fMRT-Messung

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

4.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine in den 1990er Jahren etablierte Untersuchungsmethode, mit der sich die neuronale Aktivität im lebenden Gehirn darstellen lässt, während der Proband eine bestimmte Aufgabe, ein sogenanntes Paradigma, ausführt. Im Vergleich zur PET lassen sich keine Aussagen treffen über Verteilung und Besetzung von Rezeptortypen und deren Beeinflussung durch pharmakologische Interventionen. Die fMRT bildet die Aktivität von Neuronenpopulationen in der Größe von wenigen Kubikmillimetern ab, sogenannte Voxel (kleinste Volumeneinheit mit zugewiesenem Signalwert), und registriert Aktivitätsänderungen im Sekundenbereich. Sie ist also der PET in der räumlichen und zeitlichen Auflösung überlegen. Zudem gilt fMRT durch Fehlen von Strahlenbelastung und Kontrastmittelinjektion als nichtinvasiv, und sie eignet sich daher gut für die Untersuchung von Patienten mit schweren psychischen Störungen wie z.B. der Schizophrenie, denen eine möglichst geringe Belastung zugemutet werden sollte.

4.4.1 Physikalische Grundlagen

Ein Magnetresonanztomograph zur Messung der Hirnaktivität besteht hauptsächlich aus einer großen zylindrischen Spule, die ein starkes statisches Magnetfeld erzeugt. Eine kleinere Spule, in die der Proband seinen Kopf legt, kann Radiofrequenzimpulse aussenden und ein daraufhin im Hirngewebe entstehendes elektromagnetisches Echo empfangen (Goebel and Kriegeskorte, 2005). Dabei nutzt man die magnetischen Eigenschaften von Protonen, den Kernen von Wasserstoffmolekülen, welche sich in großer Dichte in biologischem Gewebe finden. Protonen haben einen Drehimpuls (Kernspin), sie drehen sich wie ein Krisel um die eigene Achse und erzeugen dabei ein kleines Magnetfeld. Zeigen die einzelnen Magnetfelder im normalen Zustand

des Probanden in alle Raumrichtungen, so richten sie sich im Tomographen entlang des statischen Magnetfeldes (B_0) parallel oder antiparallel zu diesem aus (z-Richtung).

Durch einen elektromagnetischen Impuls im Radio- bzw. Hochfrequenzbereich (HF-Impuls), werden die Protonen in einen Erregungszustand gebracht. Dadurch angeregt, führen ihre Magnetfelder eine Präzessionsbewegung aus, d.h. die Rotationsachse der Magnetfelder beschreibt eine Kegelfigur, ähnlich einem torkelnden Kreisel. Diese Bewegung findet mit einer bestimmten Präzessionsfrequenz statt, die sich aus der Stärke des statischen Feldes berechnet (Larmor-Gleichung). Der HF-Impuls muss von gleicher Frequenz sein wie die Präzessionsfrequenz, um die Protonen zu erregen (Prinzip der Resonanz: Magnetresonanztomographie). Durch den Impuls erfolgt eine Synchronisierung der Präzessionen der einzelnen Magnetfelder, sie präzidieren jetzt in Phase, und es resultiert über Addition der einzelnen Felder ein stärkeres, rotierendes Gesamtmagnetfeld des Gewebes, welches von der Kopfspule als Echo gemessen wird.

Die Synchronität der einzelnen Magnetfelder löst sich jedoch durch Magnetfeldinteraktionen innerhalb von Hundertstelsekunden wieder auf. Diese Dephasierung führt zum Verlust der transversal zum statischen Magnetfeld liegenden Komponente des rotierenden Magnetfeldes, und heißt daher auch Transversalrelaxation. Sie zeigt sich in einer exponentiellen Abnahme des Echsignals. Die Zeitkonstante der Transversalrelaxation als Maß für die Schnelligkeit der Relaxation wird T_2 genannt, und beträgt je nach Gewebe zwischen 80 (Fett) und 1400 (Liquor) ms. Lokale Feldinhomogenitäten führen zu einer schnelleren Relaxation, da sie bewirken, dass die Protonen mit leicht unterschiedlicher Frequenz präzidieren. Dies ist von entscheidender Bedeutung für die fMRT, da diese Magnetfeldinhomogenitäten in lebendem Gewebe von der Blutversorgung abhängen, welche wiederum im Gehirn an die lokale neuronale Aktivität gekoppelt ist. Dieser Zusammenhang wird weiter unten erläutert. Die schnelle Relaxation durch Unregelmäßigkeiten in biologischen Geweben wird T_2^* genannt und liegt zwischen 30 und 150 ms. Innerhalb von Zehntelsekunden nach dem HF-Impuls findet eine erneute Ausrichtung der einzelnen Magnetfelder entlang des statischen Magnetfeldes (longitudinal) des Tomographen statt. Dieser Vorgang wird als Longitudinalrelaxation bezeichnet, und zeigt sich in einer exponentiellen Zunahme der longitudinalen Komponente des rotierenden Magnetfeldes. Die Zeitkonstante dieser Zunahme heißt T_1 und liegt zwischen 300 (Fett) und 2000 (Liquor) ms.

Die relativ langsame Relaxation der longitudinalen Magnetfeldkomponente (T1-Relaxation) hatte zur Folge, dass anfangs wiederholte Aufnahmen nur in großem zeitlichem Abstand gemacht werden konnten (Sekunden bis Minuten). Für die Abbildung neurophysiologischer Prozesse braucht es jedoch eine wesentlich schnellere Bildaquisition. Dies wurde durch die Entwicklung der Echo-Planar-Imaging-Technik (EPI) erreicht. Dabei finden die für den Bildaufbau notwendigen mehreren hundert HF-Anregungen nicht mehr hintereinander statt, sondern durch simultanes Anlegen mehrerer Magnetfelder in einer einzigen Anregung. Die EPI-Technik senkte die Zeit für die Erzeugung von fMRT-Bildern auf lediglich 50 bis 100 ms (Braus, 2005).

Verschiedene Gewebetypen und –zustände führen aufgrund von Unterschieden der Protonendichte und Magnetfeldinhomogenitäten auch zu unterschiedlichen T2*- und T1-Werten im elektromagnetischen Echo. Werden diese Signalunterschiede ihren Ursprungsorten zugeordnet, erlaubt dies die Erstellung dreidimensionaler Bilder vom Inneren des Körpers. Diese Zuordnung wird durch das Anlegen von drei abgestuften Magnetfeldern gewährleistet, eines für jede der drei Raumachsen (x-, y-, z-Gradient). Der Schichtselektion erfolgt über ein graduell z.B. von Hals bis Kopfende ansteigendes Magnetfeld (z-Achse), welches zu einer Aufteilung in Schichten bzw. Scheiben mit unterschiedlicher Präzessionsfrequenz führt. Somit kann jede Schicht einzeln erregt und ihr Echo empfangen werden, da wegen des Resonanzprinzips die Erregung der Protonen nur bei exakt gleicher Frequenz des RF-Impulses stattfindet. Mithilfe der Frequenzkodierung geschieht das gleiche noch einmal, mittels eines kurz eingestrahlteten graduellen Magnetfeldes, innerhalb jeder Schicht, so dass nun auch die zweite Raumkoordinate zugeordnet werden kann (Zeilen innerhalb einer Schicht, y-Achse). Mit der Phasenkodierung erfolgt die Zuordnung des Ortes innerhalb der Zeilen in der dritten Raumachse (x), indem durch ein kurz eingeschaltetes Magnetfeld eine Phasenverschiebung der Präzession bewirkt wird. Mittels Fourier-Transformation werden aus den ortskodierten fMRT-Signalen dreidimensionale Karten rekonstruiert, wobei die unterschiedlichen Signalintensitäten über Zuordnung von Grauwerten den Kontrast bilden, der je nach Gewichtung zu anatomischen (T1-, T2-) oder hirnfunktionalen (T2*-Gewichtung) Bildern führt.

4.4.2 Der BOLD-Effekt

Für die Darstellung der neuronalen Aktivierungszustände macht man sich den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung zunutze. Eine regionale Erhöhung der Nervenzellaktivität führt zunächst zu erhöhtem Metabolismus und Sauerstoffbedarf, und durch die erhöhte

Sauerstoffausschöpfung des Blutes zu einem Anstieg des desoxygenierten Hämoglobins gegenüber dem oxygenierten Hämoglobin. Durch lokale chemische Reaktionen kommt es zu einer Erweiterung der Gefäße, welche die Region mit Blut versorgen. Dadurch erhöhen sich der regionale cerebrale Blutfluss (rCBF) sowie der Sauerstoffpartialdruck (pO_2) nach 2-3 Sekunden, und zwar über den erhöhten Sauerstoffbedarf hinaus. Diese Überkompensation zeigt sich nun in einem Überwiegen des oxygenierten gegenüber dem desoxygenierten Hämoglobin in der aktivierten Region (häodynamische Antwort, *hemodynamic response*). Die magnetischen Eigenschaften der beiden Zustandsformen des Hämoglobins sind unterschiedlich (diamagnetisch vs. paramagnetisch). Dabei führt desoxygeniertes Hämoglobin zu lokalen Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes, die sich über verringerte T_2^* -Relaxation als abgeschwächtes fMRT-Signal zeigen, während oxygeniertes Hämoglobin ein stärkeres Signal erzeugt.

Das Blut wirkt also quasi als „körpereigenes Kontrastmittel“ und erlaubt so einen indirekten Schluss auf die lokale neuronale Aktivität. Dieses Phänomen wurde 1990 von Ogawa als BOLD-Effekt (*blood oxygen level dependent*) beschrieben (Ogawa et al., 1990). In T_2^* -gewichteten MRT-Bildern zeigt sich das BOLD-Signal als lokale dynamische Veränderung der Signalintensität und lässt sich im Zeitverlauf als Kurve darstellen (*hemodynamic response function*, HRF). Dabei zeigt die HRF als Reaktion auf einen Stimulus in der betreffenden Hirnregion zunächst einen Signalabfall (*initial dip*), welcher den relativen Anstieg des desoxygenierten Hämoglobins reflektiert. Es folgt ein starker Anstieg des Signals (*overshoot*) als Ausdruck der häodynamischen Überkompensation, der nach einigen Sekunden sein Maximum erreicht, und nach einem weiteren Abfall (*post-stimulus undershoot*) wieder die Nulllinie erreicht. Trotz der langen Antwortlatenz von 6-8 Sekunden zwischen Stimulus und verwendbarem Signalmaximum, die im Laufe der Datenanalyse korrigiert werden muss, liegt die zeitliche Auflösung der fMRT bei unter einer Sekunde (Menon and Kim, 1999), und eignet sich daher auch für die Untersuchung neuronaler Zustände kurzer Dauer.

Abbildung 4.3 zeigt die in dieser Arbeit zur Vorhersage von Aktivierungen verwendete HRF, die als Reaktion auf einen kurzen visuellen Stimulus im visuellen Kortex gemessen wurde (Cohen, 1997).

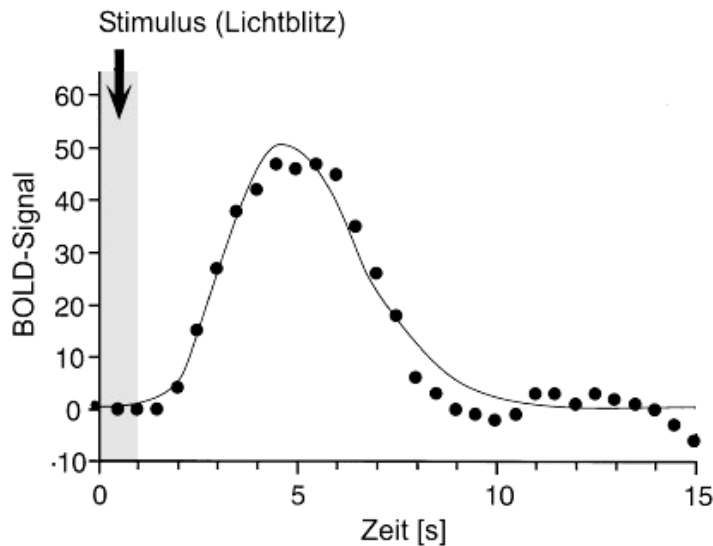


Abbildung 4.3 Hemodynamic response function (HRF) bei visueller Stimulation (modifiziert nach Cohen, 1997).

Das in der fMRT gemessene BOLD-Signal wird allgemein als summierte Antwort einer Neuronenpopulation auf einen Reiz hin interpretiert, und daher auch gemeinhin als „Aktivierung“ einer Hirnregion bezeichnet. Durch simultane Ableitung von Einzelzellelektroden, EEG (zur Messung des lokalen Feldpotentials LFP) und fMRT (BOLD-Signal) bei Primaten wurde gezeigt, dass das BOLD-Signal am besten mit dem LFP korreliert, und daher eher den neuronalen *Input* und die lokale Reizverarbeitung der Nervenzellverbände widerspiegelt als deren *Output*, also das fortgeleitete Aktionspotential (Logothetis et al., 2001). Die genauen Mechanismen, die bei der Entstehung des BOLD-Signals eine Rolle spielen, sowie der Einfluss von zentralnervös wirksamen Substanzen auf das BOLD-Signal, sind weiterhin Gegenstand der Forschung.

4.4.3 Belohnungsparadigma MID Task

Um die Erwartung von Belohnung (Gewinn von Geld) und Strafe (Verlust von Geld) hervorzurufen, wurde das von Brian Knutson und Mitarbeitern (Knutson et al., 2001a) etablierte fMRT-Paradigma, der sog. *Monetary Incentive Delay (MID) Task*, verwendet. Dabei wurden die Teilnehmer mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht, während sie auf einem Bildschirm verschiedene geometrische Zeichen sahen, und durch das rechtzeitige Drücken einer Taste während des Zielreizes konnten sie bestimmte Geldbeträge gewinnen bzw. deren Verlust vermeiden. Vor der Untersuchung wurde darauf hingewiesen, dass die Versuchspersonen das gewonnene Geld aus dem erfolgreicherem der beiden Durchgänge auch tatsächlich in bar ausgezahlt bekommen würden, und im Falle des Verlustes kein eigenes Geld bezahlen müssten.

Der zu erwartende Gewinn von ungefähr 20 € wurde vorher in Form von Geldscheinen gezeigt, um die Motivation zu erhöhen. Eine Sitzung umfasste einen Übungsdurchgang im Scanner (während der anatomischen Aufnahme) und zwei Experimentalblöcke, zwischen denen eine kurze technisch bedingte Pause lag, während der die Versuchsperson im MRT-Gerät verblieb. Ein Block dauerte etwa 12 Minuten und bestand aus 72 einzelnen Runden, wobei in randomisierter Abfolge 27 Gewinn-, 27 Verlust- sowie 18 neutrale Runden (Nullrunden) durchgeführt wurden.

Abbildung 4.4 zeigt im oberen Teil einen Überblick über den Ablauf einer typischen Runde, sowie im unteren Teil eine Aufstellung der sieben verwendeten Ankündigungsreize für die verschiedenen Stufen von Verlust und Gewinn (-3 €, -0.6 €, -0.1 €, 0 € = Nullrunde = kein Gewinn bzw. Verlust, +0.1 €, +0.6 €, +3 €).

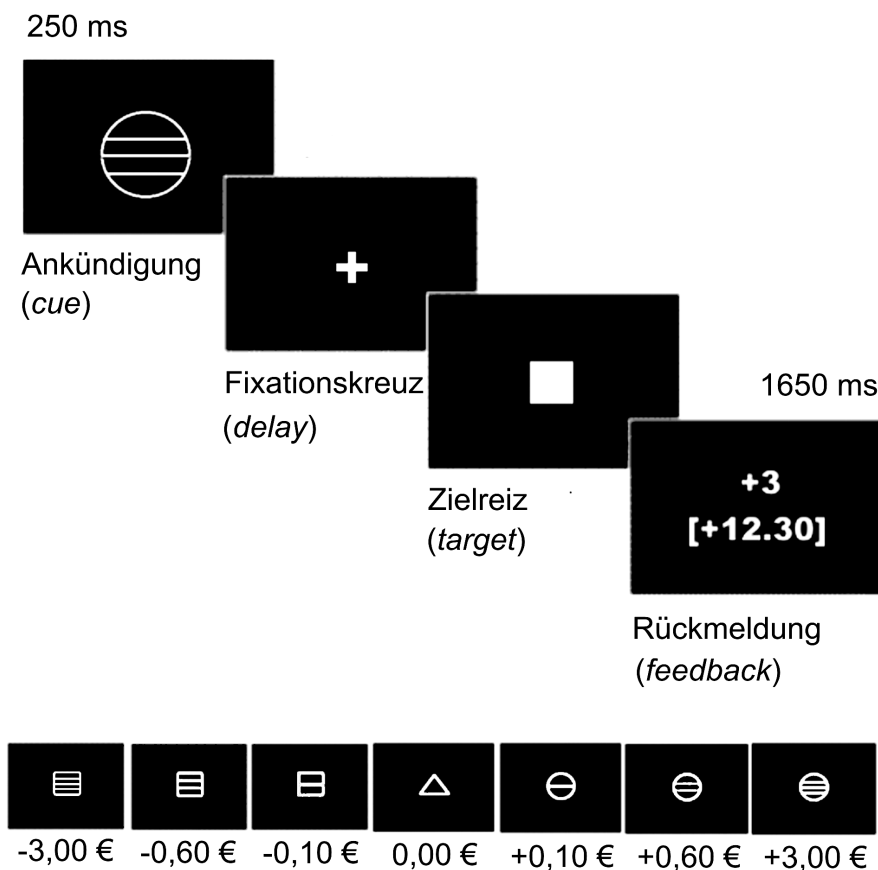


Abbildung 4.4 Motivationsparadigma nach B. Knutson (nach Knutson et al., 2001a): Die visuellen Reize des Monetary Incentive Delay (MID) Task. Obere Reihe: Abfolge einer Runde, über den Bildern die Zeit der Darbietung (bei *delay* und *target* variabel), in Klammern die englischen Originalbezeichnungen. Untere Reihe: die sieben möglichen Ankündigungsreize (*cues*).

Jede Runde bestand aus der Darbietung von vier aufeinander folgenden Zeichen: dem Ankündigungsreiz (im engl. Original *cue*), einem Fixationskreuz während der Erwartungsphase des Zielreizes (*delay*), dem Zielreiz (*target*), sowie der Rückmeldung über den Erfolg in der aktuellen Runde und des Kontostandes (*feedback*). Der Ankündigungsreiz wurde für 250 ms gezeigt und stand entweder für möglichen Gewinn, möglichen Verlust oder eine Nullrunde. Dabei wurde möglicher Gewinn durch einen Kreis, möglichen Verlust durch ein Viereck, und eine Nullrunde durch ein Dreieck dargestellt. Zusätzlich wurde die Höhe des möglichen Gewinns bzw. Verlustes durch eine verschiedene Anzahl an Strichen innerhalb des Kreises bzw. des Vierecks angezeigt: ein Strich entsprach 0.10 €, zwei Striche 0.60 € und drei Striche 3,00 €. Es gab demnach sieben mögliche Ankündigungsreize (drei für Gewinn, drei für Verlust, einer für die Nullrunde).

Die Reihenfolge der 72 je Durchgang gezeigten Ankündigungsreize erfolgte randomisiert. Während der durch diese Symbole hervorgerufenen Erwartungsphase wurde in der Mitte des Bildschirms ein Fixationskreuz für eine variable Präsentationsdauer von 3740 bis 4240 ms gezeigt. Als Zielreiz, auf den die Versuchsperson mit einem Tastendruck reagieren musste, erschien ein kleines weißes Quadrat für eine kurze, variable Zeitspanne. In der abschließenden Phase jedes Durchgangs wurde der Versuchsperson eine Rückmeldung über den Gewinn bzw. Verlust der vergangenen Runde sowie den aktuellen Gesamtkontostand gegeben (Präsentationsdauer = 1650 ms). Der erfolgreiche Gewinn oder das erfolgreiche Vermeiden des Verlustes des angekündigten Geldbetrages fand dann statt, wenn es gelang, die Reaktionstaste innerhalb der Zeitspanne zu drücken, in welcher der Zielreiz präsentiert wurde, d.h. die Reaktionszeit kleiner als die Zielreizdauer war. Nach der Rückmeldung folgte eine Pause bis zur nächsten Runde (*intertrial interval*) in der Länge von zwei MRT-Aufnahmen (*scans*), während derer kein Bild gezeigt wurde.

Die Probanden starteten mit einem Sockelbetrag von 5 €. Die Zielreizdauer wurde entsprechend dem Erfolg bzw. Misserfolg in der vorangegangenen Runde durch einen adaptiven Algorithmus angepasst. Ziel des Algorithmus war entsprechend der Vorarbeiten von Knutson und Mitarbeitern eine Quote von etwa 66% gewonnener Runden, um durch die Kombination von intermittierender Verstärkung mit einem Unsicherheitsfaktor im Verhältnis 2:1 eine maximale Aktivierung des dopaminergen Verstärkungssystems zu erzielen (Knutson et al., 2001a). Diese Quote führte im Laufe eines Durchgangs zu einem Gewinn von ca. 15 – 25 €.

4.4.4 Versuchsaufbau

Die visuellen Stimuli wurden mit dem Programm *Presentation*[®] (Neurobehavioural Systems, <http://nbs.neuro-bs.com>) gezeigt. Das Programm war installiert auf einem PC auf der Basis von *Windows 98*[®] (www.microsoft.com) und wurde der Versuchsperson über einen LCD-Videoprojektor (NEC Multisync 8000 G) mit VGA Auflösung (640 * 480 Bildpunkte) präsentiert, aus dem das optische System entfernt wurde. Stattdessen wurde eine sog. Bodal-Linse mit großer Brennweite zwischengeschaltet, um auch in der vom Untersuchungsraum vorgegebenen Entfernung von ca. 4 m zwischen Projektor und der Kopfspule noch ein kleines Bild zu erhalten. Das Bild wurde auf eine Mattscheibe (Material Dalite/Daplex) projiziert und konnte über einen einstellbaren Spiegel von der Versuchsperson betrachtet werden, die mit dem Kopf in der MRT-Kopfspule lag und ca. einen Meter weit in die MRT-Röhre hinein gefahren wurde (siehe Abbildung 4.5).

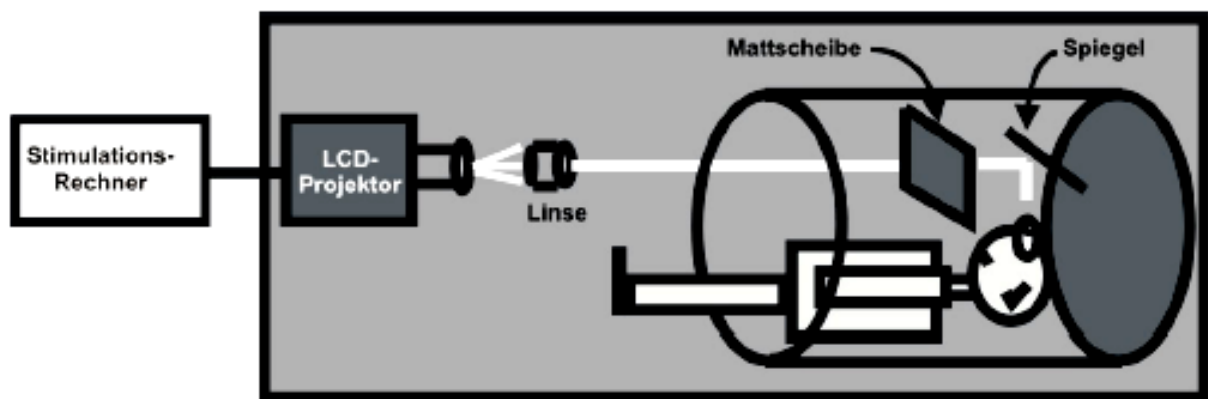


Abbildung 4.5 Aufbau der Geräte zur visuellen Stimulation (nach Tootell et al., 1997).

Die Reaktion auf die Aufgabe des Belohnungsparadigmas erfolgte mit einem MRT-tauglichen Handtaster mit Mikroschalter, der mittels eines abgeschirmten Kabels und eines Hochfrequenzfilters mit dem Stimulationsrechner im MRT-Bedienungsraum verbunden war. An diesem Rechner wurden auch die Reaktionszeiten des laufenden Paradigmas simultan ausgewertet, um dem Probanden im *feedback*-Bild eine Rückmeldung über Erfolg oder Misserfolg der letzten Spielrunde zu geben. Der Handtaster befand sich bei Rechtshändern in der rechten, bei Linkshändern in der linken Hand. Die Bedienung der Reaktionstaste erfolgte mit dem Daumen.

4.4.5 Versuchsablauf

Vor der Messung wurde den Probanden anhand eines standardisierten Textes das Paradigma und der allgemeine Ablauf der Messung erklärt, und es wurden Fragebögen zur aktuellen Substanzanamnese sowie zum Vigilanzzustand erhoben. Die Probanden wurden mit dem Handtaster sowie dem Notknopf vertraut gemacht und instruiert, Kopfbewegungen zu vermeiden. Nach Anlegen des Gehörschutzes (Ohrstöpsel, Kopfhörer) wurde der Kopf in der Kopfspule mithilfe der Klemmbacken und eines Vakuumkissens weitgehend fixiert, um Bewegungsartefakte vorzubeugen. Nachdem die Versuchsperson durch Hineinfahren der Liege in den Tomographen die Messposition erreicht hatte, wurde ein Testbild mittig auf der Mattscheibe positioniert. Der flexibel gelagerte Spiegel wurde so eingestellt, dass das Bild sich in der Mitte des Blickfeldes der Probanden befand, um Augen- oder Kopfbewegungen zu minimieren.

Nach der ersten Übersichtsaufnahme (*scout*) wurde die T1-gewichtete anatomische Sequenz (ca. 8 min) durchgeführt, während derer die Probanden einen Trainingsdurchgang des Belohnungsparadigmas absolvierten. Nach einer kurzen Pause und einem weiteren *scout* wurde der erste Durchgang bzw. Block der EPI-Sequenz (ca. 12 min), und nach einer weiteren Pause der zweite Block durchgeführt (ca. 12 min). Nach dem zweiten Durchgang wurden die Probanden wieder aus dem Tomographen herausgefahren und füllten den Fragebogen *VAS Anstrengung* aus, um ihre subjektive Motivation zu bewerten. Die Dauer einer kompletten Messung zu einem Messzeitpunkt belief sich auf etwa zwei Stunden.

4.4.6 FMRT-Messparameter

Für die Erhebung der MRT-Daten wurde ein 1,5 Tesla Magnetresonanztomograph (Magnetom Vision®, Siemens, Erlangen) mit einer Standard H-Kopfspule verwendet. Bewegungen wurden mithilfe der seitlichen Kopffixierung in der Spule sowie den Einsatz eines Vakuumkissens minimiert. Die MRT-Untersuchung gliederte sich in eine anatomische Messung (MPRAGE-Sequenz) und eine funktionelle Messung (EPI-Sequenz).

Im ersten Teil der MRT-Sitzung wurde ein T1-gewichteter anatomischer Datensatz des gesamten Kopfes erzeugt (MPRAGE-Sequenz = *magnetization prepared rapid gradient echo*, TR 9.7 ms; TE 4 ms, Flipwinkel 12°, Matrix 256 x 256 Pixel, Voxelgröße 1 x 1 x 1 mm), der aus 190 axialen Schichten bestand und ca. 8 min dauerte. Während dieser Untersuchung wurde ein Übungsdurchgang des Belohnungsparadigmas durchgeführt.

Die fMRT-Datenerhebung erfolgte mittels einer *echo-planar-imaging*-Sequenz (EPI), welche zur Messung des BOLD-Effektes optimiert wurde (GE-EPI-Sequenz, 18 Schichten, Reihenfolge der Aufnahmen aufsteigend [*ascending*], Schichtdicke = 3 mm, Schichtabstand [*gap*] = 0.3 mm, TR = 1900 ms, TE = 40 ms, Flipwinkel = 90°, Matrix 64 x 64 Pixel, Voxelgröße 4 x 4 x 3.3 mm). Vor der EPI-Sequenz wurden T1-gewichtete Übersichtsbilder (*scouts*) in den drei Raumebenen (sagittal, koronar, transversal) aufgenommen, um in der sagittalen Ebene die Schichten parallel zur AC-PC-Linie auszurichten (Verbindungsline zwischen *commissura anterior* und *commissura posterior*). Dabei wurde die Schichtführung so gewählt, dass die subkortikal gelegenen Strukturen des dopaminergen Verstärkungssystems sicher erfasst wurden (siehe Abbildung 4.6).



Abbildung 4.6 Schichtführung der EPI-Sequenz.

Die fMRT-Messung bestand aus zwei Blöcken mit je 450 Aufnahmen (*scans*). In einem Block wurden 72 Runden (*trials*) des Belohnungsaradigmas absolviert, wobei auf jede Runde 6 EPI-Aufnahmen entfielen. Die ersten drei Aufnahmen wurden während der Erwartungsphase aufgenommen, in der zuerst der Ankündigungsreiz (*cue*), dann das Fixationskreuz (*delay*) und danach der Zielreiz (*target*) zu sehen waren. Die 4. Aufnahme erfolgte während der Rückmeldung (*feedback*), und die Aufnahmen 5 und 6 in der Pause bis zur nächsten Runde (*intertrial interval*). Zur Synchronisierung der visuellen Stimulation mit den EPI-Aufnahmen wurde der Stimulationsrechner vom MRT-Gerät getriggert.

4.5 Analyse der fMRT-Daten

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

4.5.1 Vorverarbeitung (preprocessing)

Von den funktionellen Rohdaten aus dem Scanner wurden die ersten drei der 450 Scans eines jeden Durchgangs verworfen, da aufgrund von Sättigungseffekten des Magnetfeldes die ersten Aufnahmen für die Analyse unbrauchbar waren. Die übrigen 447 Scans pro Durchgang, bei den zwei aufgenommenen Durchgängen also 894 Scans pro Person und Messzeitpunkt, wurden mit einem SPM2-Hilfsprogramm aus dem Dateiformat „ima“ in das Format ANALYZE® 7.5 umgewandelt. So bestand jeder Scan aus einer „img“ (*image*) und einer „hdr“ (*header*) Datei, die das jeweilige EPI-Bild selbst und weitere Informationen zu den Bilddaten enthielten. Als nächstes wurde der Nullpunkt in den EPI-Bildern im Abgleich mit dem anatomischen T1-Bild des jeweiligen Probanden auf die vordere Kommissur (*anterior commissure*, AC) gesetzt. Die Bilder wurden auf störende Artefakte und anatomische Anomalien untersucht. Die weiteren Schritte der Vorverarbeitung wurden in einer automatisierten Form durchgeführt (*batch mode*), um die Fehlerquellen durch manuelles Arbeiten zu minimieren.

Durch das *slice timing* wurde der Zeitunterschied bei der Aufnahme der unterschiedlichen Schichten korrigiert, d.h. die 18 aufgenommenen Schichten wurden zeitlich auf die mittlere (neunte) Schicht angeglichen. Auf diese Weise wurde eine künstliche „Gleichzeitigkeit“ der Schichten eines Scans erreicht.

Die Bewegungskorrektur erfolgte durch die Funktion *realignment* von SPM2, um Kopfbewegungen zwischen den Bildern zu eliminieren. Es wurden lineare Bewegungen (Verschiebung) sowie Rotationsbewegungen (Drehung) jeweils in den drei Raumachsen (x, y, z) korrigiert. Die Bewegungskorrektur zeigte eine maximale Kopfbewegung von 1.5 ± 0.86 mm (MIN – MAX: 0.53 – 4.00 mm) während der Messung. In einer ANOVA für wiederholte Messungen fanden sich keine signifikanten Effekte der Faktoren Gruppe ($F = 0.003$, $p = 0.958$), Messzeitpunkt ($F = 0.759$, $p = 0.395$) sowie keine Interaktion beider Faktoren ($F = 2.187$, $p = 0.156$).

Das erste EPI-Bild wurde stereotaktisch auf ein Standard-MNI-EPI-Template des Montreal Neurological Institute normalisiert (IBCM-152-template des MNI, Mazziotta et al.,

1995), und die Parameter auf alle funktionellen Bilder angewendet. Dabei wurde eine lineare 12-Parameter-Transformation, sowie eine nonlineare $7 \times 8 \times 7$ harmonische Basisfunktion verwendet. Es erfolgte eine Veränderung der Voxelgröße von $4 \times 4 \times 3.3$ mm auf $3 \times 3 \times 3$ mm (*downsampling*). Die Normalisierung gleicht hirnanatomische Unterschiede zwischen den Probanden aus und sorgt dafür, dass sich die Gehirne aller Probanden in demselben geometrischen Raum befinden. Dies ist eine notwendige Bedingung für die statistische Analyse der funktionellen Daten und macht die Lokalisationen der Hirnaktivierungen untereinander vergleichbar.

Schließlich wurden die normalisierten Bilder mit einem Gauss-Filter (*full width at half maximum*, FWHM = 8 mm) räumlich geglättet (*smoothing*), um die anatomische Variabilität zwischen den einzelnen Probanden zu verringern, das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (*signal to noise ratio*, SNR) zu verbessern, sowie die Daten mit dem *Gaussian field* Modell vereinbarer zu machen, welches für die Erklärung regionaler Effekte benötigt wird.

4.5.2 Das allgemeine lineare Modell (GLM)

Die statistischen Karten (*statistical parametric maps*) werden aus den fMRT-Daten durch Anwendung des Allgemeinen linearen Modells (*general linear model*, GLM) gebildet (Friston et al., 1995). Dabei wird für jeden Voxel (kleinste messbare Volumeneinheit, z.B. $3 \times 3 \times 3$ mm) entlang seiner Zeitreihe eine unabhängige Statistik erstellt. Das GLM lässt sich in seiner einfachsten Form auf die folgende multivariate Regressionsgleichung bringen:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X} \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}$$

Dabei steht \mathbf{Y} für das fMRT-Signal eines Voxels, \mathbf{X} für die Annahmen des Experimentators (Designmatrix), $\boldsymbol{\beta}$ für den bzw. die zu schätzenden Prädiktoren (synonym: Variablen), und $\boldsymbol{\varepsilon}$ für den Fehlerterm, jeweils als Spaltenvektoren mit zeilenweisem Zeitverlauf. Die Gleichung wird durch Schätzung bis zur Minimierung des Fehlerterms gelöst.

4.5.3 Designmatrix

Die Designmatrix ist das Modell für die Parameterschätzung in der GLM-Gleichung und wird individuell für das jeweils verwendete Paradigma erstellt. Sie soll den Signalverlauf nach den Hypothesen des Experimentators vorhersagen, um zu einer möglichst hohen Aufklärung der Varianz des BOLD-Signals durch erklärende Variablen zu führen. Die Designmatrix enthält die erklärenden Variablen für zu untersuchende Effekte (*effects of interest*), z.B. die verschiedenen visuellen Stimuli, sowie Variablen für mögliche systematische Nebeneffekte (*confounders*), z.B. die Kopfbewegungen des Probanden. Abbildung 4.5 zeigt die Designmatrix der Einzelstatistik

eines Probanden, wie sie für das Belohnungsparadigma erstellt wurde, in der graphischen Darstellung aus SPM2. Dabei wurden die sieben visuellen Ankündigungsreize des MID Task (+3 €, +0.6 € +0.1 €, 0 € -0.1 €, -0.6 €, -3 €) als Parameter zur Erklärung der Varianz in das Modell aufgenommen.

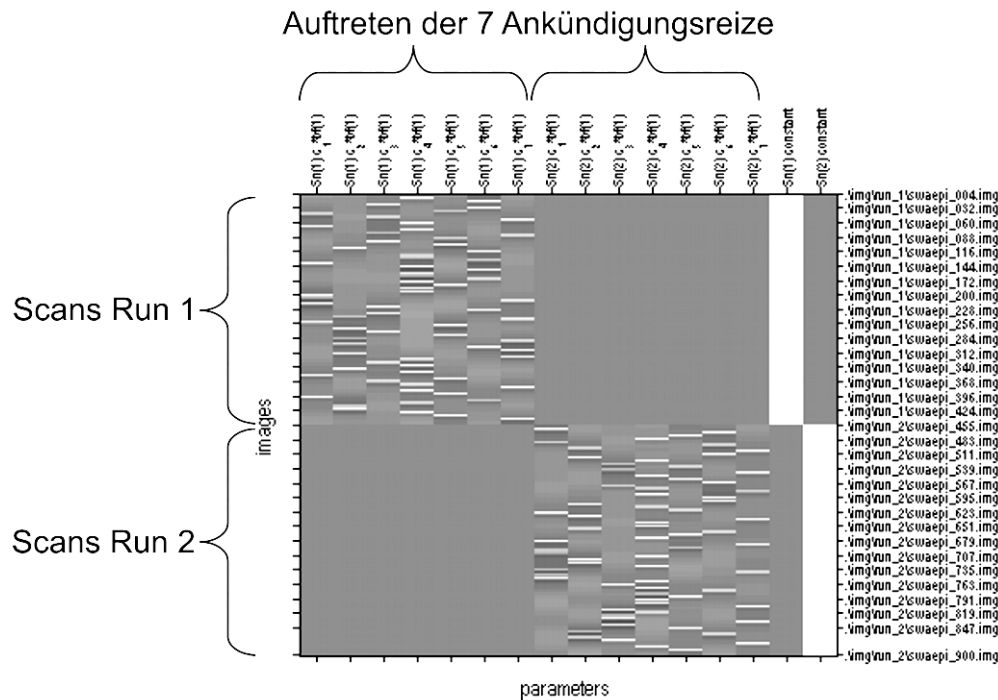


Abbildung 4.6 Designmatrix einer Einzelstatistik des Belohnungsparadigmas.

4.5.4 First level Analyse

In der *first level* Analyse wurden die Änderungen des T2*-Signals zunächst für jeden einzelnen Probanden voxelweise im Rahmen des GLM unter SPM2 als Einzelstatistiken geschätzt. Dabei wurde die Zeitreihe in jedem Voxel durch eine lineare Kombination erklärender Variablen, d.h. der experimentellen Bedingungen, mit der HRF gefaltet (*convolution*), und durch Anwendung des GLM wurden die Beta-Werte (*beta values*) für jede Bedingung berechnet. Wir verwendeten als HRF die von Cohen beschriebene Gamma-Funktion (Cohen, 1997), ähnlich wie Knutson (Knutson et al., 2001a) und Breiter (Breiter et al., 2001) in deren Arbeiten zum Belohnungssystem. Das Belohnungsparadigma MID Task ist vom Konzept her ein ereigniskorreliertes Design (*event-related*), daher mussten die genauen Zeiten des Auftretens der Stimuli, welche als erklärende Variablen dienen, im Modell festgehalten werden. In dieser Arbeit sollte die BOLD-Antwort während der Erwartungsphase untersucht werden. Als Erklärungsvariablen wurden daher in der Einzelstatistik die sieben Ankündigungsreize

modelliert (+3 €, +0.6 €, +0.1 €, 0 €, -0.1 €, -0.6 €, -3 €). Für die weitere Auswertung die drei gewinnanzeigenden Reize (+3 €, +0.6 €, +0.1 €) zu der Bedingung „Erwartung von möglichem Gewinn“ (GAIN) zusammengefasst, und mit der Neutralbedingung „Erwartung weder von Gewinn noch Verlust“ (NO OUTCOME = Nullrunde, Ankündigungsreiz 0 €) kontrastiert. Somit wurde auf Ebene der Einzelstatistiken für die Bedingung „Erwartung von möglichem Gewinn“ der Kontrast GAIN > NO OUTCOME als t-Statistik berechnet.

4.5.5 Second level Analyse

Im explorativen Teil der Studie wurden die Einzelstatistiken der einzelnen Probanden zu Gruppen zusammengefasst und unter SPM2 weiter analysiert, wobei sich das Vorgehen bei der Querschnittstudie von dem bei der Längsschnittstudie in einigen Punkten unterschied.

Bei der Querschnittstudie wurden die Effekte innerhalb der Gruppen mit einfachen t-Tests (*one sample t-test*) für gesunde Kontrollen, Patienten mit Typika und Patienten mit Atypika bestimmt. Zudem wurden drei Gruppenvergleiche mit t-Tests für unabhängige Stichproben (*two sample t-test*) berechnet: Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten mit Typika, zwischen Kontrollen und Patienten mit Atypika, sowie zwischen Patienten mit Typika und Patienten mit Atypika. Die Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0.005$ (unkorrigiert) festgelegt.

Bei der Längsschnittstudie wurden die Effekte innerhalb der Gruppen ebenfalls mit einfachen t-Tests berechnet, und zwar für gesunde Kontrollen zu T1 und T2, sowie Patienten mit Typika (T1) und mit Olanzapin (T2). Auf Gruppenunterschiede zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten zum ersten und zum zweiten Zeitpunkt wurde mit t-Tests für unabhängige Stichproben (*two sample t-test*) geprüft. Aktivierungsunterschiede zwischen erstem (T1) und zweiten Messzeitpunkt (T2) innerhalb der Gesundengruppe bzw. der Patientengruppe wurden mit einem gepaarten t-Test bei verbundenen Stichproben bestimmt (*paired t-test*).

Um für multiples Testen zu korrigieren, wurde bei der Längsschnittstudie für Aktivierungen im ventralen Striatum eine *small volume correction* (SVC) verwendet. Dieses Vorgehen basierte auf der *a priori* Hypothese, dass sich mit dem verwendeten Belohnungsparadigma bei schizophrenen Patienten Veränderungen in den dopaminergen Hirnregionen des Belohnungssystems (Ventrales Striatum inclusive Nucleus accumbens) finden lassen. Dabei wurde als anatomische Maske die unten beschriebene VOI (*volume of interest*) Ventrales Striatum verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ bei FWE-Korrektur (*family-wise error*) festgelegt. Durch die FWE-Korrektur lässt sich für multiples Testen korrigieren, da im Rahmen des GLM für jeden

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

4.5.6 VOI Analyse

Die Antizipation von Geldgewinn führt in fMRT-Studien mit gesunden Probanden zu Aktivierungen im ventralen Striatum (für eine Übersicht siehe Knutson and Cooper, 2005). Daher wurde für weitergehende Analysen im Sinne eines hypothesengeleiteten Ansatzes eine anatomische VOI (*Volume of interest*) des ventralen Striatums verwendet, um vorhandene, aber schwache Effekte nicht durch eine rigorose *whole brain* Korrektur zu übersehen. Die VOI ventrales Striatum wurde einzeln für die linke und rechte Hemisphäre als binäre Voxelmaske aus einem publikationsbasierten, probabilistischen MNI-Atlas gebildet, mit einer Schwelle der Wahrscheinlichkeit von $p = 0.75$ (Fox and Lancaster, 2002; Nielsen and Hansen, 2002; <http://hendrix.imm.dtu.dk/services/jerne/ninf/voi/index-alphabetic.html>). Das Volumen der bilateralen VOI betrug 1377 mm^3 , entsprechend 51 Voxel. Die Abbildung 4.7 zeigt die Ausdehnung der verwendeten VOI rechtes ventrales Striatum.

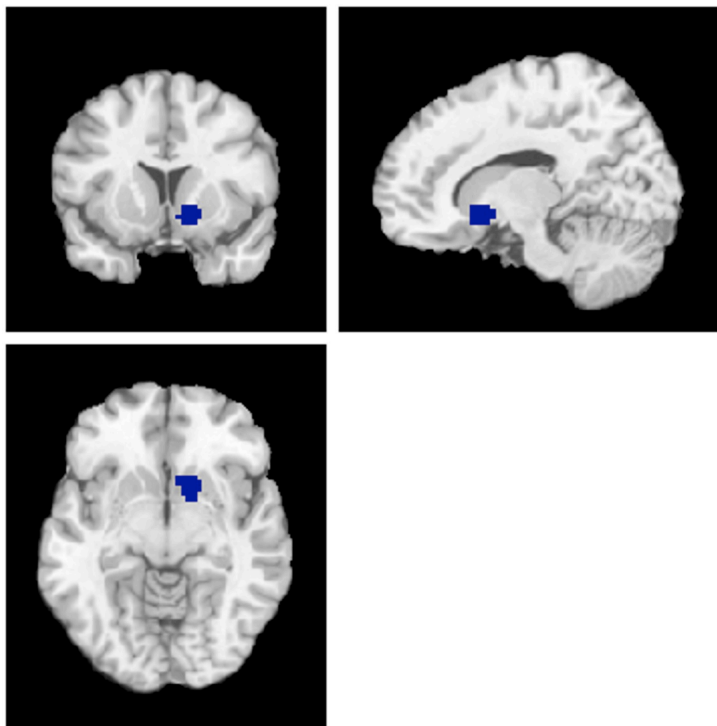


Abbildung 4.7 VOI rechtes Ventrales Striatum. Erläuterungen im Text.

Bei der Längsschnittstudie wurde zur Aufklärung von Unterschieden in der Hirnaktivierung von Zeitpunkt T1 zu T2 zwischen Patienten und Kontrollen eine VOI-Analyse mit einem 2 x 2-faktoriellen ANOVA-Modell durchgeführt. Als VOI-Werte wurden dabei die individuellen maximalen Effektgrößen (*effect size*) verwendet, welche als lineare Kombinationen der Beta-Werte dem *percent signal change* entsprechen. Sie wurden aus der VOI Ventrales Striatum für die Bedingung „Erwartung von möglichem Gewinn“ (Kontrast GAIN > NO OUTCOME) extrahiert, um unter SPSS 12.0 eine ANOVA für wiederholte Messungen mit „Gruppe“ (gesunde Kontrollen, schizophrene Patienten) als *Intersubjektfaktor* und „Messzeitpunkt“ (T1, T2) als *Intrasubjektfaktor* zu berechnen.

4.5.7 Korrelationen mit Psychopathologie

Um den postulierten Zusammenhang einer inversen Korrelation zwischen der BOLD-Antwort bei der Erwartung von Gewinn und der Negativsymptomatik zu prüfen, wurden unter SPSS 12.0 die individuellen maximalen VOI-Werte der Patienten bei dem Kontrast GAIN > NO OUTCOME mit der Negativ- sowie Positivskala der PANSS korreliert. Dabei wurde wegen des ordinalen Skalenniveaus der PANSS die lineare Korrelation nach Spearman verwendet. Die Hypothese war eine Korrelation zwischen Hirnaktivierung und Negativsymptomatik bei schizophrenen Patienten, nicht jedoch mit der Positivsymptomatik. Die Prüfung auf Korrelationen mit weiteren Subskalen der PANSS (PANSS total, allgemeine Psychopathologie) wurde explorativ durchgeführt.

4.5.8 Retestreliabilität des Belohnungsparadigmas

Weiterhin wurde geprüft, ob in der Patientengruppe der Längsschnittstudie eine Korrelation zwischen der Hirnaktivierung bei der Erwartung von Gewinn im ventralen Striatum und der Dosis der eingesetzten Neuroleptika (Typika, Olanzapin) bestand. Dazu wurden die individuellen Dosen in Chlorpromazin-(CPZ)-Äquivalente umgerechnet und mit den maximalen VOI-Aktivierungen der Patienten (Kontrast GAIN > NO OUTCOME) zum Zeitpunkt T1 (Typika) und T2 (Olanzapin) unter SPSS 12.0 mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Die Umrechnungsfaktoren für die Berechnung der CPZ-Äquivalente können aufgrund der unterschiedlichen Studienangaben nur geschätzt werden. Wir verwendeten folgende Faktoren: Haloperidol in mg x 50, Flupentixol in mg x 50, Fluphenazin in mg x 40, Olanzapin in mg x 50 (Lambert et al., 2004, S. 73). Für die Auswertung der Retest-Reliabilität des Belohnungsparadigmas wurde unter SPSS 12.0 die Intra-Klassen-Korrelation (*intra class*

coefficient, ICC) für die maximalen individuellen VOI-Aktivierungen der Gesunden (Kontrast GAIN > NO OUTCOME) zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 berechnet.

4.5.9 Verhaltensdaten und psychometrische Daten

Die Auswertung der Verhaltensdaten und psychometrischen Daten erfolgte mit SPSS 12.0. In der Querschnittsstudie wurden die Gruppenunterschiede der Matchungskriterien (Alter, Geschlecht, Händigkeit, Rauchverhalten) sowie der Verhaltensdaten (Gesamtgewinn, Reaktionszeiten, VAS Anstrengung) mittels einfaktorieller ANOVA ermittelt. Unterschiede in der Psychopathologie zwischen den Patientengruppen (PANSS negativ, positiv, total, allgemeine Psychopathologie; CGI Schweregrad) wurden mit einem t-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Bei der Längsschnittstudie wurden die Gruppenvergleiche zwischen Alter, Geschlecht, Händigkeit und Rauchverhalten (z.B. „Zigarette vorher“) mit t-Tests für unabhängige Stichproben berechnet. Die Unterschiede hinsichtlich der Verhaltensdaten wurden mit einer mehrfaktoriellen ANOVA für wiederholte Messungen geprüft, mit „Gruppe“ als Intersubjektfaktor und „Messzeitpunkt“ als Intrasubjektfaktor. Bei der Analyse der Reaktionszeiten und der „VAS Anstrengung“ wurde der Ankündigungsreiz als weiterer Intrasubjektfaktor verwendet. Signifikante Ergebnisse der ANOVA wurden mit post-hoc t-Tests weiter aufgeklärt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt.

5 ERGEBNISSE

Der Ergebnisteil gliedert sich in zwei Hauptteile (Querschnittstudie, Längsschnittstudie), die ihrerseits weiter unterteilt sind in die Beschreibung der Verhaltensdaten und die der fMRT-Daten. Alle berichteten fMRT-Daten bzw. Hirnaktivierungen beziehen sich auf die experimentelle Bedingung der Erwartung von möglichem Gewinn (GAIN > NO OUTCOME). Die Begriffe BOLD-Signal, Aktivierung und Hirnaktivierung werden synonym verwandt. Die Raumkoordinaten der berichteten Hirnaktivierungen (x, y, z) sind entsprechend dem System von Talairach in Zentimeter Abstand von der Commissura anterior angegeben (Talairach and Tournou, 1988).

5.1 Ergebnisse Querschnittstudie

Im Folgenden werden die Ergebnisse berichtet, die aus dem Vergleich dreier Gruppen (Patienten mit typischen Neuroleptika, Patienten mit atypischen Neuroleptika, sowie gesunde Kontrollprobanden, je N = 10) zu einem Messzeitpunkt entstanden sind.

5.1.1 Verhaltensdaten

In Tabelle 5.1 sind die Reaktionszeiten, der Gesamtgewinn sowie die Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS Anstrengung Gewinn) zur subjektiven Bewertung der Motivation aufgeführt. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der mittleren Reaktionszeit ($F = 1.499$, $p = 0.241$), des Gesamtgewinns ($F = 0.043$, $p = 0.958$) oder der VAS Anstrengung ($F = 0.992$, $p = 0.386$).

	Gesunde Kontrollen	Schizophrene Patienten mit typischem NL	Schizophrene Patienten mit atypischem NL
Reaktionszeit (ms)	287.4 ± 99.6 (186-478)	407.0 ± 190.0 (207-598)	354.1 ± 159.8 (206-717)
Gesamtgewinn (€)	23.7 ± 6.5 (11-32)	22.9 ± 11.1 (2-34)	22.6 ± 8.3 (10-32)
VAS Anstrengung	8.4 ± 1.1 (6.7-10)	7.2 ± 2.0 (3.7-10)	7.4 ± 2.2 (3-10)

Tabelle 5.1 Querschnittstudie, Verhaltensdaten und subjektive Anstrengung. VAS = visuelle Analogskala. NL = Neuroleptikum.

5.1.2 Hirnaktivierungen ventrales Striatum

Die Tabelle 5.2 zeigt das BOLD-Signal im ventralen Striatum einschließlich des Nucleus accumbens der drei Gruppen bei der Darbietung von Reizen, die einen möglichen Gewinn anzeigen (Kontrast GAIN > NO OUTCOME). Es sind die Ergebnisse der Gruppenstatistik der drei einzelnen Gruppen dargestellt (einfacher t-Test), sowie Vergleiche jeweils zweier Gruppen

(t-Test für unverbundenen Stichproben). Die Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0.005$ (unkorrigiert) festgelegt.

Kontrollen		t-Wert	x	y	z
Ventrales Striatum	L	9.53	-21	5	-3
	R	4.25	12	2	-10
Patienten mit typischen NL					
Ventrales Striatum	L	-			
	R	-			
Patienten mit atypischen NL					
Ventrales Striatum	L	-			
	R	3.58	12	12	-1
Kontrollen > Patienten mit typischen NL					
Ventrales Striatum	L	3.39	-21	9	-3
	R	-			
Kontrollen > Patienten mit atypischen NL					
Ventrales Striatum	L	-			
	R	-			
Patienten mit atypischen NL > Patienten mit typischen NL					
Ventrales Striatum	L	-			
	R	-			

Tabelle 5.2 Querschnittstudie, Aktivierungen bei Erwartung von Gewinn im ventralen Striatum inclusive Nucleus accumbens. L = links, R = rechts. - = Aktivierung nicht signifikant innerhalb der VOI Ventrales Striatum bei $p < 0.005$ (unkorrigiert). NL = Neuroleptika. Die letzten drei Spalten zeigen Talairach-Koordinaten des *peak voxel*.

Gesunde Kontrollen zeigten Aktivierungen des linken sowie rechten ventralen Striatums bei der Erwartung von möglichem Gewinn (siehe Tabelle 5.2, Abbildung 5.1). Dieses Ergebnis entspricht den Befunden aus vorhergehenden Studien (Juckel et al., 2006b; Knutson et al., 2001a). Schizophrene Patienten mit typischen Neuroleptika zeigten keine Aktivierung in dieser Region. Bei den Patienten mit Atypika hingegen konnten Aktivierungen im rechten ventralen Striatum gefunden werden. Die Gruppenvergleiche ergaben folgendes Bild: Gesunde Kontrollen aktivierten im linken ventralen Striatum stärker als Patienten mit Typika, im Vergleich von Kontrollen mit Atypika-Patienten gab es keinen signifikanten Unterschied. Im Vergleich beider Patientengruppen mittels t-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der untersuchten Region.

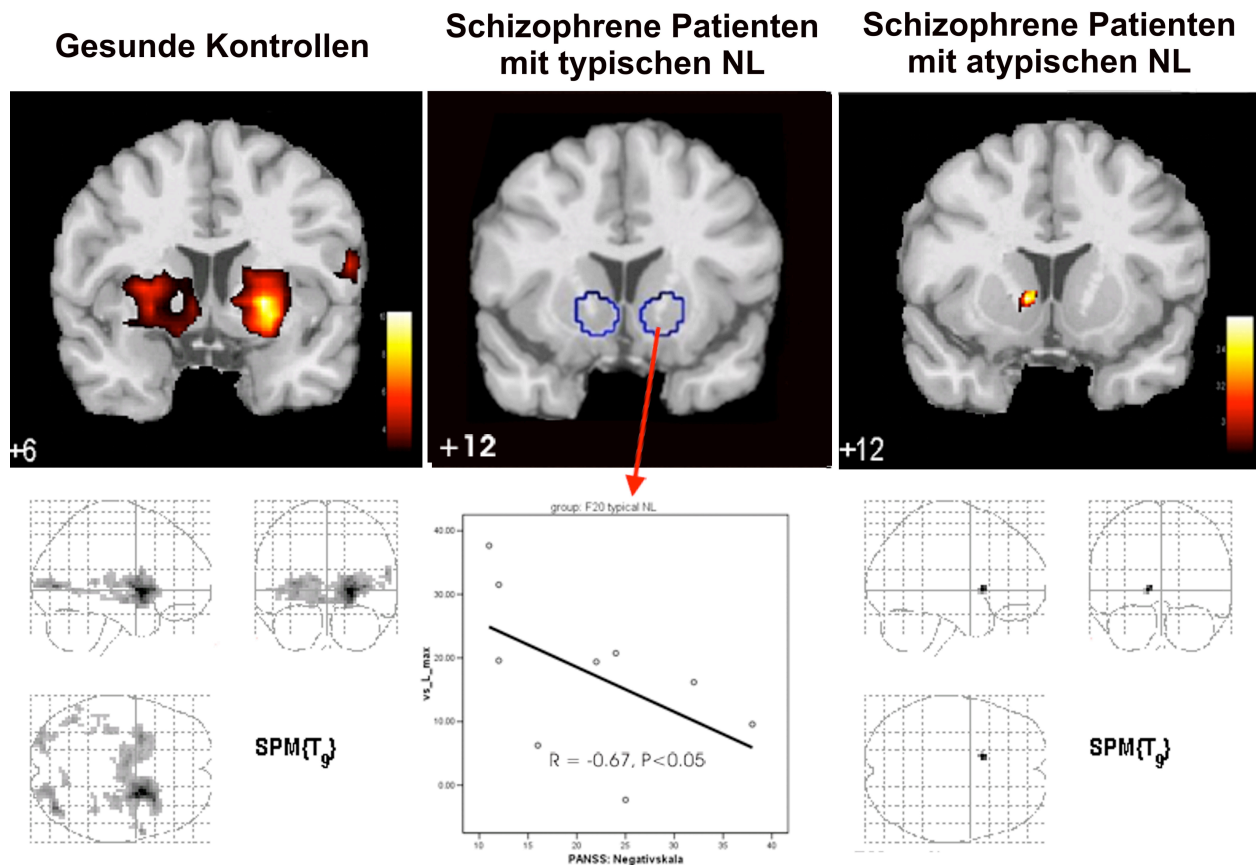


Abbildung 5.1 Querschnittstudie, Aktivierungen bei Erwartung von Gewinn. NL = Neuroleptikum. Links im Bild = rechts im Hirn. Obere Reihe: Schnitte in Frontalebene, Schicht mit der jeweils stärksten Aktivierung im ventralen Striatum (Schnittebene als Talairach-y-Koordinate in linker unterer Bildecke). Signifikanzschwelle zu Darstellungszwecken $P < 0.01$ (unkorrigiert). *Cluster level* = 10 (Anzahl zusammenhängender aktivierter Voxel). Untere Reihe, außen: Glashirn der Kontrollgruppe (links) bzw. der Patientengruppe mit atypischen NL (rechts). Unten, Mitte: Korrelation BOLD-Signal (Beta-Werte) der VOI Ventrales Striatum mit Negativsymptomen der PANSS bei Patienten mit typischen NL.

In Abbildung 5.1 lassen sich die ausgedehnten bilateralen Aktivierungen des ventralen Striatums bei den gesunden Kontrollen erkennen, sowie kleinere rechtsseitige Aktivierungen bei den schizophrenen Patienten mit atypischen Neuroleptika. Bei Patienten mit typischen Neuroleptika zeigten sich keine signifikanten Aktivierungen. Das Seitenverhältnis entspricht der radiologischen Konvention (links auf dem Bild = rechts im Hirn).

Zusätzlich wurde in beiden Patientengruppen auf Korrelationen zwischen der Aktivierung innerhalb der untersuchten Region (VOI = Volume of Interest) des ventralen Striatums mit der im PANSS-Interview erhobenen Negativsymptomatik getestet. Es ergab sich bei der mit typischen Neuroleptika behandelten Patientengruppe eine inverse Korrelation der Hirnaktivierung im linken ventralen Striatum mit der Negativsymptomatik (Spearman $R = -0.669$, $p = 0.049$). Im rechten ventralen Striatum zeigte sich keine signifikante Korrelation ($R = -0.569$, $p = 0.110$). Demnach korrelierte eine schwere Negativsymptomatik bei der

Typikagruppe mit einer niedrigen Aktivierung im linken ventralen Striatum bei der Erwartung von möglichem Gewinn. Bei Patienten mit Atypika zeigte sich dieser Zusammenhang nicht (rechtes VS: $R = 0.283$, $p = 0.460$; linkes VS: $R = 0.200$, $p = 0.606$). In beiden Gruppen wurden keine Korrelationen zwischen Hirnaktivierung und Positivsymptomen gefunden (Typika, rechtes VS: $R = -0.092$, $p = 0.814$; linkes VS: $R = -0.243$, $p = 0.529$; Atypika, rechtes VS: $R = -0.458$, $p = 0.215$; linkes VS: $R = -0.051$, $p = 0.897$). Weiterhin sahen wir im explorativen Teil bei Patienten unter Behandlung mit Typika eine Korrelation zwischen der Aktivierung im linken ventralen Striatum und dem Gesamtwert der PANSS ($R = -0.778$, $p = 0.014$; rechtes VS: $R = -0.586$, $p = 0.097$). Keine Korrelationen gab es zwischen der striatalen Hirnaktivierung und der Skala der allgemeinen Psychopathologie der PANSS.

5.2 Ergebnisse Längsschnittstudie

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf eine Gruppe von 10 an Schizophrenie erkrankten Patienten, die sowohl während Behandlung mit einem typischen Neuroleptikum (Messzeitpunkt T1) als auch nach der Umstellung auf Olanzapin (Messzeitpunkt T2) mittels fMRT untersucht wurden. Es wurde ebenfalls eine Gruppe von 10 passenden Kontrollprobanden an zwei entsprechenden Zeitpunkten (T1, T2) untersucht. Zunächst werden die erhobenen Verhaltensdaten dargestellt (Reaktionszeiten, VAS Anstrengung). Als Hauptbefunde werden die Auswertungen des BOLD-Signals als Maß für die Hirnaktivierung vorgestellt (explorativ: Ganzhirnanalyse, konfirmatorisch: VOI-Analyse), sowie die Korrelationen zwischen der Hirnaktivierung in der VOI mit der Negativsymptomatik. Abschließend wird die Prüfung von Korrelationen zwischen Hirnaktivierung und Dosis der Neuroleptika berichtet, sowie die Retest-Reliabilität des Belohnungsparadigmas.

5.2.1 Verhaltensdaten

In der Trefferquote, also dem Anteil der erfolgreichen Tastendrucke während der Präsentation des Zielreizes, unterschieden sich gesunde Kontrollen ($67.9\% \pm 15.3\%$) nicht signifikant von den Patienten ($68.5\% \pm 13.0\%$). Die Tabelle 5.3 gibt eine Übersicht über die Parameter Gesamtgewinn, Reaktionszeit sowie Angabe der subjektiven Motivation (VAS Anstrengung Gewinn) für die beiden Gruppen jeweils für die zwei Messzeitpunkte (T1, T2). Hinsichtlich des Gesamtgewinns gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($F = 0.935$, $p = 0.340$), den Zeitpunkten ($F = 1.620$, $p = 0.211$), sowie keine signifikante Interaktion der Faktoren Gruppe x Messzeitpunkt ($F = 0.129$, $p = 0.722$).

		Schizophrene Patienten	Gesunde Kontrollen
Gesamtgewinn (€)	T1	22.5 ± 12.6 (-3.7-34.6)	24.2 ± 8.2 (8.0-32.9)
	T2	25.1 ± 8.3 (2.3-32.6)	28.9 ± 5.4 (4.9-38.2)
Reaktionszeit (ms)	T1	391.9 ± 147.1 (224-689)	255.1 ± 95.0 (180-479)
	T2	297.5 ± 94.6 (205-443)	243.5 ± 91.3 (182-451)
VAS Anstrengung Gewinn	T1	7.3 ± 1.9 (4.3-10.0)	8.0 ± 1.6 (5.3-10.0)
	T2	7.6 ± 1.9 (4.3-10.0)	7.7 ± 2.9 (0.0-10.0)

Tabelle 5.3 Längsschnittstudie, Verhaltensdaten und subjektive Anstrengung. VAS = Visuelle Analogskala. T1,T2 = Messzeitpunkt 1 bzw. 2.

Die Reaktionszeiten der Aufgabe des Tastendrucks bei Erscheinen des Zielreizes zeigten signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen zwischen den verschiedenen vorher angezeigten Ankündigungsreizen ($F = 5.146$, $p = 0.006$) als auch zwischen den Gruppen ($F = 5.962$, $p = 0.025$; siehe Abbildung 5.2). Es gab einen statistischen Trend für den Faktor Messzeitpunkt ($F = 3.762$, $p = 0.069$), der auf einen Rückgang der Reaktionszeit (bzw. Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit) zum Zeitpunkt T2 hinweist. Es zeigten sich keine Interaktionen zwischen den Faktoren Gruppe x Messzeitpunkt ($F = 2.110$, $p = 0.164$), Ankündigungsreiz x Gruppe ($F = 1.110$, $p = 0.408$), sowie Gruppe x Messzeitpunkt x Ankündigungsreiz ($F = 1.008$, $p = 0.461$). In post-hoc t-Tests waren die schizophrenen Patienten zum Messzeitpunkt T1 langsamer als die Kontrollen ($T = -2.513$, $p = 0.022$), jedoch nicht zum Zeitpunkt T2 ($T = -1.351$, $p = 0.194$).

In post-hoc Vergleichen zwischen den Reaktionszeiten, die auf unterschiedliche Ankündigungsreize folgten, zeigte sich eine langsamere Reaktion bei der Neutral-Bedingung (± 0 €) gegenüber den anderen Bedingungen (mit Ausnahme der Bedingung -0.1 €). Zwischen den anderen Bedingungen (-3 €, -0.6 €, -0.1 €, $+0.1$ €, $+0.6$ €, $+3$ €) gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Reaktionszeit (Ausnahme: zwischen -0.1 € und $+3$ €). Es lag demnach eine langsamere Reaktion nach Ankündigung der Neutral-Bedingung vor, dies zeigt sich in Abbildung 5.2 in dem Anstieg der Kurve bei der Gewinnhöhe ± 0 €.

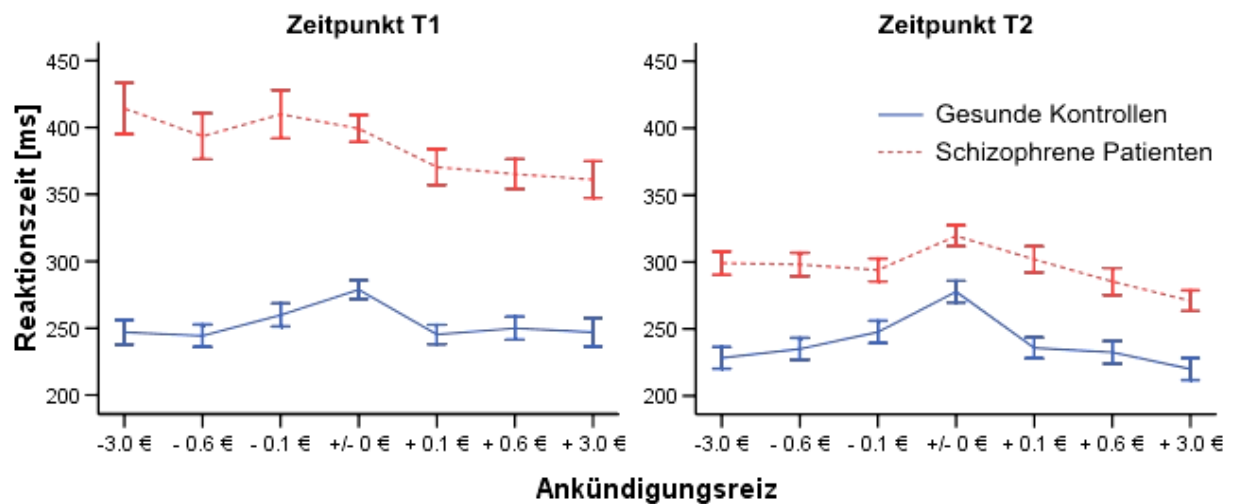


Abbildung 5.2 Längsschnittstudie, Reaktionszeiten. Reaktionszeiten mit Standardfehler bei schizophrenen Patienten (rote, gestrichelte Kurve) und gesunden Kontrollen (blaue Kurve) zu beiden Zeitpunkten (T1, T2), jeweils nach Ankündigung der verschiedenen Stufen von Gewinn bzw. Verlust.

Auf der visuellen Analogskala VAS Anstrengung sollten die Probanden bewerten, wie sehr sie sich bei den einzelnen Bedingungen angestrengt hatten, rechtzeitig zu reagieren. Die subjektive Bewertung auf der VAS zeigte einen statistischen Zusammenhang mit der Gewinnhöhe des Ankündigungsreizes ($F = 6.054$, $p = 0.003$), nicht jedoch mit den Faktoren Gruppe ($F = 0.245$, $p = 0.626$), Messzeitpunkt ($F = 0.045$, $p = 0.834$) oder Interaktionen beider Faktoren ($F = 0.432 - 1.868$, $p > 0.1$). Gepaarte Vergleiche ergaben, dass die Probanden sich bei Runden mit hohen zu erwartenden Gewinnen bzw. Verlusten (+3 € oder -3 €) mehr angestrengt hatten als bei Runden mit der Neutralbedingung (± 0 €) oder niedrigen Beträgen (+0.1 €, -0.1 €).

5.2.2 Ganzhirnaktivierung der einzelnen Gruppen

Bei gesunden Kontrollpersonen zeigte sich in Übereinstimmung mit den Vorarbeiten eine signifikante Zunahme des BOLD-Signals im linken und rechten ventralen Striatum incl. Nucleus accumbens zu beiden Messzeitpunkten T1 und T2 bei einer Schwelle von $p < 0.005$ (unkorrigiert) (siehe Tabelle 5.4 sowie Abbildung 5.3 und 5.4). Ausserhalb des ventralen Striatums liegende Aktivierungen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit erst ab einer Schwelle von $p < 0.001$ (unkorrigiert) in der Tabelle gelistet. Es zeigten sich bei T1 zusammenhängende Aktivierungen (*cluster*) in Putamen, Amygdala, Lobus limbicus (post. Cingulum) und Cuneus, bilateral in okzipitalen Regionen (Gyrus occ. medialis, Gyrus lingualis), sowie mit statistischer Tendenz ($p < 0.1$) in Mittelhirn und Cerebellum. Bei T2 zeigten die Gesunden neben Aktivierungen im ventralen Striatum auch zusammenhängende Aktivierungen in den linken und rechten Basalganglien (Putamen, Claustrum, lateraler Globus Pallidus), im

Temporallappen (Gyrus temp. superior, BA 29) sowie mit statistischer Tendenz ($p < 0.1$) im Frontallappen (Gyrus präcentralis, BA 6) und einem weiteren *cluster* im Bereich der rechten Basalganglien.

		BA		p cluster Korr.	cluster- Größe	t-Wert	p unkorr.	x	y	z
Gesunde Kontrollen T1										
Ventrales Striatum		L		0.004	34	3.87	0.002	-18	5	-8
		R		0.004	32	4.70	0.001	18	6	-3
Basalganglien	Putamen	R		0.002	77	6.38	0.000	18	6	2
	Amygdala	R				5.98	0.000	24	-4	-15
Lobus										
limbicus	post. Cingulum	31	L	0.002	77	6.76	0.000	-24	-58	14
	Cuneus	30	L			5.55	0.000	0	-70	3
Cortex	Gyrus occipitalis									
occipitalis	medialis	19	L	0.012	52	6.26	0.000	-27	-87	10
Cortex										
occipitalis	Gyrus lingualis	17/18	R	0.004	66	5.58	0.000	3	-79	-9
		17	R			5.24	0.000	9	-90	-3
<i>Mittelhirn</i>				<i>0.064</i>	<i>33</i>	<i>6.67</i>	<i>0.000</i>	<i>0</i>	<i>-15</i>	<i>-14</i>
Cerebellum				0.006	61	6.45	0.000	6	-56	-12
						5.91	0.000	-6	-59	-12
Gesunde Kontrollen T2										
Ventrales Striatum		L		0.003	22	6.07	0.000	-15	6	-3
		R		0.024	5	4.44	0.001	15	14	-3
Basalganglien	Clastrum	L		0.000	187	6.33	0.000	-33	-6	-5
	Putamen	L				6.25	0.000	-21	-3	6
Basalganglien	Putamen	R		0.000	72	5.49	0.000	18	15	-1
	Globus pallidus	R				5.16	0.000	21	-3	0
Temporal-	Gyrus temporalis									
lappen	superior	29	L	0.026	23	5.57	0.000	-50	-34	16
<i>Frontallappen</i>	<i>Gyrus präcentralis</i>	<i>6</i>	<i>R</i>	<i>0.084</i>	<i>17</i>	<i>4.96</i>	<i>0.000</i>	<i>62</i>	<i>1</i>	<i>11</i>
<i>Basalganglien</i>	<i>Clastrum</i>		<i>R</i>	<i>0.084</i>	<i>17</i>	<i>4.95</i>	<i>0.000</i>	<i>36</i>	<i>0</i>	<i>3</i>
Schizophrene Patienten T1, typische NL										
Ventrales Striatum		L		-						
		R		-						
Schizophrene Patienten T2, Olanzapin										
Ventrales Striatum		L		-						
		R		0.018	9	4.36	0.001	15	6	-12

Tabelle 5.4 Längsschnittstudie, Aktivierungen bei Erwartung von Gewinn. BA = Brodmann Areal. NL = Neuroleptika. - = keine Aktivierung in VOI Ventrales Striatum bei $P < 0.005$ unkorrigiert. X, y, z = Talairach-Koordinaten des *peak voxel*. Fett = Aktivierungen im ventralen Striatum, FWE-korrigiert für VOI (*family wise error*). Aktivierungen ausserhalb der VOI wurden als *cluster* bei $P < 0.001$ unkorrigiert eingeschlossen und auf *cluster level* korrigiert. Kursiv = drei *cluster* mit statistischer Tendenz ($P < 0.1$).

Die schizophrenen Patienten zeigten unter Behandlung mit typischen Neuroleptika (T1) kein signifikantes BOLD-Signal im ventralen Striatum oder anderen Hirnbereichen während der Erwartung von Gewinn. Nach der Umstellung auf Olanzapin (T2) hingegen fanden sich bei den

Patienten signifikante Aktivierungen im rechten ventralen Striatum bzw. im Bereich des Nucleus accumbens (siehe Tabelle 5.4 und Abbildungen 5.5, 5.6).

Die folgenden vier Abbildungen zeigen die Hirnaktivierung der beiden Gruppen zu den jeweiligen Messzeitpunkten T1 und T2 bei der Erwartung von Gewinn. Die Schnittbilder dienen zur Darstellung der Aktivierungen im ventralen Striatum, daher wurde das Signifikanzniveau auf $P < 0.005$ (unkorrigiert) festgelegt, die Ebene des Schnittbildes liegt bei $y = 9$ (MNI). Das Seitenverhältnis entspricht der neurologischen Konvention (links auf dem Bild = links im Hirn).

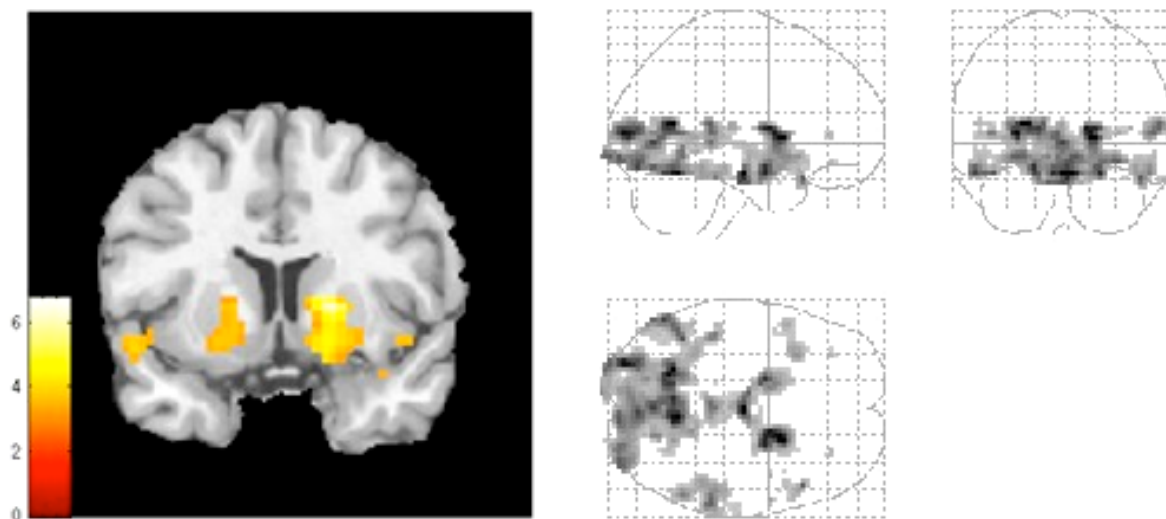


Abbildung 5.3 Gesunde Kontrollen, Zeitpunkt T1.

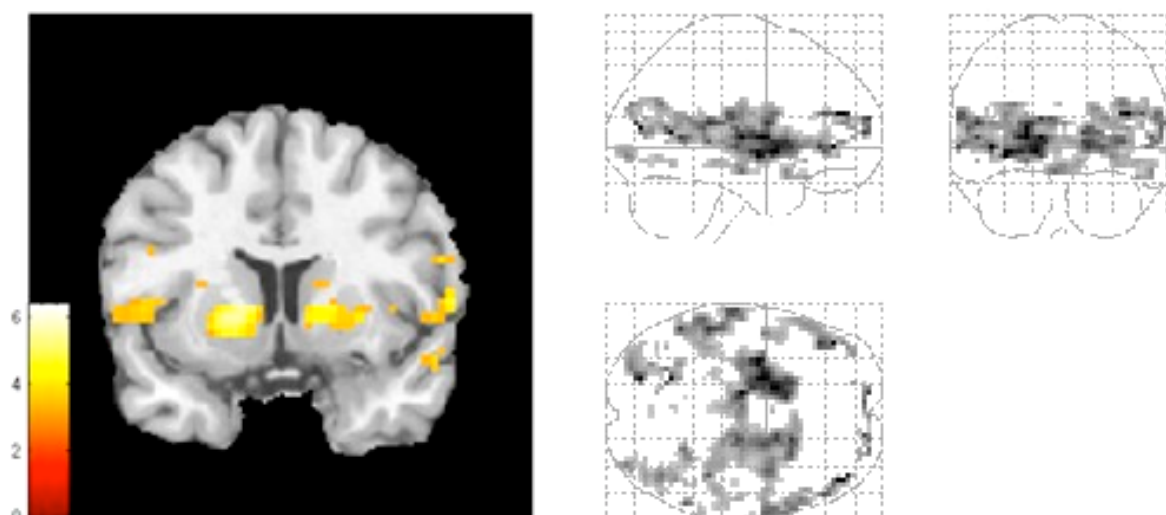


Abbildung 5.4 Gesunde Kontrollen, Zeitpunkt T2.

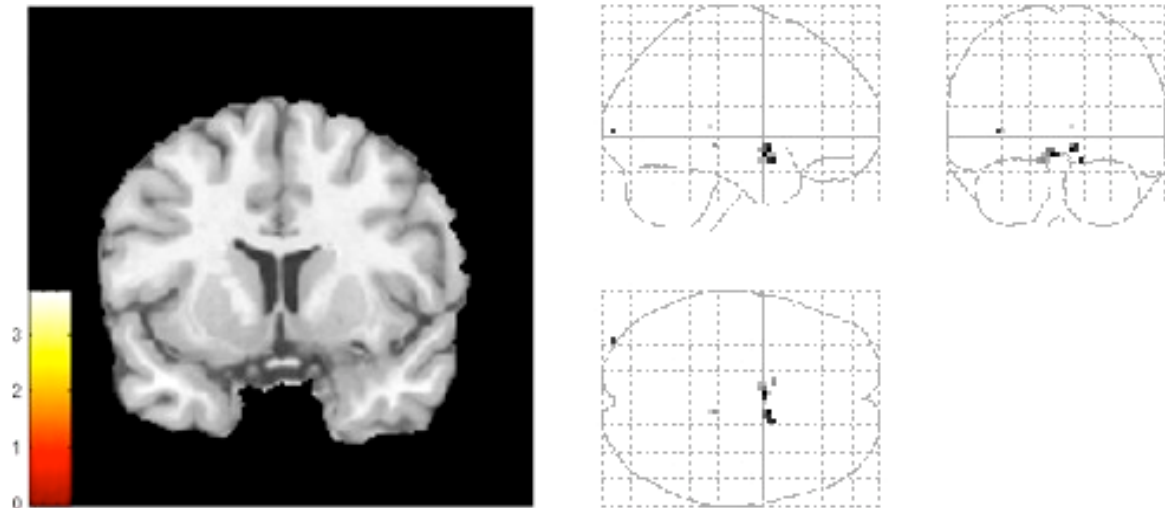


Abbildung 5.5 Schizophrene Patienten, Zeitpunkt T1 (typische Neuroleptika).

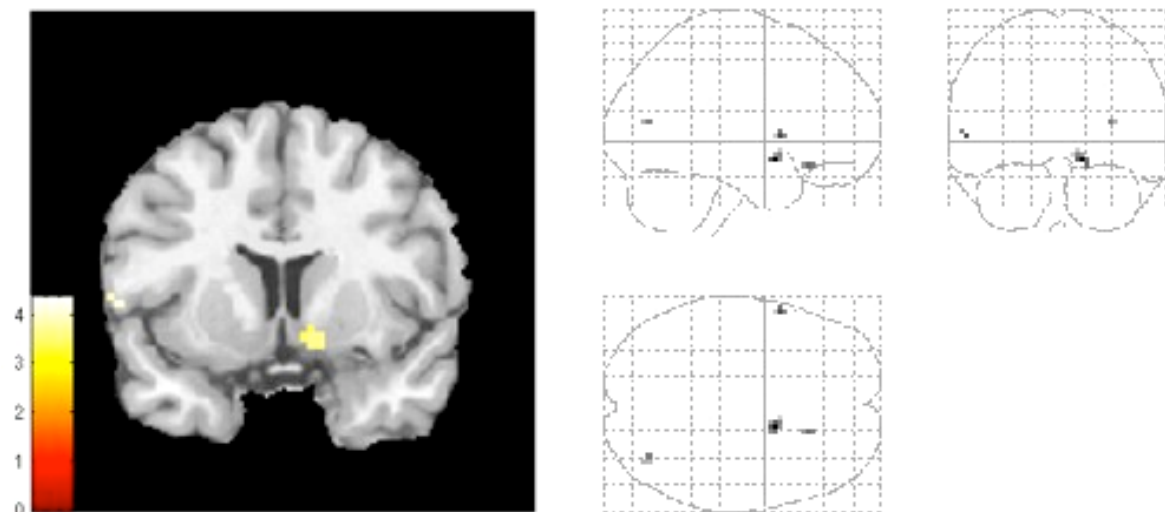


Abbildung 5.6 Schizophrene Patienten, Zeitpunkt T2 (Olanzapin).

5.2.3 Gruppenvergleich: VOI-Analyse ventrales Striatum

Die VOI-Analyse mittels ANOVA für wiederholte Messungen ergab eine signifikante Interaktion der Faktoren Gruppe x Messzeitpunkt für die maximale Aktivierung im rechten ventralen Striatum ($F = 6.406$, $p = 0.021$), jedoch keine Effekte der einzelnen Faktoren Gruppe ($F = 3.328$, $p = 0.085$) oder Messzeitpunkt ($F = 1.507$, $p = 0.235$). Abbildung 5.7 (links) zeigt diesen Interaktionseffekt in einer unter SPM durchgeführten ANOVA.

Um den signifikanten Interaktionseffekt weiter aufzuklären, wurden post-hoc Vergleiche *zwischen den beiden Gruppen* zu beiden Messzeitpunkten mit t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dabei zeigte sich zum Zeitpunkt T1 bei schizophrenen Patienten gegenüber Gesunden eine signifikant erniedrigte Aktivierung im rechten ventralen Striatum (t-Test für unverbundene Stichproben: $t = 2.662$, $p = 0.016$). Nach der Umstellung auf Olanzapin

gab es hinsichtlich der Aktivierung im ventralen Striatum keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den Gruppen ($t = -0.102$, $p = 0.920$).

Im post-hoc Vergleich der beiden Messzeitpunkte mit gepaarten t-Tests *innerhalb der Gruppen* zeigte sich bei schizophrenen Patienten deskriptiv eine *Zunahme* des BOLD-Signals im rechten ventralen Striatum von T1 (typisches Neuroleptikum) zu T2 (Olanzapin), die allerdings nicht statistisch signifikant war (t-Test für verbundene Stichproben: $t = -0.788$, $p = 0.451$); bei den gesunden Kontrollen war in der gleichen Region von T1 zu T2 eine signifikante *Abnahme* des Signals zu verzeichnen ($t = 3.345$, $p = 0.009$, siehe Abbildung 5.7).

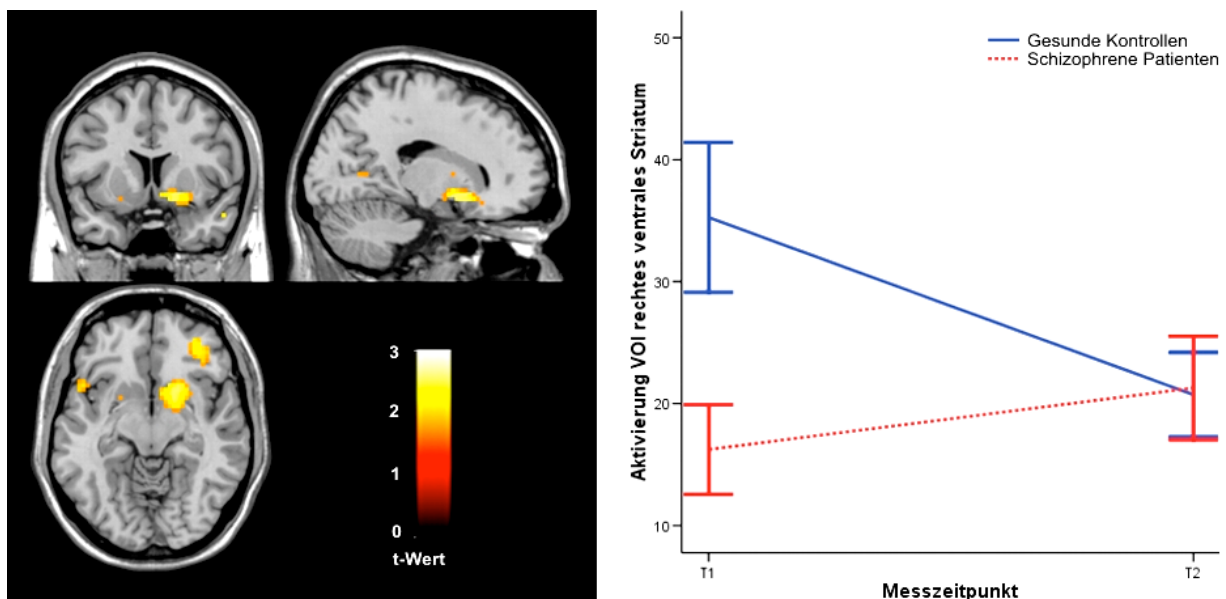


Abbildung 5.7 Hirnaktivierung im Ventralen Striatum, Vergleich der Zeitpunkte T1 und T2 bei der Erwartung von Gewinn. Links: SPM-ANOVA mit Interaktion zwischen Gruppe (Patienten, Kontrollen) und Messzeitpunkt (T1 mit typischem Neuroleptikum, T2 mit Olanzapin). Links im Bild = links im Hirn. MNI-Koordinaten der signifikanten Interaktion im rechten ventralen Striatum: $[x\ y\ z] = [18\ 9\ -9]$, $p < 0.05$ (unkorrigiert) für illustrative Zwecke. Rechts: VOI-Analyse rechtes ventrales Striatum, Aktivierung (Beta-Werte) beider Gruppen zum Zeitpunkt T1 und T2.

5.2.4 Gruppenvergleich: Aktivierungen außerhalb der VOI

Außerhalb des ventralen Striatums zeigten zum Zeitpunkt T1 die gesunden Kontrollen im Vergleich mit den Patienten (typisches Neuroleptikum) eine erhöhte Aktivierung im Cerebellum ($p < 0.001$, *cluster size* [Anzahl zusammenhängender Voxel] = 169, korrigiert für *cluster level*, $t = 5.617$ [*peak voxel*], MNI-Koordinaten $[x\ y\ z] = [-6\ -60\ -18]$, siehe Abb. 5.8).

Zum Zeitpunkt T2 zeigten gesunde Kontrollen den statistischen Trend einer erhöhten Aktivierung der Gesunden im Gyrus präcentralis (*cluster size* = 31, $p = 0.096$ für *cluster level*, $t = 4.591$ des *peak voxel*, $[x\ y\ z] = [24\ 0\ 27]$).

In gepaarten t-Tests zum Vergleich der Zeitpunkte T1 und T2 wurden in beiden Gruppen keine signifikanten Aktivierungen gefunden ($p < 0.05$ Korrektur auf *cluster level*, bei $p < 0.001$ unkorrigiert für Einschluss der *cluster*).

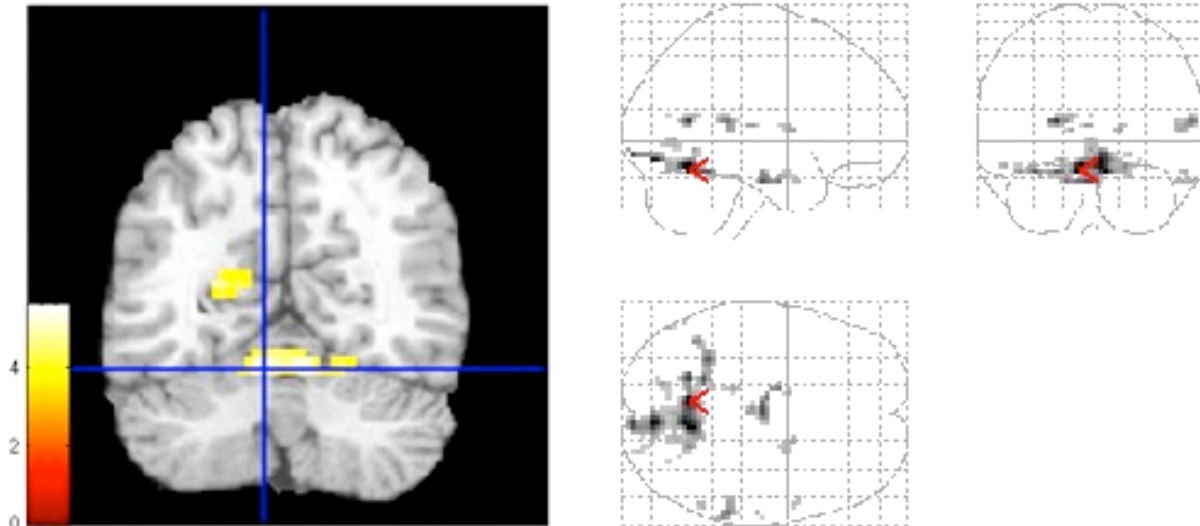


Abbildung 5.8 Aktivierungsunterschiede T1 außerhalb des ventralen Striatums. Vergleich gesunde Kontrollen (T1) > Patienten mit typischen Neuroleptika (T1) bei Erwartung von Gewinn. Das Fadenkreuz markiert den *peak voxel* der im Text erläuterten Aktivierung.

5.2.5 Korrelation zwischen BOLD-Signal und Psychopathologie

Bei schizophrenen Patienten mit typischen Neuroleptika (T1) war ein hoher Schweregrad der Negativsymptomatik im PANSS signifikant korreliert mit einer niedrigen Aktivierung im linken ventralen Striatum während der Erwartung von möglichem Gewinn (Spearman $R = -0.721$, $p = 0.019$; siehe Abb. 5.9). Dieser Zusammenhang fand sich jedoch nicht im rechten ventralen Striatum ($R = -0.370$, $p = 0.293$), auch zeigte sich keine Korrelation zwischen Positivsymptomatik und Aktivierung im ventralen Striatum (linkes VS: $R = -0.130$, $p = 0.721$; rechtes VS: $R = 0.068$, $p = 0.852$).

In weiteren explorativen Auswertungen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen erhöhtem PANSS-Gesamtwert und erniedrigter Hirnaktivierung im linken ($R = -0.770$, $p = 0.009$), nicht jedoch im rechten ventralen Striatum. Es wurden keine Korrelationen der Aktivierung im Striatum mit der allgemeinen Psychopathologie im PANSS gefunden, ebenso wenig wie mit dem Schweregrad der Erkrankung im CGI. Nach Umstellung auf Olanzapin (T2) zeigten sich keine Korrelationen zwischen dem BOLD-Signal im ventralen Striatum und der Psychopathologie des PANSS bzw. des CGI.

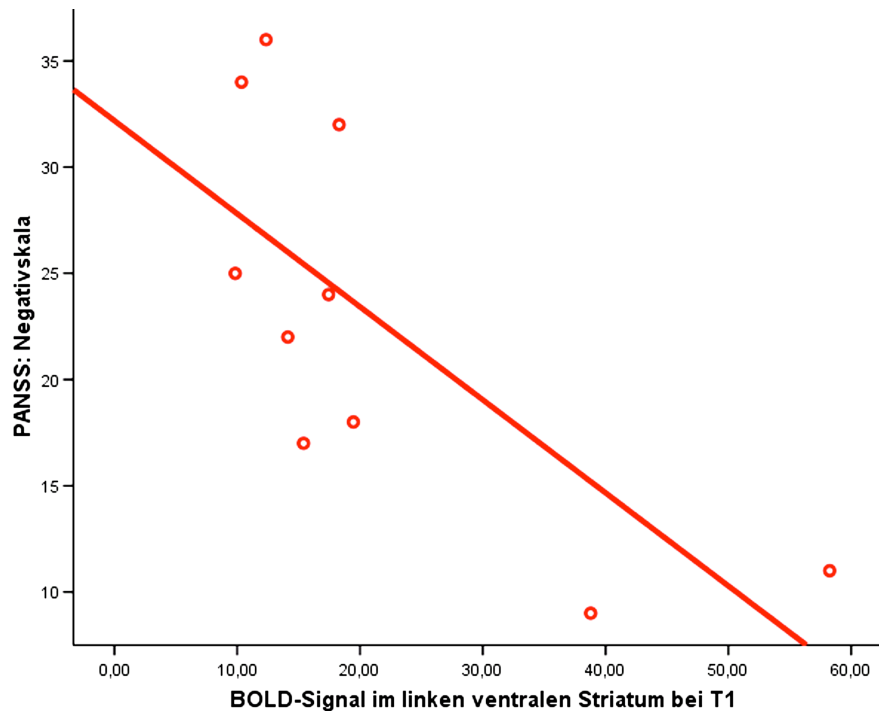


Abbildung 5.9 Negativsymptomatik und Aktivierung im ventralen Striatum. Der Graph zeigt eine inverse Korrelation zwischen der Hirnaktivierung im linken ventralen Striatum und der Negativsymptomatik schizophrener Patienten mit typischen Neuroleptika (T1) bei der Erwartung von möglichem Gewinn.

5.2.6 Korrelation mit Chlorpromazinäquivalenten

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Hirnaktivierung der Patienten in der VOI ventrales Striatum (Kontrast GAIN > NO OUTCOME) und der jeweiligen Neuroleptikadosis, weder zum Messzeitpunkt T1 (linkes VS: Pearson $R = 0.369$; $p = 0.295$, rechtes VS: $R = 0.262$, $p = 0.465$), noch zum Messzeitpunkt T2 (linkes VS: Pearson $R = 0.399$, $p = 0.253$; rechtes VS: $R = 0.277$, $p = 0.439$).

5.2.7 Retest-Reliabilität des Belohnungsparadigmas

Um die Retest-Reliabilität des verwendeten fMRT-Paradigmas zu prüfen, wurde für die gesunden Kontrollen jeweils zum Zeitpunkt T1 und T2 der *intra class coefficient* (ICC) der maximalen Aktivierungen in der VOI Ventrales Striatum berechnet. Es ergab sich eine signifikante lineare Korrelation für das rechte ventrale Striatum ($R = 0.723$, $p = 0.018$), nicht jedoch für das linke ventrale Striatum ($R = 0.064$, $p = 0.861$).

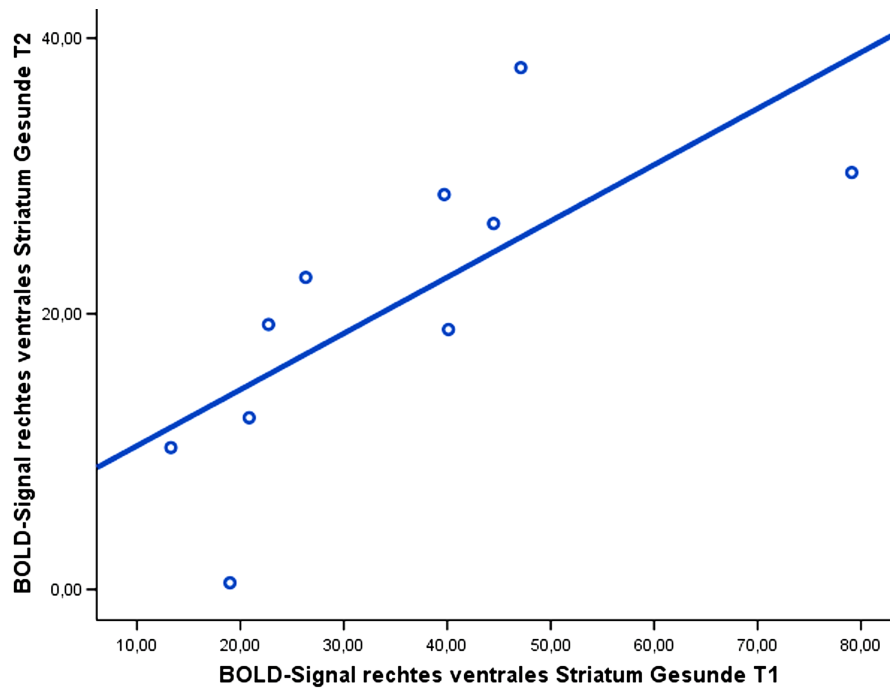


Abbildung 5.11 Retest-Reliabilität des Belohnungsparadigmas. Lineare Korrelation zwischen der Hirnaktivierung im rechten ventralen Striatum zu den Messzeitpunkten T1 und T2 bei gesunden Kontrollen, bei der Erwartung von Gewinn.

6 DISKUSSION

Es folgt die Diskussion der einzelnen Ergebnisse aus den zwei vorgestellten fMRT-Studien, die den Einfluss verschiedener Neuroleptika auf das dopaminerge Belohnungssystem bei schizophrenen Patienten zum Thema hatten. Entsprechend der umfangreicheren Auswertung der Längsschnittstudie wird diese ausführlicher diskutiert. Die Diskussion gliedert sich in die folgenden Abschnitte: Verhaltensdaten, Hirnaktivierung im Belohnungssystem, Negativsymptomatik und Belohnungssystem, Schlussfolgerungen, Limitationen und Ausblick, sowie Zusammenfassung.

Die beiden durchgeführten Studien unterstützen die Hypothese, dass schizophrene Patienten unter Behandlung mit typischen Neuroleptika eine Dysfunktion im dopaminergen Belohnungssystem aufweisen, die bei der Behandlung mit atypischen Neuroleptika nicht (Querschnittsvergleich) bzw. nicht mehr (nach Umstellung auf Olanzapin) in dieser Ausprägung auftritt. Die Dysfunktion, gemessen durch ein im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigtes BOLD-Signal im ventralen Striatum bzw. Nucleus accumbens bei der Erwartung von möglichem Gewinn, korrelierte bei Patienten während der Behandlung mit typischen Neuroleptika mit der Schwere der Negativsymptomatik, nicht jedoch bei Patienten mit Atypika (Querschnittstudie) bzw. nach Umstellung auf Olanzapin (Längsschnittstudie). Die Querschnittstudie und die Längsschnittstudie erbrachten dabei ähnliche Resultate. Diese legen den Schluss nahe, dass es bei der Behandlung schizophrener Patienten mit atypischen im Vergleich zu typischen Neuroleptika zu einer „Normalisierung“ der Funktion des Belohnungssystems kommt, und dass der Einsatz von Atypika zu einer Verbesserung von Motivation und Lernbereitschaft führen kann. Während der Entstehung dieser Dissertation wurde die wissenschaftliche Publikation der Querschnittstudie (Juckel et al., 2006a) wie auch der Längsschnittstudie (Schlagenhauf et al., 2008) durchgeführt.

6.1 Verhaltensdaten

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Längsschnittstudie, da in dieser eine weitergehende Analyse der Verhaltensdaten erfolgte. Es zeigte sich bei Kontrollen wie auch Patienten, dass höhere Gewinnbeträge mit geringeren Reaktionszeiten einhergingen. Die reizabhängige Verkürzung der Reaktionszeit, wie auch eine erhöhte Aktivierung im ventralen Striatum, wurden in ähnlichen Studien als Korrelat subjektiver Motivation gedeutet (Abler et al., 2007; O'Doherty et al., 2006). Es ist anzunehmen, dass die Probanden beider Gruppen zwischen den verschiedenen Ankündigungsreizen korrekt differenzieren konnten, und sie sich im Sinne

einer optimalen Gewinnstrategie auf eine schnelle Reaktion bei hohen Beträgen konzentrierten. Dieses Muster zeigte sich ebenfalls in der retrospektiven subjektiven Bewertung der Anstrengung. Hier gaben beide Gruppen an, sich bei hohen Beträgen am meisten, und bei der Neutralbedingung am wenigsten angestrengt zu haben.

Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen zeigten sich in den absoluten Reaktionszeiten. Kontrollen und Patienten zeigten einen Trend zu schnelleren Reaktionszeiten bei der zweiten Messung, was auf einen Lern- bzw. Gewöhnungseffekt hinweist. Zum Zeitpunkt T1 reagierten die Gesunden signifikant schneller als die Patienten mit Typika, nach der Umstellung auf Olanzapin zeigte sich dieser Unterschied nicht mehr. Dies steht im Einklang mit Studien, die Defizite im prozeduralen Lernen bei schizophrenen Patienten bei Behandlung mit typischen Neuroleptika gegenüber solchen mit Olanzapin beschreiben (Paquet et al., 2004; Purdon et al., 2003). In der Studie von Paquet and Mitarbeitern korrelierten die Lerndefizite mit der striatalen D2-Rezeptorbesetzung in der mit Haloperidol behandelten Gruppe, nicht jedoch in der Olanzapin-Gruppe, während es hinsichtlich der absoluten D2-Rezeptorbesetzung keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen gab.

Möglicherweise beruhen die längeren Reaktionszeiten bei Patienten mit typischen Neuroleptika auch auf einer Beeinträchtigung der extrapyramidalen Motorik aufgrund erhöhter D2-Besetzung des nigrostriatalen Bahnsystems (Seeman, 2002). Olanzapin hingegen scheint vornehmlich auf das mesolimbische und mesokortikale DA-System zu wirken, nicht jedoch auf das nigrostriatale (Bymaster et al., 1997).

In welchem Maße die unterschiedlichen Reaktionszeiten letztlich durch motorische Nebenwirkungen, Lern- oder Belohnungsprozesse bedingt sind, lässt sich nicht abschließend aufklären. Diese Unterschiede sollten jedoch für die Beurteilung der fMRT-Daten eine untergeordnete Rolle spielen, da die Hirnaktivierung während des Tastendrucks bei der Auswertung der Bedingung „Erwartung von Gewinn“ nicht mit eingeflossen ist.

6.2 Hirnaktivierung im Belohnungssystem

6.2.1 Aktivierungen bei gesunden Kontrollen

In den durchgeführten Studien (Querschnitt-, Längsschnittstudie) zeigten gesunde Kontrollen bei der Erwartung von möglichem Gewinn zu beiden Messzeitpunkten robuste Aktivierungen im ventralen Striatum, sowie zu T1 in Mittelhirn, Putamen und Amygdala, zu T2 in Putamen, Pallidum und Claustrum. Dabei löst die Bedingung „Erwartung von möglichem Gewinn“ die

Funktion der Zuschreibung von handlungsrelevanter Bedeutsamkeit gegenüber Umweltreizen (*incentive salience*) aus, welche sich in ventral striataler Aktivierung spiegelt, und ist zentral für die Verarbeitung von motivationalen Zuständen (Berridge and Robinson, 1998; Zink et al., 2003). Die Aktivierungen der gesunden Kontrollen entsprechen den Ergebnissen unserer vorhergehenden Studien, sowie den fMRT-Studien anderer Gruppen (für eine Übersicht siehe Knutson and Cooper, 2005).

Das BOLD-Signal im ventralen Striatum bzw. Nucleus accumbens (NAcc) wird als Korrelat der phasischen, stimulusabhängigen, postsynaptischen Ausschüttung von Dopamin im NAcc interpretiert (Knutson and Gibbs, 2007). Dabei handle es sich insbesondere um die (intra-)synaptische Transmission über D1-Rezeptoren, während die auch prä- bzw. extrasynaptisch gelegenen D2-Rezeptoren eher einen indirekten, modulierenden Einfluss auf das BOLD-Signal hätten. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Befunde, auf denen diese Annahmen beruhen, aus Versuchen an Tieren und gesunden Probanden stammen, und somit nur eingeschränkt auf die Hirnaktivierung bei schizophrenen Patienten übertragbar sind. Die Diskussion zur Interpretation des ventral striatalen BOLD-Signals wird später erneut aufgenommen.

Im Rahmen der Überprüfung der Retestrelabilität (Testwiederholbarkeit) des Belohnungsparadigmas an den gesunden Kontrollen zeigten sich bei der Messwiederholung nach etwa vier Wochen vergleichbare Aktivierungen im ventralen Striatum, die allerdings weniger stark ausgeprägt waren als bei der ersten Messung. Dabei zeigte die Testleistung, gemessen durch die Schnelligkeit des Tastendrucks, eine Tendenz zur Verbesserung bei der zweiten Messung. Diese Befunde weisen auf Lerneffekte hin, die bei wiederholter Messung die Effizienz der neuronalen Verarbeitung erhöhen, und die erhöhte Effizienz spiegelt sich möglicherweise in einem erniedrigten BOLD-Signal wieder (Callicott et al., 2003). Die Retestrelabilität des Belohnungsparadigmas, im Sinne einer zuverlässigen Reproduktion der individuellen Effektstärken der ventral striatalen Aktivierungen, wurde als gut bewertet.

6.2.2 Hirnaktivierung bei neuroleptisch behandelten Patienten

In der Querschnittstudie zeigten die Patienten mit Atypika (Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol, Amisulprid) bei der Erwartung von Belohnung Aktivierungen im rechten ventralen Striatum, während sich bei Patienten mit typischen Neuroleptika (Haloperidol, Flupentixol, Fluphenazin) keine Aktivierungen in dieser Region fanden (siehe auch Juckel et al., 2006a). Eine im Vergleich zu Gesunden erniedrigte ventral striatale Aktivierung zeigte sich bei Patienten mit typischen

Neuroleptika, nicht jedoch bei Patienten mit Atypika. Im direkten Vergleich der beiden Patientengruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Dies mag durch die Heterogenität der Medikation innerhalb der Gruppen bedingt sein, zudem können trotz der sorgfältiger Auswahl der Kontrollprobanden interindividuelle Unterschiede, wie sie in einem Querschnittsdesign auftreten, durch erhöhte Varianz zu einem falsch negativen Ergebnis geführt haben. Aus diesen Gründen wurde die Längsschnittstudie zur Replikation und weiterführende Analysen angeschlossen, bei der (1) durch die atypische Monotherapie mit Olanzapin, und (2) durch das Längsschnittdesign mit Umstellung der Medikation die genannten Varianzquellen verringert werden sollten.

In der Längsschnittstudie ergab sich ein ähnliches Bild: Während der Behandlung mit typischen Neuroleptika (Haloperidol, Flupentixol, Fluphenazin) zeigten die Patienten bei der gewählten Signifikanzschwelle keine Aktivierungen im ventralen Striatum, und im Vergleich mit den Kontrollen waren die Aktivierungen in dieser Region erniedrigt (siehe auch Schlagenhaut et al., 2008). Nach der Umstellung auf Olanzapin fanden sich bei den Patienten Aktivierungen im rechten ventralen Striatum, und es bestand kein signifikanter Unterschied mehr zu den ebenfalls zum zweiten Mal gemessenen Kontrollen. In der VOI-Analyse zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe (Gesunde, Patienten) und Messzeitpunkt (T1, T2) für die Aktivierung im rechten ventralen Striatum. Dies entspricht in unserem Design am ehesten dem Effekt der Medikation auf die Aktivierung, da auf diese Art auch Zeiteffekte durch die Messwiederholung (z.B. unspezifische Lerneffekte) berücksichtigt werden. Es ist zu erwähnen, dass eventuelle Unterschiede dieser Zeiteffekte zwischen Patienten und Kontrollen von T1 zu T2 nicht sicher ausgeschlossen werden können; um für diese zu kontrollieren, hätte z.B. eine zweite Patientengruppe beide Messungen unter typischen Neuroleptika durchführen müssen.

Die Aufklärung des Interaktionseffektes zeigte, dass dieser auf einer erniedrigten Aktivierung der gesunden Kontrollen bei der zweiten Messung gegenüber der ersten beruhte, während die Patienten nach Umstellung der Medikation keine signifikante Signalveränderung im Vergleich zur ersten Messung aufwiesen. Es wurde bereits erwähnt, dass die verringerte Aktivierung bei den Gesunden als Gewöhnungs- bzw. Lerneffekt bei wiederholter Messung interpretiert werden kann, im Sinne einer erhöhten Effizienz der für die Aufgabe relevanten Signalverarbeitung in dieser Hirnregion (Callicott et al., 2003). Trotz der fehlenden Veränderung bei den Patienten von T1 zu T2 kann dieses Ergebnis als „Normalisierung“ der ventral striatalen Aktivierung nach Umstellung auf Olanzapin, d.h. als Annäherung der Aktivierung an die der

Gesunden, interpretiert werden. Es unterstreicht, wie wichtig es ist, bei Longitudinalstudien mit einem fMRT-Paradigma für Zeiteffekte zu kontrollieren.

Es wäre denkbar, die Annäherung des striatalen BOLD-Signals der Patienten nach Umstellung auf Olanzapin an das BOLD-Signal der Gesunden durch klinische Unterschiede zwischen Messzeitpunkt T1 und T2 zu erklären. Es lagen jedoch hinsichtlich Aufmerksamkeit, Anstrengung bei der Aufgabe, erzieltm Gesamtgewinn und Schweregrad der Symptome keine signifikanten Unterschiede vor. Eine weitere Möglichkeit der Interpretation wäre ein unspezifischer Effekt von Olanzapin gegenüber Haloperidol auf die vaskuläre Reagibilität in den relevanten Regionen, oder auf das Volumen der Strukturen. So wurde in einer MRT-Volumetrie-Studie bei Behandlung mit Haloperidol ein vergrößertes Volumen des Thalamus festgestellt, das sich nach der Umstellung auf Olanzapin wieder normalisierte (Khorram et al., 2006). Zudem zeigte die Studie eine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen des Thalamus vor der Umstellung und der Dosis an Haloperidol. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass Veränderungen im Volumen des Thalamus die Ergebnisse unserer fMRT-Studien direkt beeinflusst haben, da das Belohnungsparadigma keine spezifischen Aktivierungen im Thalamus erzeugte. Ein unspezifischer vaskulärer Effekt des Olanzapin auf die Aktivierung im ventralen Striatum zeigte sich in einer aktuellen fMRT-Studie anhand eines Hyperkapnie-Atemversuchs nicht (Abler et al., 2007).

Weiterhin kam es möglicherweise zu einer Konfundierung der Ergebnisse durch den Einschluss von Rauchern. Dabei ist es denkbar, dass die Responsivität des Belohnungssystems auf Geldreize einerseits durch die sympathomimetische Wirkung des Nikotin selbst verändert wird, andererseits durch eine erhöhte Bedeutsamkeit von Reizen, die mit Nikotinkonsum assoziiert sind (Abler et al., 2007). Da es jedoch kaum möglich ist, eine ausreichend große Anzahl nichtrauchender Patienten zu untersuchen, wurde durch sorgfältige Auswahl der Kontrollprobanden eine gleiche Verteilung des Rauchverhaltens zwischen den Gruppen erreicht (siehe 4.1.3 bzw. 4.2.3). Dies sollte einen systematischen Einfluß des Rauchens auf die Hirnaktivierung minimiert haben.

6.2.3 Weitere fMRT-Studien zu Belohnungssystem und Neuroleptika

Dass Patienten mit typischen Neuroleptika im Vergleich zu Atypika eine verringerte ventral striatale Aktivierung aufweisen, wurde in einer aktuellen fMRT-Studie inzwischen repliziert, welche im Versuchsaufbau der beschriebenen Querschnittstudie sehr nahe kommt, jedoch keine

Vergleiche mit gesunden Kontrollen enthält (Kirsch et al., 2007). Kirsch und Mitarbeiter fanden bei Patienten, die mit typischen Neuroleptika behandelt waren, eine im Vergleich zu Patienten mit Atypika erniedrigte Aktivierung im rechten ventralen Striatum bei der Ankündigung von potentielltem Gewinn. Dies entspricht den Ergebnissen der vorgestellten Querschnittstudie (Juckel et al., 2006a). Der Befund wurde als Ausdruck einer erniedrigten D2-Rezeptorbesetzung durch Atypika im Vergleich zu typischen Neuroleptika interpretiert. Es bleibt anzumerken, dass die Patienten in dieser Studie recht hoch dosiert behandelt wurden (Dosis typische/atypische Neuroleptika = 30,1/16,4 mg Haloperidoläquivalente) im Vergleich zu unseren Studien (Querschnitt 10,9/11,5 mg; Längsschnitt 9/18,5 mg Haloperidoläquivalente). Dies sollte die Vergleichbarkeit jedoch nicht wesentlich einschränken, da im Folgenden zwei Studien vorgestellt werden, bei denen (wie auch in unserer Längsschnittstudie) die Neuroleptikadosis in keinem Zusammenhang mit der striatalen Aktivierung steht.

Auch bei der eingangs erwähnten fMRT-Studie von Murray und Mitarbeitern mit unmedizierten (N = 5) und atypisch behandelten (N = 8) Patienten waren die Aktivierungen im ventralen Striatum sowie im Mittelhirn (VTA, Substantia nigra) für den *prediction error* von Geldgewinn (Differenz von erwartetem und tatsächlichem Gewinn) verringert, und für die Neutralbedingung erhöht (Murray et al., 2007). Die verminderte Aktivierung im Mittelhirn wurde als Korrelat für die bei Schizophrenie gestörte Verarbeitung von motivationaler Salienz interpretiert, im Sinne des bereits erläuterten Modells von Heinz und Kapur (siehe Kapitel 2.1.2, sowie Heinz, 2002; Kapur, 2003). Bei Analyse der unmedizierten Patientensubgruppe bestanden weiterhin im Vergleich zu Kontrollen verringerte Aktivierungen im Mittelhirn. Bei alleiniger Auswertung der mit Atypika behandelten Patientensubgruppe fanden sich ebenfalls verminderte Aktivierungen in Mittelhirn und anderen limbischen Hirnbereichen. Dabei bestand kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Neuroleptikadosis und dem Ausmaß der Aktivierungen. Daher gelangten die Autoren zu dem Schluss, dass die atypische Medikation bei Patienten keine Effekte auf die Aktivierung subkortikaler dopaminerger Strukturen hat, welche den *prediction error* von Gewinn vermitteln.

Diese Interpretation fußt jedoch nur auf den verringerten Aktivierungen im Mittelhirn der Subgruppen (unmediziert/mediziert), eine veränderte Aktivierung im ventralen Striatum zeigte sich in den Subgruppen nicht. Ist die erniedrigte striatale Aktivierung in der Gesamtgruppe der Patienten durch die Schizophrenie bedingt, oder durch die atypische Medikation? Diese Frage bleibt in Murrays Studie offen, möglicherweise aufgrund der geringen Gruppengröße der Subgruppen und der vermutlich großen Heterogenität der Medikation. Unsere Studien weisen

darauf hin, dass sich bei Behandlung mit atypischen Neuroleptika die verringerte Reagibilität im ventralen Striatum auf belohnende Reize „normalisiert“, während dies bei typischen Neuroleptika nicht der Fall ist.

Dass sich auch bei Patienten, die mit Atypika behandelt sind, verringerte Aktivierungen im Belohnungssystem finden, demonstrierten Jensen und Mitarbeiter in einem fMRT-Paradigma mit Reizen, die ein unangenehmes Geräusch ankündigten (Jensen et al., 2007). Wie in der Einleitung beschrieben, gelten aversive Ankündigungsreize ebenso wie die Ankündigung von Belohnung als saliente (bedeutsame) Reize, und führen zu einer vergleichbaren Aktivierung des striatalen Dopaminsystems. Die 13 Patienten waren mit Olanzapin (N = 8) und anderen, überwiegend atypischen Neuroleptika behandelt. Es fand sich eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduzierte Aktivierung im ventralen Striatum während der Bedingung „aversiver Ankündigungsreiz > neutraler Reiz“. Die verringerte Aktivierung bei diesem Kontrast beruhte auf einer erhöhten Aktivierung der Patienten bei dem neutralen Stimulus. Dies wurde als Ausdruck für eine gestörte Diskriminierung zwischen salienten und neutralen Reizen gewertet, welche sich auch in den subjektiven Bewertungen spiegelte, in denen die Patienten die Beeinträchtigung durch den unangenehmen Laut als weniger stark beurteilten. Auch in dieser Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Neuroleptikadosis und Hirnaktivierung bei der Darbietung salienter Reize.

In unseren Studien zeigte sich rein deskriptiv (einzelne Betrachtung der Gruppen) ebenfalls eine verminderte Aktivierung im ventralen Striatum bei Atypikapatienten im Vergleich zu Gesunden, im Gruppenvergleich fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Ebenso wie in den genannten Studien von Murray und Jensen zeigte sich auch in der Längsschnittstudie keine Korrelation zwischen Neuroleptikadosis und ventral striataler Aktivierung. Möglicherweise ist also für die Funktion des Belohnungssystems die Wahl der Neuroleptikaklasse (typisch oder atypisch) entscheidender als die Höhe der Dosis.

Weitere Bildgebungsstudien haben *bei gesunden Probanden* untersucht, wie das mesolimbische Dopaminsystem durch Neuroleptika wie Haloperidol und Olanzapin beeinflusst wird. In einer aktuellen fMRT-Studie mit gesunden Probanden wurde das BOLD-Signal bei konditionierten aversiven Ankündigungsreizen gemessen (Menon et al., 2007). Die Placebogruppe zeigte dabei Aktivierungen im ventralen Striatum, eine weitere Gruppe wies nach Steigerung der Dopaminfreisetzung durch Amphetamin zusätzliche Aktivierungen in Mittelhirn und Caudatum auf, während bei einer mit Haloperidol behandelten Gruppe (mittlere Dosis 3.2 mg) keine

Aktivierungen gefunden wurden. Die Autoren vermuten, dass Haloperidol postsynaptische D2-Rezeptoren blockiert, und dadurch die synaptische Fortleitung des phasischen Signals dopaminerger Mittelhirnneurone vermindert.

In einer fMRT-Studie mit einem Belohnungsparadigma wurde festgestellt, dass die Gabe von 1 mg Haloperidol im Vergleich zu einem Dopaminagonisten bei gesunden Probanden zu geringeren Ausschlägen des BOLD-Signals in ventralem Striatum und posterioem Pallidum führte (Pessiglione et al., 2006). Diese Regionen wurden zuvor als relevant für die neuronale Verarbeitung des gewinnassoziierten *prediction errors* (PE) identifiziert, welcher als Differenz zwischen erwartetem und tatsächlichem Gewinn definiert ist. Die Autoren schließen daraus, dass Haloperidol die Funktion des instrumentellen bzw. belohnungsgestützten Lernens, für das der PE ein wesentlicher Faktor ist, über Blockade des striatalen Dopaminsystems beeinträchtigt.

Eine weitere fMRT-Studie berichtet über veränderte Hirnaktivierungen bei gesunden Probanden nach einmaliger Gabe von 5 mg Olanzapin im Rahmen eines Belohnungsparadigmas, ähnlich dem in dieser Dissertation verwendeten Paradigma (Abler et al., 2007). In den Verhaltensdaten zeigte sich eine verminderte Diskriminierung zwischen hohen und niedrigen Gewinnbeträgen bzw. der Neutralbedingung, angezeigt durch geringere Unterschiede in den Reaktionszeiten der einzelnen Bedingungen. Im ventralen Striatum fanden sich bei der Erwartung von hohem Geldgewinn nach Gabe von Olanzapin verminderte Aktivierungen. Dabei wurden unspezifische Medikamenteneffekte des Olanzapin durch einen Hyperkapnie-Atemversuch ausgeschlossen. Die Studie von Abler zeigt, dass auch das im Vergleich zu typischen Neuroleptika weniger D2-Besetzung verursachende Atypikum Olanzapin eine Dämpfung des Belohnungssystems bewirkt, die sich auf der Verhaltensebene (Reaktionszeiten) als leichte, in den Hirnaktivierungen als stärkere Beeinträchtigung der normalen Funktionen zeigt.

In unserer Längsschnittstudie zeigte sich zwar im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied der Aktivierungen im ventralen Striatum zwischen Olanzapingruppe und Kontrollen; die einzelne Betrachtung der Gruppenaktivierungen (einfache t-Tests) deutet jedoch darauf hin, dass es auch bei Behandlung mit Olanzapin zu einer eingeschränkten Rekrutierung des Belohnungsnetzwerks kommt, wenngleich weniger stark als bei Behandlung mit typischen Neuroleptika. In welchem Maße dabei die veränderte Responsivität des Belohnungssystems durch die Schizophrenie selbst, oder durch Wirkungen des Olanzapin bedingt ist, muss derzeit offen bleiben.

Die drei genannten Studien legen nahe, dass sowohl Haloperidol als auch Olanzapin bei Gesunden die neuronale Funktion dopaminerger Strukturen des Belohnungssystems beeinträchtigen, vermutlich über eine Blockade dopaminerger Rezeptoren. Die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen ist jedoch aufgrund folgender Punkte eingeschränkt: (1) Die „neurochemische Ausgangslage“ der dopaminerger Hirnbereiche, und damit vermutlich auch die im BOLD-Signal reflektierte neuronale Responsivität, ist bei schizophrenen Patienten eine andere als bei Gesunden; (2) die Dosierung der Neuroleptika lag in unseren Studien wesentlich höher; (3) die einmalige Gabe eines Neuroleptikums hat vermutlich andere Effekte auf das dopaminerge System als eine Medikation über längere Zeiträume (Stockton and Rasmussen, 1996).

6.2.4 BOLD-Signal und Dopamin – Interpretation der fMRT-Daten

Nach der Betrachtung der unterschiedlichen Aktivierungsmuster im ventralen Striatum stellt sich die Frage nach dem genauen Zusammenhang zwischen Hirnaktivierung bzw. BOLD-Signal und der zugrunde liegenden dopaminergen Transmission. Dies ist insbesondere für die Interpretation des Medikamenteneffekts von Bedeutung.

In einer bereits erwähnten Übersicht kommen Knutson und Gibbs zu dem Schluss, dass die Aktivierung im ventralen Striatum, welche in fMRT-Studien als erhöhtes BOLD-Signal bei der Verarbeitung salienter Reize gemessen wird, am wahrscheinlichsten die postsynaptische Aktivität infolge phasischer Dopaminfreisetzung widerspiegelt (Knutson and Gibbs, 2007). Demnach würden große Gruppen dopaminerger Neurone der VTA, welche in das ventrale Striatum projizieren, bei Darbietung eines salienten Stimulus in einen Zustand gesteigerter Aktivität verfallen (*phasic burst firing*), was eine massive intrasynaptische Ausschüttung von Dopamin (DA) nach sich ziehe. Vor allem über Agonismus am D1-Rezeptor entstehe dann eine postsynaptische Aktivität im ventralen Striatum, die sich als BOLD-Signal in der fMRT manifestiere. Die Wirkung des DA am D2-Rezeptor sei lediglich modulatorisch, und habe über die *feedback*-Hemmung der präsynaptischen D2-Autorezeptoren eher einen dämpfenden Effekt auf das BOLD-Signal. Diese Aussagen stützen sich u.a. auf Tierversuche, in denen durch Amphetamininjektion eine DA-Ausschüttung provoziert wurde, welche mit erhöhtem BOLD-Signal im Nucleus accumbens (zentrales Kerngebiet im ventralen Striatum) einhergeht; nach Blockade der D1-Rezeptoren kam es nicht mehr zur Erhöhung des BOLD-Signals, obwohl eine DA-Ausschüttung nach wie vor stattfand (Choi et al., 2006). Dieser Effekt scheint zu implizieren, dass eine synaptische Fortleitung der stimulusabhängigen DA-Aktivität, wie sie im

Rahmen eines Belohnungsparadigmas stattfindet, nur über D1-Rezeptoren vermittelt wird, was angesichts der vielfachen Überzahl der D2-Rezeptoren im ventralen Striatum erstaunt.

Die Bedeutung der D1-Rezeptoren für das BOLD-Signal trotz ihrer geringeren Dichte im ventralen Striatum könnte durch ihre lokale Spezifität erklärt werden. So argumentiert Grace, dass die Transmission über D1-Rezeptoren, welche vorzugsweise über *phasische*, also stimulusabhängige Aktivität der dopaminergen VTA-Neurone ausgelöst wird, zu einer *Verstärkung* exzitatorischer Afferenzen aus Teilen des Hippokampus führt, was eine erhöhte Aktivität der Neurone im ventralen Striatum zur Folge hat (Grace et al., 2007). Letztere zeigt sich dann möglicherweise in der fMRT als erhöhtes ventral striatales BOLD-Signal, da das BOLD-Signal eher den dendritischen Input als das synaptische Feuern reflektiert (Logothetis et al., 2001). Die Transmission über D2-Rezeptoren hingegen hänge laut Grace mit der *tonischen* DA-Freisetzung zusammen, und führe bei erhöhtem subkortikalen DA-Tonus (z.B. bei Schizophrenie) zu einer *Hemmung* präfrontaler Afferenzen zum Nucleus accumbens bzw. ventralen Striatum (Grace et al., 2007). Eine derartige Reduktion präfrontaler Einflüsse könnte erklären, warum das Belohnungssystem schizophrener Patienten eine verminderte Reaktion auf (präfrontal modulierte) saliente Reize zeigt (Juckel et al., 2006b; Schlagenhauf et al., 2008), während die Reaktion auf neutrale, eigentlich unbedeutende Reize sogar verstärkt sein kann (Jensen et al., 2007; Murray et al., 2007).

Wie lassen sich nun die Ergebnisse der Quer- und Längsschnittstudie auf der neurochemischen Ebene erklären? Als Hauptergebnis zeigte sich eine im Vergleich mit Kontrollen verminderte Aktivierung im ventralen Striatum bei der Erwartung von Gewinn bei Behandlung mit typischen Neuroleptika, während bei Behandlung mit Atypika bzw. nach Umstellung auf Olanzapin kein Aktivierungsunterschied zu den Kontrollen bestand. Folgende miteinander vereinbare Erklärungen bieten sich an:

(1) Typische Neuroleptika blockieren D2-Rezeptoren in höherem Ausmaß als Atypika (Farde et al., 1992). Zwar scheint das BOLD-Signal im ventralen Striatum die phasische D1-Transmission abzubilden, doch hat die D2-Aktivität modulierende Wirkung auf das BOLD-Signal (Knutson and Gibbs, 2007). Durch hohe D2-Blockade könnte zwar einerseits die gesteigerte dopaminerge Transmission im Belohnungssystem vermindert, und somit ein Rückgang der psychotischen Symptomatik bewirkt werden (Kapur, 2003). Andererseits scheint eine weniger ausgeprägte D2-Blockade, wie sie bei Atypika auftritt, für eine Rückkehr zur physiologischen Funktion des Belohnungssystems wichtig zu sein.

(2) Der unterschiedliche Einfluss auf die Hirnaktivierung im ventralen Striatum beruht auf der schnelleren Ablösung vom D2-Rezeptor bei Atypika (Kapur and Seeman, 2001). Die vielfach schnellere Ablösung eines Atypikums vom Rezeptor könnte es dem kurzen phasischen Dopaminsignal erlauben, besser „durchzukommen“, und würde somit die physiologische Reaktion auf einen salienten Reiz (z.B. Erwartung von Geldgewinn) ermöglichen.

(3) Eine höhere Blockade der serotonergen 5-HT-2A-Rezeptoren in Verbindung mit geringerer D2-Blockade sorgt für die „atypische Wirkung“ der Atypika (Meltzer et al., 2003). Dabei könnte der 5-HT-Antagonismus direkt im subkortikalen Gebiet (VTA, NAcc), oder indirekt über verminderte Hemmung präfrontaler Afferenzen zur VTA und dem ventralen Striatum, für einen Rückgang der dopaminergen Hyperaktivität sorgen. Im Zusammenspiel mit dem (geringeren) D2-Antagonismus wäre die Wirkung ausreichend antipsychotisch, während eine physiologische Funktion des Belohnungssystems erhalten bleibt.

6.3 Negativsymptomatik und Belohnungssystem

Hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung, gemessen durch CGI, sowie der Positiv- und Negativsymptomatik im PANSS, gab es in der Querschnittstudie keine Unterschiede zwischen Patienten mit typischen Neuroleptika und Patienten mit Atypika. In der Längsschnittstudie war der Schweregrad der Erkrankung nach Umstellung auf Olanzapin niedriger als bei Behandlung mit typischen Neuroleptika, während die Positiv- und Negativsymptome keinen signifikanten Unterschied zeigten, auch wenn sich in der deskriptiven Statistik ein Rückgang der Symptomatik abzeichnete. Da der Zeitraum zwischen den Interviews nur etwa vier Wochen betrug, wurden auch keine allzu großen Veränderungen der äußerlich sichtbaren Symptomatik erwartet.

Dagegen zeigte sich in der Querschnittstudie bei den Patienten mit typischen Neuroleptika eine Korrelation zwischen vermindertem BOLD-Signal im linken ventralen Striatum und erhöhter Negativsymptomatik, nicht jedoch bei den mit Atypika behandelten Patienten. In der Längsschnittstudie fand sich ebenfalls während der Behandlung mit typischen Antipsychotika ein Zusammenhang zwischen verringerter Aktivierung im linken ventralen Striatum und erhöhter Negativsymptomatik sowie Gesamtsymptomatik des PANSS, während nach Umstellung auf Olanzapin keine derartige Korrelation bestand. Diese Befunde lassen sich als Ausdruck einer sekundären Negativsymptomatik durch typische Neuroleptika interpretieren, die über eine Funktionseinschränkung des ventralen Striatums durch hohe D2-Blockade vermittelt wird. Wie eingangs erwähnt, fand sich bereits in anderen Studien ein Zusammenhang zwischen D2-Rezeptorbesetzung im Striatum und Motivationsverlust bzw. negativem subjektivem Erleben

(Heinz et al., 1998; de Haan et al., 2003). In einer PET-Studie wurde auch bei Patienten mit Olanzapin eine Korrelation zwischen der Besetzung striataler sowie extrastriataler D2-Rezeptoren und negativem subjektivem Erleben gefunden (Mizrahi et al., 2007). Der Zusammenhang zwischen D2-Blockade und Motivationsstörung bzw. Dysphorie besteht also offensichtlich auch bei Olanzapin, wobei das Ausmaß der D2-Blockade geringer zu sein scheint (Kapur and Seeman, 2001).

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass der *Zusammenhang* zwischen D2-Blockade und Negativsymptomatik bei Olanzapin (bzw. bei Atypika in der Querschnittstudie) schwächer ist als bei typischen Neuroleptika, da sich nach der Umstellung eine „Normalisierung“ der ventral striatalen Aktivierung zeigt, der PANSS-Wert jedoch kaum verändert ist. Möglicherweise ist eine bei Behandlung mit Olanzapin weiterhin vorhandene Negativsymptomatik auf anderem Wege vermittelt als über D2-Blockade, z.B. über serotonerge Transmission.

In einer FDG-(Fluor-Desoxyglukose)-PET-Studie fanden sich keine Veränderungen der metabolischen Hirnaktivität bei schizophrenen Patienten nach einer sechsmonatigen Behandlung mit Olanzapin im direkten Vergleich zur Ausgangssituation, bei der die meisten Patienten typische Neuroleptika erhalten hatten (Molina et al., 2005). Es zeigten sich jedoch Korrelationen zwischen einem Rückgang der Negativsymptome und einem Anstieg der Aktivität im dorsalen präfrontalen Kortex, sowie im Temporallappen. Die eingangs erwähnten tierexperimentellen Studien belegen eine erhöhte präfrontale Dopaminausschüttung durch Olanzapin (Gessa et al., 2000; Li et al., 1998; Zhang et al., 2000). Möglicherweise bewirkt Olanzapin einen Rückgang der Negativsymptome nicht nur über geringere D2-Blockade im ventralen Striatum, sondern auch über eine erhöhte Dopaminaktivität im präfrontalen Kortex.

Im vorhergehenden Abschnitt „Hirnaktivierung“ wurde bereits die Studie von Kirsch und Mitarbeitern vorgestellt, welche unter den existierenden Studien am ehesten mit unseren Studien vergleichbar ist (Kirsch et al., 2007). Während bei der Erwartung von Belohnung (Antizipationsphase) die beschriebenen Unterschiede zwischen den Patientengruppen gefunden wurden, zeigten sich bei der verbalen Rückmeldung über den erhaltenen Gewinn (Konsumptionsphase) keine Aktivierungsunterschiede. Dies kann als weitere Unterstützung für die in der Einleitung erläuterte These gesehen werden, dass die Negativsymptomatik, sei sie primär durch die Schizophrenie oder sekundär durch Neuroleptika bedingt, zwar eine Motivationsstörung umfasse, nicht jedoch eine verminderte Genussfähigkeit (Heinz, 1999; Juckel et al., 2003).

6.4 Schlussfolgerungen

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studien haben gezeigt, dass typische Neuroleptika zu einer stärkeren Beeinträchtigung der neuronalen Funktion des dopaminergen Belohnungssystems führen als atypische Neuroleptika, bzw. das Atypikum Olanzapin. Diese stärkere Beeinträchtigung ging bei Patienten mit Typika einher mit einer erhöhten Negativsymptomatik, nicht jedoch bei den Patienten mit Atypika bzw. Olanzapin. Dies spricht dafür, dass die eingeschränkte Funktion des Belohnungssystems bei Behandlung mit Typika in Zusammenhang steht mit dem Auftreten von Negativsymptomen, wobei in dem verwendeten Belohnungsparadigma die Motivation bzw. Erwartungshaltung angesichts eines möglichen Gewinns untersucht wurde, nicht jedoch das Erhalten des Gewinns selbst.

Der gefundene Zusammenhang legt daher nahe, dass durch Behandlung mit typischen Neuroleptika eine Störung der zielgerichteten Aufmerksamkeit bzw. Motivation vorliegt, als Teil einer sekundären (pharmakogenen) Negativsymptomatik, und nicht so sehr ein genereller Verlust der Fähigkeit zur Freude im Sinne der Anhedonie. Diese Differenzierung ist bereits beschrieben worden (Heinz et al., 1998; Heinz, 1999) und mag Konsequenzen in der Therapie haben, indem die Patienten zu Aktivitäten ermutigt werden, die ihnen freudvolle Erlebnisse bescheren könne, zu denen sie sich aber möglicherweise nur nicht „aufraffen“ können (Juckel et al., 2003). Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse den Stellenwert der atypischen Präparate in der Therapie der Schizophrenie, und können als Hinweise angesehen werden für eine neurobiologische Erklärung der besseren Wirksamkeit von atypischen gegenüber typischen Neuroleptika auf negative Symptome (z.B. Leucht et al., 1999).

6.5 Limitationen und Ausblick

Auf folgende Einschränkungen der vorliegenden Arbeit soll hingewiesen werden:

(1) Obwohl das Test-Retest-Design der Längsschnittstudie die interindividuelle Varianz begrenzt, ist die Größe der Stichproben mit jeweils $N = 10$ relativ klein. Zur Absicherung der Ergebnisse bedarf es einer Wiederholung der Studie an einer unabhängigen, wenn möglich größeren Stichprobe.

(2) In der Längsschnittstudie wurden die Patienten einmal bei Behandlung mit einem typischen Neuroleptikum untersucht, und etwa vier Wochen später ein zweites Mal während der Behandlung mit Olanzapin. Auf diese Weise liessen sich möglicherweise aufgetretene unspezifische Zeiteffekte nicht vom Einfluss der Medikation getrennt untersuchen. Die

zweimalige Messung einer Kontrollgruppe in dem gleichen zeitlichen Abstand wie bei den Patienten erlaubte immerhin einen indirekten Schluss auf Zeit- und Lerneffekte bei der Wiederholungsmessung der Patienten. Dieses Vorgehen erlaubt es jedoch nicht, eventuell vorhandene Unterschiede im Lernverhalten zwischen Kontrollen und schizophrenen Patienten herauszuarbeiten. Um diese Effekte direkt zu beobachten, wäre in Folgestudien z.B. eine dritte Patientengruppe nötig, die durchgängig mit typischen Neuroleptika behandelt wird, also sowohl zum ersten als auch zum zweiten Messzeitpunkt.

(3) Die Tatsache, dass Raucher in die Studien eingeschlossen wurden, mag zu einem Konfundierungseffekt auf die gemessene Hirnaktivierung geführt haben. Dieser Punkt wurde weiter oben bereits erläutert. Eine gewissenhafte Auswahl der Kontrollprobanden sollte diesen Faktor minimiert haben.

(4) Da die Studie relativ hohe Anforderungen an die Teilnehmer stellte (Lautstärke und Enge im MRT-Gerät, zweimalige Messung), waren sowohl die Schwelle für den Studieneinschluss als auch die Dropoutraten der Patienten entsprechend hoch. Es muss somit davon ausgegangen werden, dass „relativ gesunde“ schizophrene Patienten untersucht wurden (*selection bias*), was die Verallgemeinerung der Ergebnisse auf „die Schizophrenie“ erschwert.

(5) Das in der fMRT erhobene BOLD-Signal misst auf indirekte Weise die funktionelle Aktivierung von Hirnregionen mit einer räumlichen Auflösung im Millimeterbereich, basierend auf einer Zunahme des Blutflusses durch gesteigerten metabolischen Bedarf der Neuronenverbände. Diese Methode erlaubt nur indirekte Aussagen über die zugrundeliegenden neurochemischen Abläufe. Das Wissen um die differentiellen Effekte antipsychotischer Medikamente auf die Aktivierung verschiedener Hirnareale ist bisher noch lückenhaft und teilweise widersprüchlich. Diese Fragestellungen könnten im Rahmen von multimodalen Bildgebungsstudien, durch eine Kombination der Messung von Hirnaktivität (fMRT) und pharmakologischer Parameter (D2- bzw. 5-HT-Rezeptorbesetzung sowie Dopaminsynthese mittels PET, SPECT oder Glutamatspektroskopie) an denselben Probanden näher aufgeklärt werden (Siessmeier et al., 2006).

(6) Das Gehirn beherbergt Milliarden von Nervenzellen, die miteinander auf hochkomplexe Art in Verbindung stehen. Es ist daher eine starke Vereinfachung, eine psychologisch definierte Funktion (z.B. Verarbeitung von Motivation) in einer makroskopischen Hirnregion „lokalisieren“ zu wollen. Zudem findet häufig in der Hirnforschung – auch in dieser Arbeit – ein „Springen“ zwischen verschiedenen Größenebenen statt (Genexpression – Synapse – Hirnaktivierung – Erleben/Verhalten), ohne dass die Gesetze für die Interaktionen zwischen diesen Ebenen geklärt sind. Die Komplexität dieser Interaktionen mag unser

Vorstellungsvermögen übersteigen, und somit einen durch Computersimulationen gestützten systemischen Ansatz erfordern, um die Fülle der erhobenen Daten in Zusammenhang zu bringen (Tretter and Scherer, 2006; Bender et al., 2006).

Die vorgestellten Studien geben Hinweise darauf, dass Atypika wie Olanzapin das dopaminerge Belohnungssystem weniger stark beeinträchtigen als typische Neuroleptika. Dennoch scheint eine gewisse Beeinträchtigung der Funktion auch bei Atypika aufzutreten. So zeigte eine bereits vorgestellte PET-Studie, dass Olanzapin über D2-Blockade Dysphorie auslösen kann, da die gemessene Besetzung der D2-Rezeptoren mit der von Patienten berichteten *negative subjective experience* korrelierte (Mizrahi et al., 2007). Eine ebenfalls weiter oben berichtete fMRT-Studie mit Gesunden zeigte reduzierte Aktivierungen bei der Erwartung von Gewinn nach einmaliger Gabe von Olanzapin (Abler et al., 2007). Währenddessen scheint, wie eingangs ausgeführt, die Schizophrenie mit einem präfrontalen Mangel an D1-vermittelter dopaminergem Transmission einherzugehen, welcher in Zusammenhang mit den kognitiven Negativsymptomen steht (Abi-Dargham, 2004).

Eine Konsequenz aus diesen Befunden ist die Entwicklung und der Einsatz neuer Substanzen, welche die dopaminerge Transmission nicht einfach blockieren, sondern stabilisieren bzw. selektiv die verschiedenen Rezeptorsubtypen (D1, D2) beeinflusst (Carlsson, 2006). Sogenannte *Dopamin-stabilizer* sollen über partiellen Agonismus an den Dopaminrezeptoren auch bei hoher D2-Besetzung für eine gewisse Restfunktion der Transmission sorgen (Tamminga and Carlsson, 2002). Vielversprechend klingt auch die Entwicklung von Substanzen mit kombiniertem D2-Block und D1-Agonismus, wie z.B. der aus einer chinesischen Knolle gewonnene Wirkstoff Stepholidin (Jin et al., 2002), welcher derzeit in präklinischen Studien erprobt wird (Ellenbroek et al., 2006). Die klinische Erfahrung mit diesen neuen antipsychotischen Substanzen muss zeigen, ob sich die theoretischen Vorhersagen einer verbesserten Wirksamkeit bewahrheiten.

Eine zunehmende Rolle in der Pharmakotherapie der Schizophrenie wird sicher auch die Berücksichtigung genetischer Variabilität von Enzymen der Synthese und des Abbaus von Neurotransmittern, sowie Rezeptorsubtypen, Neurotrophinen etc. spielen, um die medikamentöse Therapie auf den individuellen Patienten „maßzuschneidern“ (*pharmakogenomics*). Bei aller Begeisterung für die Möglichkeiten moderner Psychopharmakotherapie darf jedoch nicht vergessen werden, dass der Patient, will man ihn als ganzen Menschen behandeln, stets auch psycho- und soziotherapeutischer Hilfe bedarf.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Schizophrenie gilt als multifaktoriell bedingte Erkrankung, bei welcher sich eine frühe fronto-temporale Fehlvernetzung im Zusammenspiel mit Gen-Umwelt-Interaktionen letztlich in einer Dysbalance verschiedener zerebraler Neurotransmittersysteme manifestiert. Im klinischen Bild werden die psychotischen Symptome in sogenannte Positiv- und Negativsymptome unterteilt. Eine wichtige Rolle bei der Entstehung psychotischer Symptome scheint das dopaminerge Belohnungssystem im ventralen Striatum bzw. Nucleus accumbens zu spielen, welches die Bedeutsamkeit von Umweltreizen (*incentive salience*) vermittelt. Nach einem aktuellen Krankheitskonzept haben die Patienten im Zustand der akuten Psychose eine Störung dieser Vermittlung von Bedeutsamkeit (*aberrant salience*). In Bildgebungsstudien zeigt sich im ventralen Striatum eine dauerhaft erhöhte Ausschüttung von Dopamin. Möglicherweise bekommen auf diese Weise eigentlich unwichtige Reize für psychotische Patienten eine besondere Bedeutung, was sich klinisch im Auftreten von Positivsymptomen wie z.B. Halluzinationen und Wahn zeigt. Gleichzeitig ist während der Verarbeitung einzelner, bedeutsamer Reize die neuronale Aktivierung im ventralen Striatum eher vermindert, was als hirnfunktionales Korrelat für affektive Negativsymptome wie z.B. Motivationsverlust angesehen werden kann. Neuroleptika führen zu einem Rückgang der psychotischen Symptome, hauptsächlich über die Blockade von Dopaminrezeptoren im ventralen Striatum. Als unerwünschte Nebenwirkung können diese Substanzen, besonders die sogenannten typischen Neuroleptika, auch selbst Negativsymptome auslösen. Dabei sind die Zusammenhänge zwischen den Eigenschaften typischer bzw. atypischer Neuroleptika, der Funktion des dopaminergen Belohnungssystems und der klinischen Symptomatik noch weitgehend unerforscht.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden zwei fMRT-Studien durchgeführt. In der Querschnittstudie wurden zehn schizophrene Patienten mit typischen Neuroleptika, zehn Patienten mit atypischen Neuroleptika, und zehn Kontrollprobanden mittels fMRT untersucht. In der Längsschnittstudie wurden zehn mit typischen Neuroleptika behandelte Patienten nach der ersten Messung auf das Atypikum Olanzapin umgestellt und erneut untersucht, sowie zehn Kontrollprobanden zu korrespondierenden Zeitpunkten. Als visuelles Paradigma zur Aktivierung des dopaminergen Belohnungssystems im ventralen Striatum während der fMRT-Messung diente das Geldgewinnspiel „*Monetary Incentive Delay Task*“ der Gruppe um Prof. Knutson aus Stanford, USA. Gemessen wurde die BOLD-Antwort als Parameter für die Hirnaktivierung bei Reizen, die einen durch schnellen Tastendruck möglichen Geldgewinn ankündigten. Zu allen

Zeitpunkten wurden Reaktionszeiten, klinische Skalen und psychometrische Tests erhoben, insbesondere die Positiv- und Negativsymptome mittels PANSS.

Gesunde Kontrollen zeigten erwartungsgemäß schnellere Reaktionszeiten als die Patienten bei der Aufgabe des Tastendrucks, um Geld zu gewinnen. In der fMRT wiesen die Kontrollen bei der Erwartung von möglichem Geldgewinn robuste beidseitige Aktivierungen im ventralen Striatum auf. Bei der gleichen Bedingung zeigten schizophrene Patienten, die mit typischen Neuroleptika behandelt waren, eine verminderte Aktivierung im ventralen Striatum. Dabei korrelierte diese verminderte Aktivierung mit einer erhöhten Ausprägung der Negativsymptomatik in der PANSS. Bei der Behandlung mit atypischen Neuroleptika (Querschnittstudie), bzw. nach erfolgter Umstellung von typischen Neuroleptika auf das Atypikum Olanzapin (Längsschnittstudie), war hingegen kein signifikanter Unterschied der ventral striatalen Aktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen festzustellen, und es fand sich keine Korrelation zwischen der Aktivierung dieser Region und den Negativsymptomen. Ein Effekt der Dosis auf die Aktivierung im ventralen Striatum liess sich nicht feststellen.

Wie in Vorstudien bei unbehandelten schizophrenen Patienten beobachtet, zeigten sich in diesen Studien bei Patienten mit typischen Neuroleptika in potentiell belohnenden Situationen Minderaktivierungen im dopaminergen Belohnungssystem. Diese sind möglicherweise hirnfunktionale Korrelate von Motivationsstörungen, die im Rahmen der Schizophrenie sowohl als direkter Ausdruck der Erkrankung (primär), als auch infolge der Behandlung mit Neuroleptika (sekundär) auftreten. In diesem Sinne wurde die bei Behandlung mit typischen Neuroleptika gemessene Minderaktivierung entweder durch die Medikation nur unzureichend gebessert, oder durch die typischen Neuroleptika selbst hervorgerufen, z.B. aufgrund hoher Blockade von D2-Rezeptoren. Die geringere Beeinträchtigung der ventral striatalen Aktivierung durch atypische Neuroleptika, bzw. durch das Atypikum Olanzapin, scheint auf einer besser erhaltenen dopaminergen Transmission bei dem Einsatz dieser Substanzen zu beruhen. Als erklärende Mechanismen kommen dabei eine niedrigere D2-Blockade der Atypika, deren schnellere Ablösung vom D2-Rezeptor, eine höhere 5-HT-Blockade sowie weitere pharmakodynamische Besonderheiten in Betracht. Die gemessenen Unterschiede in der Aktivierung des dopaminergen Belohnungssystems könnten eine Erklärung für die in klinischen Studien gezeigte Beobachtung sein, dass atypische gegenüber typischen Neuroleptika eine bessere Wirksamkeit bei der Therapie von Negativsymptomen wie Motivationsverlust und Apathie aufweisen, beziehungsweise diese Symptome weniger stark auslösen.

8 LITERATUR

1. Abercrombie ED, Keefe KA, Difrischia DS, Zigmond MJ (1989) Differential Effect of Stress on In vivo Dopamine Release in Striatum, Nucleus Accumbens, and Medial Frontal-Cortex. *Journal of Neurochemistry* 52: 1655-1658.
2. Abi-Dargham A (2004) Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 7: S1-S5.
3. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M (2002) Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 22: 3708-3719.
4. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M (2000) Increased baseline occupancy of D-2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97: 8104-8109.
5. Abler B, Erk S, Walter H (2007) Human reward system activation is modulated by a single dose of olanzapine in healthy subjects in an event-related, double-blind, placebo-controlled fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 191: 823-833.
6. Agid O, Mamo D, Ginovart N, Vitcu I, Wilson AA, Zipursky RB, Kapur S (2007) Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response--a double-blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 32: 1209-1215.
7. Andreasen NC (1987) The diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 9-22.
8. Beasley CM, Jr., Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S (1996) Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)* 124: 159-167.
9. Baccara L, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D (2001) Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* 32: 927-946.
10. Bender W, Albus M, Moller HJ, Tretter F (2006) Towards systemic theories in biological psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 39 Suppl 1: S4-S9.
11. Beninger RJ (2006) Dopamine and incentive learning: a framework for considering antipsychotic medication effects. *Neurotox Res* 10: 199-209.
12. Bernardo M, Parellada E, Lomena F, Catafau AM, Font M, Gomez JC, Lopez-Carrero C, Gutierrez F, Pavia J, Salamero M (2001) Double-blind olanzapine vs. haloperidol D2 dopamine receptor blockade in schizophrenic patients: a baseline-endpoint. *Psychiatry Res* 107: 87-97.
13. Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews* 28: 309-369.

14. Bleuler E (1906) Freudsche Mechanismen in der Dementia praecox. In: Beiträge zur Schizophrenielehre der Züricher Universitätsklinik Burghölzli (Bleuler M, ed), Darmstadt: Wissenschaftliche Verlagsanstalt.
15. Bracha HS, Torrey EF, Gottesman II, Bigelow LB, Cunniff C (1992) 2Nd-Trimester Markers of Fetal Size in Schizophrenia - A Study of Monozygotic Twins. *American Journal of Psychiatry* 149: 1355-1361.
16. Braus DF (2005) Schizophrenie - Bildgebung, Neurobiologie, Pharmakotherapie. Stuttgart: Schattauer.
17. Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P (2001) Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 30: 619-639.
18. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP, Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE (1997) Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 19: 591-611.
19. Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, Gudbjartsson H, Lu DF, Hazlett EA, Downhill J, Haznedar M, Fallon JH, Atlas SW (1998) MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport* 9: 425-430.
20. Bymaster FP, Rasmussen K, Calligaro DO, Nelson DL, DeLapp NW, Wong DT, Moore NA (1997) In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: a novel, atypical antipsychotic drug. *J Clin Psychiatry* 58 Suppl 10: 28-36.
21. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR (2000) Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 10: 1078-1092.
22. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR (2003) Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 160: 2209-2215.
23. Carlsson A (2006) The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 39 Suppl 1: S10-S14.
24. Carlsson A, Carlsson ML (2006) A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. *Dialogues Clin Neurosci* 8: 137-142.
25. Carlsson A, Lindqvist M (1963) Effect of Chlorpromazine Or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 20: 140-&.
26. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML (1999) Neurotransmitter interactions in schizophrenia - Therapeutic implications. *Biological Psychiatry* 46: 1388-1395.
27. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI (1988) Deficit and Nondeficit Forms of Schizophrenia - the Concept. *American Journal of Psychiatry* 145: 578-583.

28. Choi JK, Chen YI, Hamel E, Jenkins BG (2006) Brain hemodynamic changes mediated by dopamine receptors: Role of the cerebral microvasculature in dopamine-mediated neurovascular coupling. *Neuroimage* 30: 700-712.
29. Chumakov I, Cohen D, et al (2002) Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 13675-13680.
30. CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (1986) Internationale Skalen für Psychiatrie. Weinheim: Beltz Test.
31. Cohen MS (1997) Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods. *Neuroimage* 6: 93-103.
32. Correll CU, Leucht S, Kane JM (2004) Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 161: 414-425.
33. Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LLB, Hichwa RD (2001) Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia - A PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *Jama-Journal of the American Medical Association* 286: 427-435.
34. Crow TJ (1980) Molecular Pathology of Schizophrenia - More Than One Disease Process. *British Medical Journal* 280: 66-68.
35. Davis JM, Schaffer CB, Killian GA, Kinard C, Chan C (1980) Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 6: 70-87.
36. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148: 1474-1486.
37. de Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PM, Linszen D (2003) Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry* 160: 303-309.
38. Delay J (1952) Traitment des etats d'excitation et d'agitation par une methode medicamentense derivée de l'hibernotherapie. *Medical Psychologie* 110: 267-273.
39. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 6917-6922.
40. Ellenbroek BA, Zhang XX, Jin GZ (2006) Effects of (-)-stepholidine in animal models for schizophrenia. *Acta Pharmacol Sin* 27: 1111-1118.
41. Everett J, Lavoie K, Gagnon JF, Gosselin N (2001) Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *J Psychiatry Neurosci* 26: 123-130.

42. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G (1992) Positron Emission Tomographic Analysis of Central D1-Dopamine and D2-Dopamine Receptor Occupancy in Patients Treated with Classical Neuroleptics and Clozapine - Relation to Extrapyramidal Side-Effects. *Archives of General Psychiatry* 49: 538-544.
43. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J (2001) Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders. New York: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research.
44. Fox PT, Lancaster JL (2002) Opinion: Mapping context and content: the BrainMap model. *Nat Rev Neurosci* 3: 319-321.
45. Friston KJ, Frith CD (1995) Schizophrenia - A Disconnection Syndrome. *Clinical Neuroscience* 3: 89-97.
46. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 2: 189-210.
47. Gessa GL, Devoto P, Diana M, Flore G, Melis M, Pistis M (2000) Dissociation of haloperidol, clozapine, and olanzapine effects on electrical activity of mesocortical dopamine neurons and dopamine release in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 22: 642-649.
48. Goebel R, Kriegeskorte N (2005) Funktionelle Magnetresonanztomographie. In: Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie (Walter H, ed), pp 22-30. Stuttgart: Schattauer.
49. Goldberg TE, Weinberger DR (1994) Schizophrenia, training paradigms, and the Wisconsin Card Sorting Test redux. *Schizophr Res* 11: 291-296.
50. Grace AA (1991) Phasic Versus Tonic Dopamine Release and the Modulation of Dopamine System Responsivity - A Hypothesis for the Etiology of Schizophrenia. *Neuroscience* 41: 1-24.
51. Grace AA, Bunney BS, Moore H, Todd CL (1997) Dopamine-cell depolarization block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. *Trends Neurosci* 20: 31-37.
52. Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ (2007) Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci* 30: 220-227.
53. Gur RE, McGrath C, Chan RM, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, Kohler C, Alsop D, Maldjian J, Ragland JD, Gur RC (2002) An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 159: 1992-1999.
54. Harrison PJ, Owen MJ (2003) Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 361: 417-419.
55. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J (1994) Depression in Schizophrenia - Are Neuroleptics, Akinesia, Or Anhedonia Involved. *Schizophrenia Bulletin* 20: 327-338.

56. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO (1991) The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 86: 1119-1127.
57. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G (1993) *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
58. Heinz A (1999) Anhedonia - a general nosology correlation of a dysfunction of the dopaminergic reward system? *Nervenarzt* 70: 391-398.
59. Heinz A (2002) Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia--psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry* 17: 9-16.
60. Heinz A, Knable MB, Coppola R, Gorey JG, Jones DW, Lee KS, Weinberger DR (1998) Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability--an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr Res* 31: 19-26.
61. Heinz A, Knable MB, Weinberger DR (1996) Dopamine D-2 receptor imaging and neuroleptic drug response. *Journal of Clinical Psychiatry* 57: 84-88.
62. Heinz A, Romero B, Gallinat J, Juckel G, Weinberger DR (2003) Molecular brain imaging and the neurobiology and genetics of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 36 Suppl 3: S152-S157.
63. Heinz A, Saunders RC, Kolachana BS, Jones DW, Gorey JG, Bachevalier J, Weinberger DR (1999) Striatal dopamine receptors and transporters in monkeys with neonatal temporal limbic damage. *Synapse* 32: 71-79.
64. Helmchen H, Hippus H (1967) [Depression syndrome in the course of neuroleptic therapy]. *Nervenarzt* 38: 455-458.
65. Hirsch SR, Weinberger DR (1995) *Schizophrenia*. Oxford London Edinburgh: Blackwell Science.
66. Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL, Byne W, Buitron C, Perl DP, Davis KL (2003) Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 53: 1075-1085.
67. Hofmann A (1979) How LSD originated. *J Psychedelic Drugs* 11: 53-60.
68. Hogarty GE, Goldberg SC, Schooler NR, Ulrich RF (1974) Drug and Sociotherapy in Aftercare of Schizophrenic-Patients .2. 2-Year Relapse Rates. *Archives of General Psychiatry* 31: 603-608.
69. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Hoschl C (2006) Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 20: 389-409.
70. Ikemoto S, Panksepp J (1999) The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev* 31: 6-41.

71. Jablensky A (2000) Symptome schizophrener Störungen. In: *Psychiatrie der Gegenwart* (Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N, eds), pp 4-51. Berlin u.a.: Springer.
72. Jackson J (1887) Remarks on the evolution and dissolution of the central nervous system. *Journal of Mental Science* 33: 25-48.
73. Jakob H, Beckmann H (1986) Prenatal Developmental Disturbances in the Limbic Allocortex in Schizophrenics. *Journal of Neural Transmission* 65: 303-326.
74. Jensen J, Willeit M, Zipursky RB, Savina I, Smith AJ, Menon M, Crawley AP, Kapur S (2007) The Formation of Abnormal Associations in Schizophrenia: Neural and Behavioral Evidence. *Neuropsychopharmacology*.
75. Jensen MP, Karoly P, Braver S (1986) The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 27: 117-126.
76. Jin GZ, Zhu ZT, Fu Y (2002) (-)-Stepholidine: a potential novel antipsychotic drug with dual D1 receptor agonist and D2 receptor antagonist actions. *Trends Pharmacol Sci* 23: 4-7.
77. Juckel G, Sass L, Heinz A (2003) Anhedonia, self-experience in schizophrenia, and implications for treatment. *Pharmacopsychiatry* 36 Suppl 3: S176-S180.
78. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Filonov D, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Kienast T, Gallinat J, Wrase J, Heinz A (2006a) Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* 187: 222-228.
79. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J, Heinz A (2006b) Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 29: 409-416.
80. Kalus P, Buri C, Slotboom J, Gralla J, Remonda L, Dierks T, Strik WK, Schroth G, Kiefer C (2004) Volumetry and diffusion tensor imaging of hippocampal subregions in schizophrenia. *Neuroreport* 15: 867-871.
81. Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160: 13-23.
82. Kapur S, Mamo D (2003) Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 1081-1090.
83. Kapur S, Seeman P (2001) Does fast dissociation from the dopamine D-2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *American Journal of Psychiatry* 158: 360-369.
84. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261-276.

85. Kendler KS, Gardner CO (1997) The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med* 27: 411-419.
86. Kessler RM, Ansari MS, Riccardi P, Li R, Jayathilake K, Dawant B, Meltzer HY (2005) Occupancy of striatal and extrastriatal dopamine D2/D3 receptors by olanzapine and haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 30: 2283-2289.
87. Khorram B, Lang DJ, Kopala LC, Vidorpe RA, Rui Q, Goghari VM, Smith GN, Honer WG (2006) Reduced thalamic volume in patients with chronic schizophrenia after switching from typical antipsychotic medications to olanzapine. *Am J Psychiatry* 163: 2005-2007.
88. Kirsch P, Ronshausen S, Mier D, Gallhofer B (2007) The influence of antipsychotic treatment on brain reward system reactivity in schizophrenia patients. *Pharmacopsychiatry* 40: 196-198.
89. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001a) Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience* 21: art-RC159.
90. Knutson B, Cooper JC (2005) Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr Opin Neurol* 18: 411-417.
91. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001b) Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12: 3683-3687.
92. Knutson B, Gibbs SE (2007) Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)* 191: 813-822.
93. Lahti AC, Weiler MA, Medoff DR, Tamminga CA, Holcomb HH (2005) Functional effects of single dose first- and second-generation antipsychotic administration in subjects with schizophrenia. *Psychiatry Res* 139: 19-30.
94. Lambert M, Moritz S, Naber D (2004) *Pharmakotherapie der Schizophrenie*. (Naber D, Lambert M, eds), pp 69-106. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
95. Laruelle M, AbiDargham A, vanDyck CH, Gil R, Dsouza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB (1996) Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 9235-9240.
96. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W (1999) Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 35: 51-68.
97. Li XM, Perry KW, Wong DT, Bymaster FP (1998) Olanzapine increases in vivo dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Psychopharmacology (Berl)* 136: 153-161.

98. Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Rakic P (1991) Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using [3H]raclopride, [3H]spiperone and [3H]SCH23390. *Neuroscience* 40: 657-671.
99. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412: 150-157.
100. Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S (1999) [Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings]. *Nervenarzt* 70: 955-969.
101. Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J (1995) A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 2: 89-101.
102. McGrath J, Murray R (1995) *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell.
103. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J (2003) Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 1159-1172.
104. Menon M, Jensen J, Vitcu I, Graff-Guerrero A, Crawley A, Smith MA, Kapur S (2007) Temporal difference modeling of the blood-oxygen level dependent response during aversive conditioning in humans: effects of dopaminergic modulation. *Biol Psychiatry* 62: 765-772.
105. Menon RS, Kim SG (1999) Spatial and temporal limits in cognitive neuroimaging with fMRI. *Trends Cogn Sci* 3: 207-216.
106. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78: 189-225.
107. Mizrahi R, Rusjan P, Agid O, Graff A, Mamo DC, Zipursky RB, Kapur S (2007) Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164: 630-637.
108. Molina V, Gispert JD, Reig S, Pascau J, Martinez R, Sanz J, Palomo T, Desco M (2005) Olanzapine-induced cerebral metabolic changes related to symptom improvement in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 20: 13-18.
109. Moritz S, Andresen B, Jacobsen D, Mersmann K, Wilke U, Lambert M, Naber D, Krausz M (2001) Neuropsychological correlates of schizophrenic syndromes in patients treated with atypical neuroleptics. *Eur Psychiatry* 16: 354-361.
110. Muller JL, Deuticke C, Putzhammer A, Roder CH, Hajak G, Winkler J (2003) Schizophrenia and Parkinson's disease lead to equal motor-related changes in cortical and subcortical brain activation: an fMRI fingertapping study. *Psychiatry Clin Neurosci* 57: 562-568.

111. Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD (2006) Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 88: 5-25.
112. Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G, Jones PB, Bullmore ET, Robbins TW, Fletcher PC (2007) Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol Psychiatry*.
113. Nelson HE (1976) A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12: 313-324.
114. Nielsen FA, Hansen LK (2002) Automatic anatomical labeling of Talairach coordinates and generation of volumes of interest via the BrainMap database. *Neuroimage* 16(2).
115. Nordstrom AL, Farde L, Nyberg S, Karlsson P, Halldin C, Sedvall G (1995) D-1, D-2, and 5-Ht2 Receptor Occupancy in Relation to Clozapine Serum Concentration - A Pet Study of Schizophrenic-Patients. *American Journal of Psychiatry* 152: 1444-1449.
116. Nordstrom AL, Nyberg S, Olsson H, Farde L (1998) Positron emission tomography finding of a high striatal D2 receptor occupancy in olanzapine-treated patients. *Arch Gen Psychiatry* 55: 283-284.
117. O'Doherty JP, Buchanan TW, Seymour B, Dolan RJ (2006) Predictive neural coding of reward preference involves dissociable responses in human ventral midbrain and ventral striatum. *Neuron* 49: 157-166.
118. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87: 9868-9872.
119. Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113.
120. Olds J, Milner P (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47: 419-427.
121. O'Connell P, Woodruff PWR, Wright I, Jones P, Murray RM (1997) Developmental insanity or dementia praecox: Was the wrong concept adopted? *Schizophrenia Research* 23: 97-106.
122. Paquet F, Soucy JP, Stip E, Levesque M, Elie A, Bedard MA (2004) Comparison between olanzapine and haloperidol on procedural learning and the relationship with striatal D2 receptor occupancy in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16: 47-56.
123. Paradiso S, Andreasen NC, Creso-Facorro B, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LLB, Hichwa RD (2003) Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *American Journal of Psychiatry* 160: 1775-1783.
124. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM (2002) The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol* 7: 357-364.

125. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD (2006) Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 442: 1042-1045.
126. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, Costa DC, Sharma T, Sigmundsson T, Ell PJ, Nohria V, Kerwin RW (1996) Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine--a 123I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)* 124: 148-153.
127. Pirsig RM (1976) *Zen und die Kunst ein Motorrad zu warten*. Frankfurt am Main: S. Fischer Verlag.
128. Purdon SE, Woodward N, Lindborg SR, Stip E (2003) Procedural learning in schizophrenia after 6 months of double-blind treatment with olanzapine, risperidone, and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 169: 390-397.
129. Raedler TJ, Knable MB, Lafargue T, Urbina RA, Egan MF, Pickar D, Weinberger DR (1999) In vivo determination of striatal dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with olanzapine. *Psychiatry Res* 90: 81-90.
130. Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology* 6: 228-236.
131. Robertson GS, Matsumura H, Fibiger HC (1994) Induction patterns of Fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 271: 1058-1066.
132. Robinson TE, Berridge KC (1993) The Neural Basis of Drug Craving - An Incentive-Sensitization Theory of Addiction. *Brain Research Reviews* 18: 247-291.
133. Roitman MF, Stuber GD, Phillips PE, Wightman RM, Carelli RM (2004) Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *J Neurosci* 24: 1265-1271.
134. Saunders RC, Kolachana BS, Bachevalier J, Weinberger DR (1998) Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. *Nature* 393: 169-171.
135. Schlagenhaut F, Juckel G, Koslowski M, Kahnt T, Knutson B, Dembler T, Kienast T, Gallinat J, Wrase J, Heinz A (2008) Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 196: 673-684.
136. Schlosser R, Gesierich T, Kaufmann B, Vucurevic G, Hunsche S, Gawehn J, Stoeter P (2003) Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *Neuroimage* 19: 751-763.
137. Schmidt K, Nolte-Zenker B, Patzer J, Bauer M, Schmidt LG, Heinz A (2001) Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry* 34: 66-72.
138. Schmidt KH, Metzler P (1992) *Wortschatztest (WST)*. Weinheim: Beltz.

139. Schneider F, Weiss U, Kessler C, Salloum JB, Posse S, Grodd W, Muller-Gartner HW (1998) Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophrenia Research* 34: 133-142.
140. Schultz W (2006) Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 57: 87-115.
141. Schultz W, Apicella P, Ljungberg T (1993) Responses of Monkey Dopamine Neurons to Reward and Conditioned-Stimuli During Successive Steps of Learning A Delayed-Response Task. *Journal of Neuroscience* 13: 900-913.
142. Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275: 1593-1599.
143. Seeman P (1986) Dopamine/neuroleptic receptors in schizophrenia. In: *Handbook of studies on schizophrenia. Part 2: Management and research.* (Burrows GD, Norman TR, Rubinstein G, eds), pp 243-251. Amsterdam: Elsevier.
144. Seeman P (2002) Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 47: 27-38.
145. Sesack SR, Carr DB (2002) Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiol Behav* 77: 513-517.
146. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 49: 1-52.
147. Siessmeier T, Kienast T, Wrase J, Larsen JL, Braus DF, Smolka MN, Buchholz HG, Schreckenberger M, Rosch F, Cumming P, Mann K, Bartenstein P, Heinz A (2006) Net influx of plasma 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA (FDOPA) to the ventral striatum correlates with prefrontal processing of affective stimuli. *Eur J Neurosci* 24: 305-313.
148. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenck S, Seaward J, Mckenna P, Chua SE, Schnorr L, Jones T, Frackowiak RSJ (1995) A Functional Neuroanatomy of Hallucinations in Schizophrenia. *Nature* 378: 176-179.
149. Stockton ME, Rasmussen K (1996) Olanzapine, a novel atypical antipsychotic, reverses d-amphetamine-induced inhibition of midbrain dopamine cells. *Psychopharmacology (Berl)* 124: 50-56.
150. Takahashi H, Koeda M, Oda K, Matsuda T, Matsushima E, Matsuura M, Asai K, Okubo Y (2004) An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *Neuroimage* 22: 1247-1254.
151. Talairach J, Tournou XP (1988) *Co-planar stereotactic atlas of the human brain: 3-D proportional system: an approach to cerebral imaging.* Stuttgart: Thieme.
152. Tamminga CA, Carlsson A (2002) Partial dopamine agonists and dopaminergic stabilizers, in the treatment of psychosis. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 1: 141-147.

153. Tarazi FI, Baldessarini RJ (1999) Dopamine D4 receptors: significance for molecular psychiatry at the millennium. *Mol Psychiatry* 4: 529-538.
154. Tootell RB, Mendola JD, Hadjikhani NK, Ledden PJ, Liu AK, Reppas JB, Sereno MI, Dale AM (1997) Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. *J Neurosci* 17: 7060-7078.
155. Trantham-Davidson H, Neely LC, Lavin A, Seamans JK (2004) Mechanisms underlying differential D1 versus D2 dopamine receptor regulation of inhibition in prefrontal cortex. *J Neurosci* 24: 10652-10659.
156. Tretter F, Scherer J (2006) Schizophrenia, neurobiology and the methodology of systemic modeling. *Pharmacopsychiatry* 39 Suppl 1: S26-S35.
157. Tunbridge E, Burnet PW, Sodhi MS, Harrison PJ (2004) Catechol-o-methyltransferase (COMT) and proline dehydrogenase (PRODH) mRNAs in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Synapse* 51: 112-118.
158. Vogeley K, Tepest R, Pfeiffer U, Schneider-Axmann T, Maier W, Honer WG, Falkai P (2001) Right frontal hypergyria differentiation in affected and unaffected siblings from families multiply affected with schizophrenia: A morphometric MRI study. *American Journal of Psychiatry* 158: 494-496.
159. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Hell D (2000) A system model of altered consciousness: Integrating natural and drug-induced psychoses. *European Psychiatry* 15: 318S.
160. Walter H, Wolf RC (2002) Von der Hypofrontalität zur dynamischen Dysfunktion. FMRT-Studien bei Patienten mit Schizophrenie. *Nervenheilkunde* 21: 392-329.
161. Walter H, Abler B, Ciaramidaro A, Erk S (2005) Motivating forces of human actions. Neuroimaging reward and social interaction. *Brain Res Bull* 67: 368-381.
162. Weinberger DR (1987) Implications of Normal Brain-Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 44: 660-669.
163. Weinberger DR (1993) A connectionist approach to the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 5: 241-253.
164. Weinberger DR, Lipska BK (1995) Cortical Maldevelopment, Antipsychotic-Drugs, and Schizophrenia - A Search for Common Ground. *Schizophrenia Research* 16: 87-110.
165. Wing JK (1971) Standardization of Psychiatric Classification. *Proceedings of the Royal Society of Medicine-London* 64: 673-&.
166. Xiberas X, Martinot JL, Mallet L, Artiges E, Loc'H C, Maziere B, Paillere-Martinot ML (2001) Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 179: 503-508.
167. Yung AR, McGorry PD (1996) The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 22: 353-370.

168. Zhang W, Perry KW, Wong DT, Potts BD, Bao J, Tollefson GD, Bymaster FP (2000) Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 23: 250-262.
169. Zink CF, Pagnoni G, Martin ME, Dhamala M, Berns GS (2003) Human striatal response to salient nonrewarding stimuli. *J Neurosci* 23: 8092-8097.
170. Zipursky RB, Christensen BK, Daskalakis Z, Epstein I, Roy P, Furimsky I, Sanger T, Kapur S (2005) Treatment response to olanzapine and haloperidol and its association with dopamine D receptor occupancy in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry* 50: 462-469.
171. Zubin J (1985) Negative Symptoms - Are They Indigenous to Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 11: 461-469.

9 ANHANG

9.1 Danksagung

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

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

Für die fruchtbare Zusammenarbeit danke ich den vielen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Berliner Forschungsgruppe „AG Emotional Neuroscience“, insbesondere Frau Dr. J. Wrase, Herrn Professor Dr. J. Gallinat und Frau A. Beck, ebenso Frau O. Gsell, Frau M. Stoy, Frau Y. Gudlowski und Herrn T. Kahnt. Herrn D. Filonov danke ich zusätzlich für die nächtelangen wissenschaftlichen Diskussionen, aus denen ich viel Motivation für diese Arbeit gewinnen konnte.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern, H. und W. Koslowski, einen großen Dank aussprechen, die mich stets bestärkt haben, diese Promotion voranzutreiben.

9.2 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Michael Koslowski, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: ‚Der Einfluss typischer und atypischer Neuroleptika auf das dopaminerge Belohnungssystem bei Patienten mit Schizophrenie – eine fMRT-Studie‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

9.3 Lebenslauf

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

9.4 Publikationen

9.4.1 Artikel in Fachzeitschriften

Ballmaier M, Schlagenhaut F, Toga AW, Gallinat J, Koslowski M, Zoli M, Hojatkashani C, Narr KL, Heinz A:

Regional patterns and clinical correlates of basal ganglia morphology in non-medicated schizophrenia.

Schizophr Res. 2008 Dec;106(2-3):140-7. Epub 2008 Sep 24.

Schlagenhaut F, Wüstenberg T, Schmack K, Dinges M, Wrase J, Koslowski M, Kienast T, Bauer M, Gallinat J, Juckel G, Heinz A:

Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to olanzapine: effects on BOLD response during attention and working memory.

Eur Neuropsychopharmacol. 2008 Aug;18(8):589-99. Epub 2008 Jun 12.

Schlagenhaut F, Juckel G, Koslowski M, Kahnt T, Knutson B, Dembler T, Kienast T, Gallinat J, Wrase J, Heinz A:

Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine.

Psychopharmacology (Berl). 2008 Mar;196(4):673-84. Epub 2007 Dec 21.

Juckel G*, Schlagenhaut F*, Koslowski M, Filonov D, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Kienast T, Gallinat J, Wrase J, Heinz A:

Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics.

Psychopharmacology (Berl). 2006 Aug;187(2):222-8. *contributed equally

Juckel G, Schlagenhaut F, Koslowski M, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J, Heinz A:

Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia.

Neuroimage. 2006 Jan 15;29(2):409-16.

9.4.2 Poster

Koslowski M, Filonov D, Schlagenhaut F, Witthaus H, Gudlowski Y, Özgürdal S, Wrase J, Heinz A, Juckel G:

Reward system in prodromal patients – an fMRI study.

4th Charité Emotional Neuroscience Conference, Berlin, Germany 2005.

Schlagenhaut F, Wrase J, Wustenberg T, Koslowski M, Filonov D, Gallinat J, Juckel G, Heinz A:

Atypical neuroleptic (olanzapine) increases efficacy of the prefrontal cortex in schizophrenia.

Berlin Neuroscience Forum, Liebenwalde, Germany 2006.

Schlagenhauf F, Juckel G, Koslowski M, Filonov D, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Kienast T, Gallinat J, Wrase J, Heinz A:
Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical but not atypical neuroleptics.
5th Forum of European Neuroscience, Vienna, Austria 2006.

Schlagenhauf F, Juckel G, Koslowski M, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J, Heinz A:
Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia.
Human Brain Mapping, Toronto, Canada 2005.

Schlagenhauf F, Koslowski M, Wrase J, Filonov D, Juckel G, Heinz A:
Dysfunction of Ventral Striatal Reward Prediction in Schizophrenia.
Second Meeting of AEP Section of Neuroimaging, Berlin, Germany 2005.