

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

DISSERTATION

Schizophrenie und kognitive Defizite:
Eine funktionell-modellbasierte Bildgebungsstudie zum
Arbeitsgedächtnis und zur flexiblen Verhaltensanpassung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lorenz Deserno

aus Frankfurt am Main

Datum der Promotion: 12.09.2014

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	4
1. EINLEITUNG.....	5
2. ZIELSTELLUNG	7
3. METHODIK	7
3.1. Studiendesign.....	7
3.1.1 Studie 1.....	7
3.1.2 Studie 2.....	8
3.1.3 Studie 3.....	8
3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie	8
3.2.1 Technischer Aufbau.....	8
3.2.2 Lernexperiment ‘reversal learning‘	9
3.2.3 Arbeitsgedächtnisexperiment ‘n-back‘	9
3.3 Positronenemissionstomographie in Studie 1.....	9
3.3.1 Technischer Aufbau.....	9
3.3.2 Verwendeter Tracer ¹⁸ F-DOPA.....	10
3.4 Statistische Analyse der Verhaltensdaten.....	10
3.4.1 Computationale Modellierung des Lernverhalten in Studie 1 und 2.....	11
3.5 Analyse der funktionellen Bildgebungsdaten (fMRT und PET).....	12
3.5.1.1 fMRT-Statistik in Studie 1	12
3.5.1.2 PET-Daten in Studie 1	13
3.5.1.3 Kombination von fMRT- und PET-Daten in Studie 1	13
3.5.2.1 fMRT-Statistik in Studie 2	13
3.5.3.1 fMRT-Statistik in Studie 3	13
3.5.3.2 Modellierung der Konnektivität in Studie 3.....	14
4. ERGEBNISSE	15
4.1 Studie 1.....	15
4.1.1 fMRT	15
4.1.2 fMRT und PET	15
4.2 Studie 2.....	15
4.2.1 Verhaltensdaten	15
4.2.2 Vorhersagefehler im ventralen Striatum	15

4.2.3	Computationale Modellierung von Lernstrategien.....	15
4.2.4	Neuronale Aktivierung zum Zeitpunkt des Umlernens.....	16
4.3	Studie 3	17
4.3.1	Verhaltensdaten	17
4.3.2	fMRT und Arbeitsgedächtnisleistung.....	17
4.3.3	Effektive Konnektivität: fMRT und DCM.....	17
5.	DISKUSSION.....	18
6.	LITERATURVERZEICHNIS	22
7.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	25
8.	ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	26
9.	AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN.....	27
9.1	Schlagenhauf F, Rapp MA, Huys QJM, Beck A, Wüstenberg T, Deserno L, Buchholz HG, Kalbitzer J, Buchert R, Kienast T, Cumming P, Plotkin M, Kumakura, Y, Grace AA, Dolan R, Heinz A: Ventral striatal prediction error signaling is associated with dopamine synthesis capacity and fluid intelligence, Human Brain Mapping, 2013, 34(6):1490-9	27
9.2	Schlagenhauf F, Huys QJM, Deserno L, Rapp MA, Beck A, Heinze HJ, Dolan R, Heinz A: Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients, NeuroImage, 2013, 39(9):1462-69.....	42
9.3	Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F: Reduced prefrontal- parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. Journal of Neuroscience, 2012, 32(1):12-20	65
	LEBENS LAUF	74
	VOLLSTÄNDIGE PUBLIKATIONS LISTE	76
	DANKSAGUNG.....	78

ZUSAMMENFASSUNG

Kognitive Defizite sind bei schizophrenen Patienten von besonderer Relevanz, da sie die Prognose wesentlich mitbestimmen. Die vorliegende publikationsbasierte Dissertation versucht einen Beitrag zu einem besseren neurobiologischen Verständnis kognitiver Defizite bei schizophrenen Patienten zu leisten. In diesem Zusammenhang wurden zwei kognitive Leistungsbereiche, die flexible Verhaltensanpassung und das Arbeitsgedächtnis, mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie und der Positronenemissionstomographie untersucht. Um neuronale Merkmale der Patienten zu identifizieren, die unabhängig von der angewendeten Lernstrategie und der Arbeitsgedächtnisleistung bestehen, wurden computationale Modelle von Lernprozessen und neuronaler Konnektivität angewendet. Dies ergab zwei zentrale Befunde bei schizophrenen Patienten: die verminderte Aktivierung des ventralen Striatums während der flexiblen Verhaltensanpassung und die reduzierte arbeitsgedächtnisabhängige präfrontal-parietale Konnektivität. Letzterer Befund könnte auf einen intermediären Phänotyp der Erkrankung hinweisen. Beide Befunde bieten eine Grundlage für weiterführende Studien mit dem Ziel biologisch definierte Subgruppen der Erkrankung zu identifizieren, welche dann in zukünftigen klinischen Studien näher untersucht werden könnten.

ABSTRACT

Cognitive deficits are of great importance for schizophrenia patients because they predict their clinical outcome. The present research aims to contribute to an improved neurobiological understanding of these deficits. Therefore, two important cognitive domains, flexible behavioural adaptation and working memory were studied and functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography data was collected. To identify neural mechanisms which characterize schizophrenia patients independent of differences in learning strategies and working memory performance, computational models of learning processes and neuronal connectivity were applied. Two main findings are reported: blunted ventral striatal activation during flexible behavioural adaptation and reduced working memory dependent prefrontal-parietal connectivity. The latter result points towards a potential intermediate phenotype of the disorder. Based on this work, further studies may aim to define biologically informed subgroups of schizophrenia which could then be targets for future clinical research.

1. EINLEITUNG

Schizophrenie kann durch positive und negative Symptome charakterisiert werden [1]. Zu den positiven Symptomen zählen insbesondere akustische Halluzinationen und das Wahnerleben. Bei den negativen Symptomen stehen der soziale Rückzug und die affektive Verflachung der Patienten im Vordergrund. Kognitive Defizite sind bei schizophrenen Patienten ein etablierter Befund, der in der Regel zunächst der Gruppe der negativen Symptome zugeordnet wurde. Klinische Studien konnten jedoch zeigen, dass die Prognose schizophrener Patienten maßgeblich von der Ausprägung kognitiver Defizite abhängt, jedoch nicht von den prominenten positiven Symptomen [2]. Daher werden kognitive Defizite heute als eine eigenständige, klinisch relevante Symptomgruppe betrachtet.

Sowohl die Aufrechterhaltung von Informationen aus der Umgebung als auch die Anpassung des Verhaltens an Veränderungen in der Umgebung sind wichtige kognitive Funktionen. Werden beide Prozesse innerhalb eines kurzen Zeitraumes experimentell beobachtet, spricht man bezüglich des ersten Prozesses vom Arbeitsgedächtnis und bei letzterem von flexibler Verhaltensanpassung. Eine verminderte Leistung im Bereich des Arbeitsgedächtnisses ist bei schizophrenen Patienten metaanalytisch gesichert [3]. Einer weiteren Metaanalyse zu Folge ist eine verschlechterte Arbeitsgedächtnisleistung schon vor Beginn der Erkrankung vorhanden als auch mit dem Übergang in die schizophrene Erkrankung assoziiert [4]. Eine verminderte Arbeitsgedächtnisleistung besteht auch bei Angehörigen ersten Grades [5]. Bezüglich der flexiblen Verhaltensanpassung zeigte sich, dass diese schon zu Beginn der Erkrankung reduziert ist [6]. Eine prospektive Studie konnte demonstrieren, dass diese Verschlechterung über den Verlauf der Erkrankung hinweg stabil bleibt und nicht durch verringerte allgemeine Intelligenz zu erklären war [7]. Daher kann postuliert werden, dass Störungen in beiden kognitiven Bereichen stabile Charakteristika der Erkrankung selbst und nicht nur Sekundäreffekte des klinischen Verlaufs oder von Medikationseffekten sind. Beide kognitiven Bereiche wurden von einem internationalen Forschungskonsortium als experimentelle Grundlage für die Erforschung von Biomarkern empfohlen [8, 9].

Beide kognitiven Funktionen sind mit einem teilweise überlappenden neuronalen Netzwerk assoziiert, welches präfrontale, parietale und auch subkortikale Hirnregionen umfasst. Bezüglich des Arbeitsgedächtnisses betonen Tierstudien die wichtige Bedeutung sowohl des dorso-lateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) [10] als auch das Zusammenspiel von dlPFC und parietalem Kortex für eine gute Arbeitsgedächtnisleistung [11]. Ein solches präfrontal-parietales Netzwerk konnte auch im Humanexperiment unter Verwendung von funktionellen

Bildgebungsmethoden bestätigt werden [12]. Basierend auf einer Metaanalyse wurde eine gestörte 'Kommunikation' innerhalb dieses Netzwerkes als Grundlage des defizitären Arbeitsgedächtnisses schizophrener Patienten postuliert [13]. Die Leistung im Arbeitsgedächtnis ist außerdem eng mit dem Neurotransmitter Dopamin verknüpft: die striatale Dopaminsynthesekapazität korrelierte positiv mit der Performanz der gesunden Studienteilnehmer [14].

Funktionelle Bildgebungsstudien belegen, dass während der Anpassung des Verhaltens an sich ändernde Belohnungsbedingungen ein fronto-striatales Netzwerk aktiv ist, welches den ventro-lateralen PFC (vlPFC), den dorso-medialen PFC (dmPFC) und das ventrale Striatum (VS) umfasst [15]. Während des Lernprozesses kodieren diese Regionen einen Vorhersagefehler, welcher mit Hilfe computationaler Modelle als die Differenz zwischen einer tatsächlich erhaltenen und einer erwarteten Belohnung berechnet werden kann [16, 17]. Dopaminerge Pharmaka beeinflussen die Fähigkeit zur Verhaltensanpassung [18] und die Kodierung des Vorhersagefehlers im Striatum [19].

Neurobiologische Theorien der Schizophrenie sind ebenfalls eng mit dem dopaminergen System verbunden ['Dopamin-Hypothese'; 20]. Eine erhöhte präsynaptische Dopaminsynthese konnte bei schizophrenen Patienten metaanalytisch gesichert werden [21]. Es wird postuliert, dass Dopamin eine wichtige Rolle bei der Attribution von Bedeutung auf Umgebungsreize spielt: relevante und unerwartete Reize werden durch ein dopaminerges Lernsignal, den Vorhersagefehler hervorgehoben [17]. Ist das dopaminerge System in einem überaktivierten Zustand, so könnte dies die Kodierung relevanter Reize stören [22, 23]. Außerdem gibt es indirekte Hinweise, dass Dopamin im PFC vermindert ausgeschüttet wird und dies mit der schlechteren Arbeitsgedächtnisleistung schizophrener Patienten assoziiert ist [24]. Dopamin wird funktionell auch als Neuromodulator beschrieben, der besondere Bedeutung für die Ausprägung synaptischer Plastizität hat und daher die Interaktion zwischen unterschiedlichen Hirnregionen beeinflusst [25]. Des Weiteren wird postuliert, dass kognitive Leistung am wahrscheinlichsten durch Interaktionen zwischen Hirnregionen entsteht [26]. Bei der Schizophrenie könnte eine Störung dieser neuronalen Interaktionen, der synaptischen Plastizität, vorliegen. Die 'Dyskonnektivität-Hypothese' geht davon aus, dass eine gestörte synaptische Plastizität den zentrale Pathomechanismus der klinisch heterogenen Erkrankung darstellt [27].

2. ZIELSTELLUNG

Die vorliegende Forschungsarbeit soll einen Beitrag zum besseren Verständnis der neuronalen Mechanismen von kognitiven Defiziten bei schizophrenen Patienten leisten. Als Messmethoden wurden die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) ausgewählt. Im Mittelpunkt der Arbeit steht die Identifizierung von neuronalen Merkmalen, die Patienten unabhängig von der Performanz oder angewendeten Bearbeitungsstrategie im durchgeführten Experiment von gesunden Kontrollprobanden unterscheiden. Hierfür wurden bei der Auswertung der erhobenen Daten computationale Modelle von Lernprozessen und neuronaler Konnektivität angewendet.

Folgende Fragen wurden untersucht:

- 1) Wie hängt die striatale Kodierung des Vorhersagefehlers während der flexiblen Verhaltensanpassung mit der Dopaminsynthesekapazität zusammen? (Studie 1)

- 2) Welche Unterschiede in der neuronalen Aktivierung während der flexiblen Verhaltensanpassung bleiben zwischen gesunden Probanden und schizophrenen Patienten nach Kontrolle für möglicherweise unterschiedliche Lernstrategien bestehen? (Studie 2)

- 3) Können schizophrene Patienten unabhängig von der Arbeitsgedächtnisleistung durch eine reduzierte Konnektivität im präfrontal-parietalen Netzwerk charakterisiert werden? (Studie 3)

3. METHODIK

3.1. Studiendesign

3.1.1 Studie 1

In die erste Studie wurden 28 männliche, gesunde Probanden eingeschlossen. Während der fMRT-Untersuchung bearbeiteten die Teilnehmer ein Lernexperiment, welches flexible Verhaltensanpassung untersucht und als ‘reversal learning‘ bezeichnet wird. Dieser Lernprozess wurde durch ein computationales Modell beschrieben. Eine Subgruppe von 17 Probanden nahm außerdem an einer PET-Untersuchung mit ¹⁸F-DOPA teil. Im Fokus der

Studie stand der Zusammenhang zwischen der Kodierung des Vorhersagefehlers im VS und der Dopaminsynthesekapazität.

3.1.2 Studie 2

An der zweiten Studie nahmen 24 schizophrene Patienten ohne antipsychotische Medikation sowie 24 gesunde Kontrollprobanden teil. Während der fMRT-Messung bearbeiteten Patienten und Kontrollprobanden das in Studie 1 verwendete Lernparadigma. Es wurden unterschiedliche computationale Modelle angewendet, um Lernstrategien detailliert zu beschreiben. Parameter aus diesen Lernmodellen wurden zur Auswertung der fMRT-Daten verwendet. So sollten neuronale Charakteristika der Patienten identifiziert werden, die nach Kontrolle für möglicherweise unterschiedliche Lernstrategien zwischen gesunden Probanden und Patienten gegebenenfalls bestehen bleiben.

3.1.3 Studie 3

Die Teilnehmer der dritten Studie waren 41 schizophrene Patienten mit antipsychotischer Medikation und 42 Kontrollprobanden. Beide Gruppen bearbeiteten während der fMRT-Messung eine Arbeitsgedächtnisaufgabe. Eine enge Kopplung von Hirnaktivierung und Arbeitsgedächtnisleistung ist aus früheren Studien bekannt. Daher wurden Patienten und gesunde Teilnehmer für die Auswertung der fMRT-Daten nach der Arbeitsgedächtnisleistung stratifiziert. In einem zweiten Schritt wurde mit Hilfe einer modellbasierten Konnektivitätsanalyse die effektive Konnektivität innerhalb des präfrontal-parietalen Arbeitsgedächtnisnetzwerkes berechnet. Dies hatte zum Ziel ein neuronales Merkmal aufzudecken, das schizophrene Patienten unabhängig von der Arbeitsgedächtnisleistung von der Kontrollgruppe unterscheidet.

3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie

3.2.1 Technischer Aufbau

Die fMRT-Daten der Studien 1 und 2 wurden mit einem 3 Tesla MRT (GE Signa, General Electric, Milwaukee, USA) mit einer 8-Kanal H1-Kopfspule mittels einer GE Produktsequenz (Echo-Planar-Imaging-Sequenz, Gradientenecho) erhoben. Die fMRT-Daten der Studie 3 wurden an einem 1,5 Tesla MRT (Magnetom VISION®, Siemens AG, Erlangen) gemessen, der mit einer Standard-Kopfspule ausgerüstet war. Hier erfolgte die Datenakquisition mit einer Siemens Produktsequenz (Echo-Planar-Imaging-Sequenz, Gradientenecho). Die visuelle Stimulation erfolgte in allen drei Studien auf einem Computer und wurde über ein optisches System auf einen Spiegel an der Kopfspule projiziert. So konnten die Studienteilnehmer die Präsentation während der Untersuchung betrachten und die jeweilige Aufgabe bearbeiten.

3.2.2 Lernexperiment ‘reversal learning‘

Mit Hilfe der hier verwendeten probabilistischen Lernaufgabe kann flexible Verhaltensanpassung an wechselnde Belohnungsbedingungen untersucht werden. Die Studienteilnehmer sollten in insgesamt 200 Versuchen zwischen zwei geometrischen Stimuli per Tastendruck wählen. Aufgabe der Teilnehmer war es, diejenige Präsentationsposition auszuwählen, welche häufiger zu Belohnung führt. Es wurde instruiert, die ‘bessere’ der beiden Seiten anhand des nach der Auswahl präsentierten Feedbacks (Belohnung oder Bestrafung) durch Versuch und Irrtum zu identifizieren. Belohnung und Bestrafung wurden durch ein grünes, lächelndes Gesicht (‘smiley’) oder durch ein rotes trauriges Gesicht (‘frowney’) vermittelt (Abb. 1A). Das Experiment beinhaltete drei unterschiedlich Belohnungsbedingungen mit unterschiedlichen Gewinnwahrscheinlichkeiten: 80/20, 50/50 und 20/80 für den Tastendruck rechts/links. Ein Wechsel der Belohnungswahrscheinlichkeiten erfolgte frühestens nach 10 Versuchen mit mindestens 70% korrekten Entscheidungen oder dann, wenn dieses Kriterium in einem der nachfolgenden Versuche erreicht wurde. Nach maximal 16 Versuchen wechselte die Bedingung automatisch. Vor Beginn der fMRT-Untersuchung absolvierten alle Teilnehmer einen Übungsdurchgang ohne Wechsel der Belohnungswahrscheinlichkeiten.

3.2.3 Arbeitsgedächtnisexperiment ‘n-back‘

Während des Arbeitsgedächtnisexperimentes ‘n-back‘ wurde in Blöcken eine Abfolge von 22 numerischen Stimuli (einstellige Zahlen von 0-9) präsentiert (Abb. 1B). In zwei Durchgängen wurden jeweils 6 Blöcke gezeigt, welche zwischen zwei unterschiedlichen Blocktypen wechselten. Während der Arbeitsgedächtnisaufgabe (‘2-back‘-Bedingung) waren die Teilnehmer instruiert, eine Taste zu drücken, wenn die aktuell präsentierte Zahl mit der zwei Versuche zuvor präsentierten Zahl übereinstimmte. Die numerischen Stimuli mussten also über zwei Versuche hinweg aufrechterhalten werden. Während des zweiten Blocktyps, der Kontrollbedingung (‘0-back’), war es Aufgabe der Teilnehmer durch einen Tastendruck anzugeben, wenn die Zahl ‘0’ im aktuellen Versuch präsentiert wurde. In dieser Kontrollbedingung wurde das Arbeitsgedächtnis der Probanden nicht beansprucht, aber Aufmerksamkeit gegenüber der sensorischen Stimulation gewährleistet.

3.3 Positronenemissionstomographie in Studie 1

3.3.1 Technischer Aufbau

Die Akquisition der PET-Daten erfolgte an einem Gerät für kombinierte PET und Computertomographie (PET/CT Biograph 16, Siemens AG, Erlangen). Vor Beginn der Untersuchung wurde dem Probanden durch einen Radiologen ein intravenöser Zugang und

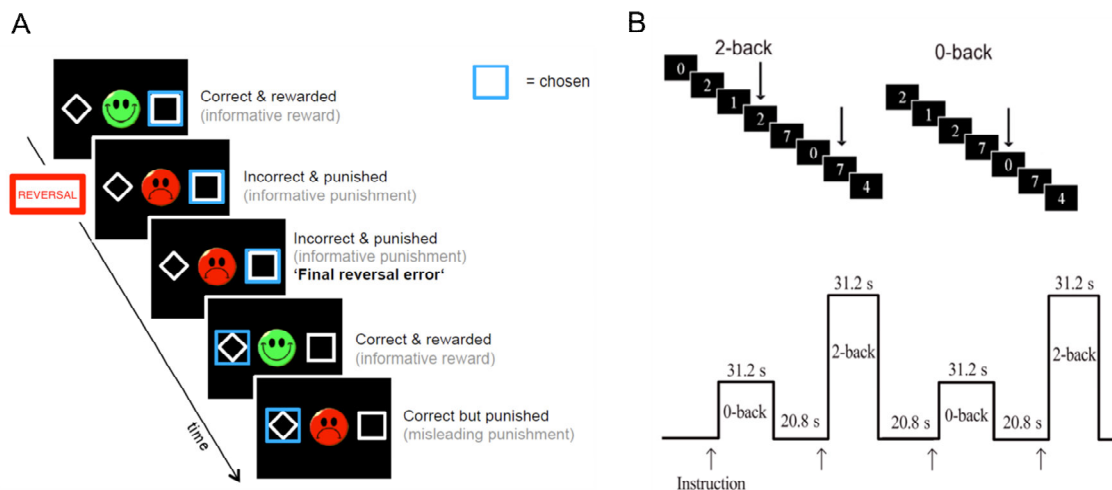


Abbildung 1. Schematische Darstellung des A) 'Reversal learning'-Experiment und B) Arbeitsgedächtnisexperiment

durch einen Anästhesisten ein arterieller Zugang gelegt. Der venöse Zugang diente der Bolus-Injektion des verwendeten Tracers. Der arterielle Zugang wurde zur Abnahme von Blutproben verwendet, um die Metabolisierung des Tracers während der Untersuchung zu erfassen.

3.3.2 Verwendeter Tracer ^{18}F -DOPA

Die Verwendung des Tracers ^{18}F -DOPA dient der Quantifizierung der Synthese des Botenstoffes Dopamin. Als Substrat für das Enzym DOPA-Decarboxylase schaltet sich ^{18}F -DOPA in den Syntheseweg von Dopamin und der anderen Catecholamine ein [28]. Im Mittelhirn und Striatum wird ^{18}F -DOPA ausschließlich zu Dopamin umgewandelt. Trotzdem tragen auch periphere Biotransformationen von ^{18}F -DOPA, welche die Bluthirnschranke überschreiten und nicht mehr zu Dopamin metabolisiert werden können, zu dem gemessenen Signal bei. Daher sind kinetische Modelle notwendig, um die Dopaminsynthesekapazität aus dem gemessenen Signal zu quantifizieren [28]. Um dieses Modell zu verbessern, wurden während der Messung in den entnommenen arterielle Blutproben die Fraktionen von ^{18}F -DOPA und dem Hauptmetabolit O-methyl-[^{18}F]-fluoro-L-DOPA bestimmt.

3.4 Statistische Analyse der Verhaltensdaten

Zur Auswertung der Verhaltensdaten des 'reversal learning'-Experiment wurde die Anzahl an erreichten 'reversals' berechnet und in Studie 2 mit einem T-Test für unabhängige Stichproben zwischen schizophrenen Patienten und der Kontrollgruppe verglichen. Zusätzlich wurde in Studie 2 der Prozentsatz an korrekten Antworten für die Versuche 1-10 über alle 80/20 und 20/80 Blöcke hinweg berechnet und in Form einer Lernkurve für beide Gruppen visualisiert. Diese Daten wurden mit einer Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Faktor 'trial'

(10 Stufen, Versuch 1-10) und dem Faktor ‘diagnosis‘ (2 Stufen, schizophrene Patienten vs. Kontrollgruppe) ausgewertet. In Studie 3 wurden die Verhaltensdaten der ‘2-back‘ und ‘0-back‘ Blöcke mit Hilfe des Maßes ‘d-prime‘ (d') ausgewertet, welches die Anzahl an richtig positiven Antworten (‘correct hits‘) mit falsch positiven Antworten (‘false alarms‘) kombiniert. Die daraus resultierenden Werte für beide Blocktypen wurden dann mit Hilfe einer 2x2 ANOVA mit dem Faktor ‘task‘ (2 Stufen, d' 2-back vs. d' 0-back) und dem Faktor ‘diagnosis‘ (2 Stufen, schizophrene Patienten vs. Kontrollgruppe) analysiert. Innerhalb beider Gruppen wurden diese an der 33. und 66. Perzentile von d' 2-back in jeweils drei Untergruppen (‘low‘, ‘middle‘ und ‘high‘) bezüglich der Arbeitsgedächtnisperformanz unterteilt.

3.4.1 Computationale Modellierung des Lernverhalten in Studie 1 und 2

Zusätzlich wurde das Verhalten der Teilnehmer auch mit Hilfe computationaler Modelle für Verstärkungslernen (‘reinforcement learning model‘) analysiert [29]. Initial wurde ein Rescorla-Wagner-Modell (stimulus-action = SA) angewendet. Anhand der Information, welchen der beiden Stimuli der Proband wählte und welches Feedback dieser erhielt (Belohnung oder Bestrafung), wird ein Erwartungswert für den ausgewählten Stimulus berechnet. Dieser Wert spiegelt wider, ob bei der Wahl des Stimulus eine Belohnung oder eine Bestrafung erwartet wird. Dieser Wert wird über die vollständige Sequenz der individuellen Verhaltensdaten hinweg iterativ berechnet. Zentral für die Veränderung des Erwartungswertes ist die Größe der Differenz zwischen tatsächlich erhaltener und erwarteter Belohnung. Dieser Vorhersagefehler d wird definiert als: $\delta_t = r_t - Q_{t-1}$. Hier repräsentiert r die erhaltene Belohnung und Q den erwarteten Wert eines mit Handlung a gewählten Stimulus und die Funktion verändert sich über die Zeit t (Versuche im Experiment). Der Erwartungswert wird für jeden Versuch mit Hilfe des Vorhersagefehlers d neu berechnet: $Q_{t,t+1} = Q_{t,t} + \epsilon \delta_t$. Die freien Parameter eines solchen Modells, z. Bsp. die ‘learning rate‘ (ϵ) können für jeden Probanden individuell geschätzt werden, so dass das beobachtete Verhalten der Probanden bestmöglich durch das Modell erklärt wird. Das angewendete Modell hatte drei freie Parameter: ϵ , $R_{Belohnung}$ und $R_{Bestrafung}$. R beschreibt wie sensibel ein Proband auf Belohnung oder Bestrafung reagiert und wird für jeden Versuch vor der Berechnung des Vorhersagefehlers mit r multipliziert. Die Lernrate gibt an, wie schnell sich der Erwartungswert in Abhängigkeit vom Vorhersagefehler d verändert. Die Beschreibung des Lernverhaltens mit einem SA-Modell wurde auch in Studie 2 angewendet. Zusätzlich wurde in Studie 2 die Auswertung durch weitere Modelle erweitert. Zunächst wurde das SA-Modell zu einem ‘double-update‘-Modell (DSA) erweitert. Im DSA-Modell werden die

Erwartungswerte beider Stimuli aktualisiert. Dies basiert auf der Annahme, dass in einem Lernumfeld mit zwei Optionen eine Verstärkung der einen Option auch den Anreizwert der anderen Option verändert. Steigt also der Wert des einen Stimulus, sinkt der Anreiz den anderen Stimulus zu wählen. Außerdem wurde in Studie 2 noch ein Modell verwendet bei dem nicht Erwartungswerte berechnet werden, sondern das die Repräsentation eines Subjektes bezüglich der zu lernenden Umgebung schätzt. Hierfür wurde in Studie 2 ein Hidden-Markov-Modell (HMM) verwendet. Dieses berechnet für jeden Versuch eine Wahrscheinlichkeit, in welcher Belohnungsbedingung der Proband annimmt sich gerade zu befinden. Es wird also ein Zustand modelliert, welcher auf der individuellen Repräsentation der Aufgabenstruktur beruht. Abschließend wurden die angewendeten Modelle verglichen, indem die Aufklärung des Verhaltens gegen die Komplexität der Modelle gewichtet wurde [30]. Um für die verwendete Lernstrategie einzelner Probanden zu kontrollieren wurde bestimmt, ob die Teilnehmer durch das zuvor ermittelte beste Modell über Chance-Level erklärt werden.

3.5 Analyse der funktionellen Bildgebungsdaten (fMRT und PET)

Alle funktionellen Bildgebungsdaten wurden mit Hilfe des Softwarepakets SPM8 ausgewertet. Die Vorverarbeitung der fMRT-Daten beinhaltete eine Korrektur für die Akquisitionszeit (nur in Studie 1 und 2) und für die aufgetretenen Kopfbewegungen der Probanden. Es erfolgte eine räumliche Normalisierung in einen stereotaktischen Standardraum und anschließend eine räumliche Glättung. Die PET-Daten wurden ebenfalls in SPM8 für die Bewegung der Probanden korrigiert und stereotaktisch normalisiert. Statistisch wurden alle fMRT-Daten im Rahmen des ‘Allgemeinen Linearen Modell’ voxelweise analysiert. Diese Analyse wurde in zwei Schritten vollzogen: zunächst die Analyse eines jeden Einzelprobanden (‘first level’), um Änderungen des gemessenen Signals zu berechnen: hierzu wurden für jeden Probanden differentielle Kontraste, um zwei experimentelle Bedingungen direkt miteinander zu vergleichen, als auch ‘Baseline-Kontraste’ berechnet, die den Effekt einer einzelnen experimentelle Bedingung testen (vergl. die detaillierten Beschreibungen von Studien 1-3). Die entsprechenden Kontraste wurden dann in einem zweiten Schritt einer Gruppenanalyse (‘second level’) unterzogen. In allen Gruppenanalysen wurde als Korrektur für multiples Testen die in SPM8 implementierte ‘Family-Wise-Error’-Korrektur (FWE) verwendet.

3.5.1.1 fMRT-Statistik in Studie 1

Im Einzelmodell von Studie 1 wurden Versuche mit Belohnung oder Bestrafung als getrennte Regressoren definiert und diese dann mit Hilfe des vom Lernmodell generierten Vorhersagefehlers parametrisch moduliert. Um für Hirnregionen zu testen, deren Aktivierung

mit dem Vorhersagefehler kovariert, wurde mit den individuellen Kontrastbildern für die parametrische Modulation von Belohnung und Bestrafung als Gruppenanalyse ein T-Test für eine Gruppe berechnet. Als Korrektur für multiples Testen wurde eine ‘small volume correction’ für eine a-priori definierte Hirnregion, das VS, durchgeführt.

3.5.1.2 PET-Daten in Studie 1

Die Dopaminsynthesekapazität (K_{in}^{app}) wurde voxelweise mit Hilfe der ‘Linear Graphic Analysis’ (‘Gjedde-Patlak-Plot’) berechnet [31]. Dies wurde nach Subtraktion der Aktivität in einer Referenzregion, des Cerebellums, für die ‘frames’ der ersten 60 Minuten durchgeführt. Anschließend wurden die K_{in}^{app} -Karten räumlich geglättet.

3.5.1.3 Kombination von fMRT- und PET-Daten in Studie 1

Im Zentrum von Studie 1 stand der lokale Zusammenhang zwischen dem Vorhersagefehlersignal und der Dopaminsynthesekapazität im VS. Biological Parametric Mapping (BPM), eine Toolbox für SPM, wurde verwendet um diesen Zusammenhang zu testen. Die BPM-Toolbox ermöglicht die Verwendung anderer Bildgebungsmodalitäten als voxelweise Kovariaten, ein Ansatz, der in einer klassischen SPM Gruppenstatistik nicht möglich ist.

3.5.2.1 fMRT-Statistik in Studie 2

Hier wurden zwei unterschiedliche Einzelstatistiken berechnet: (1) Zunächst erfolgte die identische Analyse wie in Studie 1; auf dem ‘second level’ wurden dann die Gruppen mit einem T-Test für unabhängige Stichproben verglichen; (2) basierend auf dem HMM wurden die Versuche des Experimentes in informativ oder uninformativ über die aktuellen Belohnungsbedingungen des Experimentes eingeteilt und zusätzlich noch nach erhaltener Belohnung oder Bestrafung unterschieden. Dies führte zu vier Regressoren: ‘informative reward’ und ‘informative punishment’ sowie ‘uninformative reward’ und ‘uninformative punishment’. Auf dem ‘second level’ wurde der Kontrast ‘informative punishment minus informative reward’ zwischen den Gruppen verglichen. Die Korrektur für multiples Testen wurde im Sinne einer ‘small volume correction’ für eine a-priori definierte Hirnregion, das VS, durchgeführt. Für andere Hirnregionen wurde die FWE-Korrektur auf ‘whole brain’-Niveau angewendet. Für Gruppenunterschiede außerhalb des VS wurde die Korrektur auf alle Voxel beschränkt, die im Kontrast ‘informative punishment minus informative reward’ für Probanden und Patienten das Signifikanzniveau erreichten.

3.5.3.1 fMRT-Statistik in Studie 3

Hier sollte auf dem ‘second level’ die Aktivierung während der Arbeitsgedächtnisaufgabe ‘2-back’ im Gegensatz zur Aktivierung während der Kontrollaufgabe ‘0-back’ zwischen den

beiden Gruppen und in Interaktion mit den Subgruppen der Arbeitsgedächtnisperformanz (siehe Abschnitt 3.4) verglichen werden. Dafür wurden ‘Baseline-Kontraste‘ der ‘2-back‘- und ‘0-back‘-Bedingung mit Hilfe einer ANOVA mit den Faktoren ‘task‘ (2 Stufen, 2-back vs. 0-back), ‘diagnosis‘ (2 Stufen, schizophrene Patienten vs. Kontrollgruppe) und ‘performance‘ (3 Stufen, ‘low’, ‘middle’, ‘high’) analysiert. Für den Haupteffekt ‘task‘ wurde die FWE-Korrektur auf ‘whole-brain‘-Niveau durchgeführt. Für die kritische Dreifach-Interaktion ‘task x diagnosis x performance‘ wurde die FWE-Korrektur auf alle Voxel beschränkt, die im experimentellen Haupteffekt (Kontrollgruppe und Patienten) das Signifikanzniveau erreichten.

3.5.3.2 Modellierung der Konnektivität in Studie 3

Um zu testen, ob schizophrene Patienten sich unabhängig von leistungsabhängiger Aktivierung im dlPFC durch eine verminderte Konnektivität im präfrontal-parietalen Netzwerk charakterisieren lassen, wurde eine Modellierung der Konnektivität mit Hilfe von ‘dynamic causal modelling‘ (DCM) angewendet [32]. Hierbei handelt es sich um effektive Konnektivität, da die Veränderung gerichteter Verbindungen zwischen Hirnregionen durch experimentelle Bedingungen im Vordergrund steht. DCM setzt sich von anderen Methoden der effektiven Konnektivität ab, da neuronale Interaktionen gemessener Hirnfunktionsdaten (hier fMRT) durch ein Modell beschrieben werden. Es können folgende Einflussgrößen bestimmt werden: (A) kontext-unabhängige Konnektivität, (B) kontext-abhängige Konnektivitätsveränderungen (z. B. arbeitsgedächtnisabhängig) und (C) der Einfluss einer Bedingung auf eine einzelne Regionen. Diese Effekte werden mit Hilfe einer bilinearen Gleichung sowie derer Ableitungen der ersten und zweiten Ordnung beschrieben [32]. Die modellierte neuronale Dynamik muss dann in das gemessene Signal transformiert werden [32, 33]. Dieses hämodynamische Signal kann dann mit dem tatsächlich gemessenen Signal verglichen werden. So können unterschiedliche Varianten eines Netzwerkes - die Netzwerkstruktur - mit Hilfe eines Modellvergleichs analysiert werden [30]. Basierend auf tierexperimentellen Studien und humanen Bildgebungsstudien [10-13] wurde ein präfrontal-parietales Netzwerk untersucht: eingeschlossen wurden der dlPFC, der parietale Kortex und der visuelle Kortex, da die Stimulation visuell erfolgte. Im Mittelpunkt stand der Einfluss der Arbeitsgedächtnisbedingung auf die präfrontal-parietalen Verbindungen. Um Gemeinsamkeiten in der Struktur einzelner Modellen systematisch zu untersuchen, wurden drei Modellfamilien verglichen: Einfluss des Arbeitsgedächtnisses auf beide Verbindungen zwischen dlPFC und parietalem Kortex, Einfluss nur auf die Verbindung von parietalem Kortex zum dlPFC oder nur auf die Verbindung von dlPFC zum parietalen Kortex.

4. ERGEBNISSE

4.1 Studie 1

4.1.1 fMRT

Die Aktivierung im rechten und linken VS korrelierte signifikant mit dem Vorhersagefehler.

4.1.2 fMRT und PET

Die Dopaminsynthesekapazität im rechten VS korrelierte negativ mit dem Vorhersagefehlersignal im rechten VS.

4.2 Studie 2

4.2.1 Verhaltensdaten

Schizophrene Patienten zeigten eine schlechtere flexible Verhaltensanpassung. Die Patienten erreichten signifikant weniger ‘reversals‘ als die Kontrollprobanden. In der ANOVA für korrekte Antworten nach einer Veränderung der Belohnungsbedingungen zeigte sich die Verschlechterung der Patienten im Sinne eines signifikanten Haupteffektes ‘diagnosis‘ und einer signifikanten Interaktion der Faktoren ‘diagnosis‘ und ‘trial‘.

4.2.2 Vorhersagefehler im ventralen Striatum

Gesunde Studienteilnehmer zeigten ein signifikantes Vorhersagefehlersignal im bilateralen VS. Bei den Patienten war das Vorhersagefehlersignal im VS bilateral signifikant reduziert.

4.2.3 Computationale Modellierung von Lernstrategien

Ein Modellvergleich zeigte, dass das HMM die Daten aller Probanden am besten erklärte (Abbildung 2A). Trotzdem wurden nur 13 Patienten von diesem Modell über Chance-Level erklärt (Abbildung 2B). Daher wurde die ANOVA mit den Faktoren ‘trial‘ und ‘diagnosis‘ nun mit einem dreigestuften Zwischensubjektfaktor ‘diagnosis‘ (Kontrollgruppe, ‘good fit‘-Patienten, ‘bad fit‘-Patienten) wiederholt. Dies ergab erneut einen signifikanten Haupteffekt ‘diagnosis‘ und eine signifikante Interaktion der Faktoren ‘diagnosis‘ und ‘trial‘. Post-hoc T-Tests zeigten, dass vom Modell gut erklärte Patienten in der Lage waren ihr Verhalten anzupassen. Vom Modell schlecht erklärte Patienten, denen folglich die Aufgabenstruktur nicht zugänglich war, zeigten diese Verhaltensanpassung nicht (Abbildung 2C). Bei der Anzahl an erreichten ‘reversals‘ unterschieden sich die gut erklärten Patienten nicht von der Kontrollgruppe. Die schlecht erklärten Patienten unterschieden sich hier signifikant von der Kontrollgruppe und den gut erklärten Patienten. Darüber hinaus wurden die schlecht erklärten Patienten (n=11) wurden von dem einfachsten Modell relativ besser erklärt (Abbildung 2D). Dies unterstreicht, dass dieser Patientensubgruppe die reziproke Struktur der Aufgabe nicht zugänglich war. Diese Unterschiede in der Modellerklärung zeigten einen Zusammenhang mit

der positiven Symptomatik der Patienten (stärker bei schlecht erklärten Patienten) nicht jedoch mit den negativen Symptomen, der generellen Psychopathologie oder der prämorbidem Intelligenz. Ein Vergleich der drei freien Parameter des HMM (‘reward sensitivity’, ‘punishment sensitivity’ und ‘stay probability’) zeigte bei allen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant erniedrigte ‘reward sensitivity’ und eine verminderte ‘stay probability’. Wenn gut und schlecht erklärte Patienten getrennt berücksichtigt wurden, war die ‘reward sensitivity’ nur bei den schlecht erklärten Patienten signifikant reduziert. Bei beiden Patientensubgruppen hingegen blieb die signifikant verminderte ‘stay probability’ bestehen. Auch das reduzierte Vorhersagefehlersignal im VS blieb trendweise bestehen, wenn nur die vom Modell gut erklärten Patienten berücksichtigt verglichen wurden (vergleiche 4.2.2).

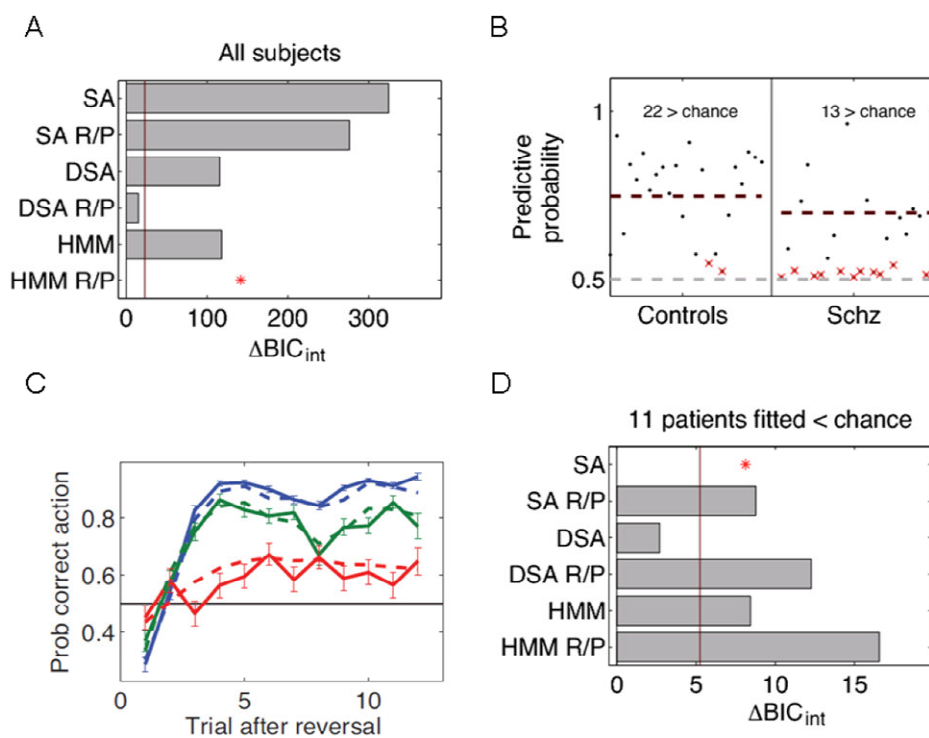


Abbildung 2.

A) Modellvergleich über alle Probanden (* = bestes Modell), SA = Rescorla-Wagner Modell, DSA = Rescorla-Wagner Modell mit double update, R/P = reinforcement sensitivity getrennt für Belohnung und Bestrafung; B) Individuelle Modellerklärung durch das beste Modell HMM R/P (x = individuelle Modellerklärung nicht über Zufall); C) Anzahl korrekte Antworten nach einem ‘reversal’ für Kontrollen (blau), gut erklärte Patienten (grün) und schlecht erklärte Patienten; D) Modellvergleich innerhalb der schlecht erklärten Patienten (* = bestes Modell)

4.2.4 Neuronale Aktivierung zum Zeitpunkt des Umlernens

Der Kontrast ‘informative punishment – informative reward’ zeigte bei der Kontrollgruppe eine signifikante Aktivierung im VS, im dmPFC und im vIPFC (jeweils bilateral). Ein Vergleich zwischen Kontrollprobanden und Patienten zeigte eine signifikant verminderte Aktivierung im bilateralen VS, im dmPFC und im rechten vIPFC. Bei erneuter Berücksichtigung der beiden Patientensubgruppen blieb die signifikant reduzierte Aktivierung

im VS als Merkmal beider Subgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe bestehen. Eine signifikant verminderte Aktivierung im rechten vIPFC war hingegen nur bei den vom Modell schlecht erklärten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe vorhanden. Im rechten vIPFC zeigten die gut erklärten Patienten eine trendweise höhere Aktivierung als die schlecht erklärten Patienten. Die gut erklärten Patienten unterschieden sich hier nicht von den Kontrollprobanden.

4.3 Studie 3

4.3.1 Verhaltensdaten

Die Leistung schizophrener Patienten war in der Arbeitsgedächtnisbedingung ‘2-back‘ und der Kontrollbedingung ‘0-back‘ signifikant verschlechtert (Haupteffekt ‘diagnosis‘).

4.3.2 fMRT und Arbeitsgedächtnisleistung

Während der Durchführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigte sich zwischen Patienten und der Kontrollgruppe im dlPFC oder im parietalen Kortex kein Gruppenunterschied. Nach Stratifizierung in Performanzsubgruppen (33. und 66. Percentile in beiden Gruppen) zeigte sich eine signifikante Interaktion der Faktoren ‘diagnosis‘ x ‘task‘ x ‘performance‘ im rechten dlPFC (Abbildung 3). Dieser Effekt spiegelt eine inverse U-Kurve wider.

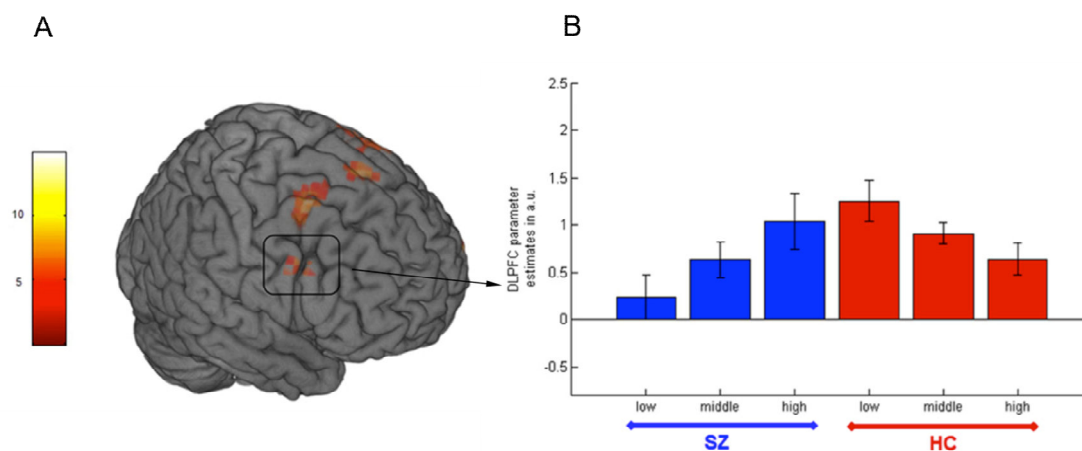


Abbildung 3.

A) Signifikante ‘task x group x performance‘ Interaktion im dlPFC; B) Balkendiagramm der Effektstärken im dlPFC für Patienten (blau) und Kontrollen (rot) und für niedrige, mittlere und hohe Arbeitsgedächtnisleistung

4.3.3 Effektive Konnektivität: fMRT und DCM

Ein Vergleich der Modellfamilien zeigte, dass die Modellfamilie mit einer arbeitsgedächtnisabhängigen Modulation der Konnektivität vom dlPFC zum parietalen Kortex die Daten beider Gruppen in beiden Hemisphären am besten erklärt. Ein Vergleich der dieser Modellfamilie unterliegenden Konnektivitätsparameter zeigte in der rechten Hemisphäre der Patienten eine signifikante Reduktion der arbeitsgedächtnisabhängigen Modulation der Verbindung vom dlPFC zum parietalen Kortex (nach Bonferoni-Korrektur für die Anzahl an

Parametern, Tabelle 1 und Abbildung 4). Im Kontrast zu den Ergebnissen der regionalen dlPFC-Aktivierung (Abschnitt 4.3.2) war dieser Befund unabhängig von der Arbeitsgedächtnisperformanz.

Tabelle 1. Konnektivitätsparameter: Mittelwerte und Standardabweichung in Klammern; **=signifikant nach Bonferoni-Korrektur, *=unkorrigiert signifikant

	HC	SZ	Two-sample t test for group comparison	
			T value	p value
Modulatory effects				
2b on VC → PC	0.52 (0.77)**	0.08 (0.38)	3.28	<0.0045**
2b on VC → dlPFC	0.25 (0.49)**	0.02 (0.18)	2.85	0.0062*
2b on PC → VC	-0.01 (0.03)	0.01 (0.20)	-0.56	0.5670
2b on dlPFC → VC	0.01 (0.05)	0.01 (0.06)	0.17	0.8625
2b on dlPFC → PC	0.46 (0.55)**	-0.02 (0.13)	5.46	<0.0045**
Intrinsic connectivity				
VC → PC	0.13 (0.18)**	0.07 (0.16)*	1.70	0.0946
VC → dlPFC	0.20 (0.28)**	0.05 (0.13)*	3.00	<0.0045**
PC → VC	-0.01 (0.10)	0.03 (0.07)*	-1.79	0.0763
PC → dlPFC	0.19 (0.21)**	0.04 (0.08)*	4.30	<0.0045**
dlPFC → VC	-0.01 (0.12)	0.03 (0.05)*	-1.92	0.0592
dlPFC → PC	0.13 (0.17)**	0.05 (0.11)*	2.68	0.0091*

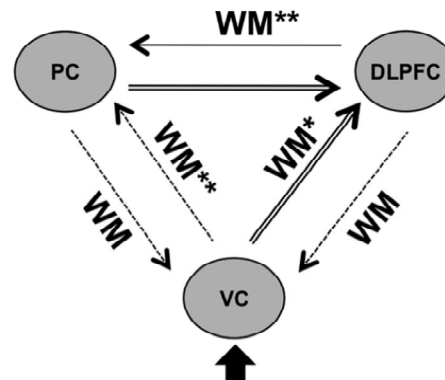


Abbildung 4. Visualisierung des präfrontal-parietalen Netzwerkes und der bei schizophrenen Patienten verminderten Konnektivitätsparameter; **=signifikant nach Bonferoni-Korrektur, *=unkorrigiert signifikant

5. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zu einem besseren neurobiologischen Verständnis kognitiver Defizite bei schizophrenen Patienten. Hierfür wurden zwei wichtige kognitive Domänen untersucht: das Arbeitsgedächtnis und die flexible Verhaltensanpassung. Aus beiden Experimenten lassen sich drei Hauptbefunde zusammenfassen:

- 1) Obwohl schizophrene Patienten als gesamte Gruppe in beiden Experimenten schlechtere Leistungen zeigen, gibt es Patientensubgruppen mit einer guten Arbeitsgedächtnisleistung (Studie 3); auch die reziproke Struktur des ‘reversal learning‘-Experimentes war knapp über der Hälfte der in Studie 2 untersuchten Patienten zugänglich.
- 2) In beiden Experimenten zeigten die Patientensubgruppen mit guter Leistung stärkere präfrontale Aktivierungen als Patienten mit geringerer Leistung.
- 3) In beiden Experimenten war es möglich, neuronale Befunde aufzudecken, welche unabhängig von der im Experiment gezeigten Leistung bestehen blieben: die reduzierte Aktivierung des VS während der flexiblen Verhaltensanpassung und die verminderte arbeitsgedächtnisabhängige, präfrontal-parietale Konnektivität.

Tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass dopaminerge Neurone im Mittelhirn einen Vorhersagefehler kodieren [17]. Ähnliche Befunde wurden mehrfach in humanen Bildgebungsstudien im Mittelhirn und im Striatum berichtet [vergl. 16 u. a.] und in der Regel als Folge dopaminerger Aktivität interpretiert. Da die fMRT-Aktivierung aber kein Maß für

Dopamin darstellt, sind hier Studien mit pharmakologischen Interventionen oder neurochemischen Messungen der dopaminergen Neurotransmission nötig. So konnten vorangehende Arbeiten zeigen, dass die Kodierung des Vorhersagefehler im Striatum von dopaminerg wirksamen Pharmaka moduliert wird [19] und dass Probanden mit einer niedrigen Dopaminsynthesekapazität nach Gabe eines Dopaminagonisten eine verbesserte flexible Verhaltensanpassung aufweisen [18]. In engem Zusammenhang mit diesen Befunden stehen die Resultate aus Studie 1. Hier korrelierte die Dopaminsynthesekapazität im VS negativ mit dem Vorhersagefehler im VS. Wichtig für die Interpretation dieses Ergebnisses ist die Bedeutung der Dopaminsynthesekapazität, die einen zeitlich stabilen Marker des dopaminergen Systems darstellt [34]. Es wird vermutet, dass dieses neurochemische Maß mit tonischen Dopaminkonzentrationen zusammenhängt, während die Kodierung des Vorhersagefehlers in der Aktivierung eventuell phasische, reizinduzierte Dopaminausschüttungen widerspiegelt. Tierexperimentelle Arbeiten legen einen negativen Zusammenhang von tonischer und phasischer Dopaminausschüttung nahe, der vor allem homöostatische Prozesse des dopaminergen Systems reflektieren könnte [35]. Eine zentrale Rolle könnte hier die Regulation der Dopaminsynthese durch präsynaptische Autorezeptoren spielen, die durch phasische Dopaminausschüttungen aktiviert werden und eine Hemmung präsynaptischer Prozesse vermitteln. Diese Annahme wird auch durch weitere humane PET-Studien des dopaminergen Systems unterstützt [36, 37].

Bei schizophrenen Patienten ist die Erhöhung der präsynaptischen Dopaminsynthesekapazität ein metaanalytisch nachgewiesener Befund [21]. In Studie 2 konnte gezeigt werden, dass schizophrene Patienten den Vorhersagefehler im VS vermindert kodieren und dass für die Verhaltensanpassung wichtige Antwortversuche das VS reduziert aktivieren. Verknüpft man hier die negative Korrelation aus Studie 1 mit dem vermutlich erhöhten präsynaptischen Dopaminumsatz der untersuchten unmedizierten Patienten, so könnte dies die Minderaktivierung der Patienten im VS erklären. Diese verminderte Aktivierung war sowohl bei Patienten vorhanden, denen die Aufgabenstruktur nicht zugänglich war, als auch bei Patienten, welche die Aufgabe angemessen bearbeiten konnten. Phasische Signale wie der Vorhersagefehler sind von großer Bedeutung für das Lernen neuer Reiz-Antwort-Muster. Bei erhöhter Aktivität im dopaminergen System ist es möglich, dass solche phasischen Lernsignale durch eine dopaminerge Hyperaktivität überlagert werden und so die Bedeutungsattribution misslingt [22, 23]. In Studie 2 ist diese Interpretation nicht durch medikamentöse Behandlungseffekte verzerrt, da alle Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung ohne antipsychotische Medikation waren.

Im Vergleich zur Patientensubgruppe, der die Aufgabenstruktur nicht zugänglich war, zeigten Patienten mit adäquater Verhaltensanpassung stärkere präfrontale Aktivierungen. Auch andere Studien konnten zeigen, dass Patienten, die ein kognitives Experiment gut bearbeiten, den PFC stärker aktivieren als Patienten mit einer schlechteren Leistung [z. B. 38]. In letzterer Studie wurde gezeigt, dass Patienten, mit dem gleichen Leistungsniveau wie Kontrollprobanden, den PFC stärker als diese aktivieren. Dies wurde als präfrontale Ineffizienz der Patienten interpretiert. Patienten müssen wahrscheinlich den PFC kompensatorisch stärker aktivieren, um das gleiche Leistungsniveau zu erreichen. Diese Ergebnisse ergänzen sich sehr gut mit dem ersten Teil der Befunde aus Studie 3. Hier konnte demonstriert werden, dass die Aktivierung des dlPFC während der Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe eng mit der gezeigten Leistung verknüpft ist. Allerdings unterschieden sich Kontrollprobanden und Patienten in der Richtung dieses Zusammenhanges: je besser die Leistung der Patienten, umso stärker die dlPFC-Aktivierung und vice versa bei der Kontrollgruppe. Kontrollprobanden mit der besten Leistung benötigten zum Erreichen derselben nur geringe dlPFC-Aktivierungen im Vergleich zu Patienten mit einer guten Arbeitsgedächtnisleistung. Die Ergebnisse aus Studie 3 legen nahe, dass die dlPFC-Aktivierung in erster Linie kognitive Leistungsfähigkeit widerspiegelt und daher kein neurobiologisches Alleinstellungsmerkmal schizophrener Patienten darstellt.

In Studie 3 gelang es mit Hilfe einer modellbasierten, effektiven Konnektivitätsanalyse einen schizophreniespezifischen Befund zu erarbeiten. Dieser zeigte sich in einer reduzierten arbeitsgedächtnisabhängigen, präfrontal-parietalen Konnektivität, die unabhängig von der Arbeitsgedächtnisleistung bestehen blieb. Zuvor hatte ein Vergleich der unterschiedlichen Konnektivitätsmodelle ergeben, dass ein Netzwerk mit arbeitsgedächtnisabhängiger Modulation der Konnektivität vom dlPFC zum parietalen Kortex die Daten aller Probanden am besten erklärt. Dieses Ergebnis unterstreicht die zentrale Rolle des dlPFC für das Arbeitsgedächtnis: während Stimuli im Arbeitsgedächtnis gehalten werden, kontrolliert der dlPFC die Aktivität im parietalen Kortex. Die Störung dieses Mechanismus könnte die beobachteten Arbeitsgedächtnisdefizite schizophrener Patienten erklären. Dieser Befund passt gut zur Dyskonnektivität-Hypothese der Schizophrenie, die davon ausgeht, dass eine gestörte neuronale Interaktion den zentralen biologischen Pathomechanismus darstellt [27]. So könnte sich mit Bildgebungsmethoden ein intermediärer Phänotyp schizophrener Patienten ermitteln lassen, der auch für die Identifizierung von biologischen Risikoprofilen klinisch bedeutsam werden könnte. Ein vielversprechender Ansatz ist die Kombination von modellbasierten Konnektivitätsanalysen mit Klassifikationsalgorithmen zur Identifikation von biologisch

definierten Patientensubgruppen: eine Reanalyse der Daten aus Studie 3 zeigte, dass ein solcher Klassifikationsalgorithmus innerhalb der Patienten drei Subgruppen basierend auf ihren Konnektivitätsprofilen identifizieren konnte. Die drei Subgruppen wiederum unterschieden sich im Schweregrad der negativen Symptome [39]. Diese biologisch definierten Subgruppen unterstreichen die Bedeutung der Ergebnisse aus Studie 3 und sollten in zukünftigen klinischen Studien näher untersucht werden.

Unklar bleiben die neurochemischen Prozesse, die diesem gestörten Konnektivitätsmuster zugrunde liegen. Es ist möglich, dass sich Patienten in ihren neurochemischen Profilen - in Dysbalancen von Neurotransmittern - unterscheiden und dass dies sowohl zur Heterogenität der klinischen Erscheinungsbilder als auch zur hohen Variabilität der pharmakologischen Therapieeffekte beiträgt. Beispielsweise weisen Patienten, die auf eine antipsychotische Medikation positiv reagieren, eine erhöhte Dopaminsynthesekapazität auf, während bei der therapierefraktären Gruppe diese Erhöhung nicht festzustellen war [40].

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich durch Überlegungen auf der Ebene von Neutransmittersystemen integrieren [vergl. 41]. So erscheint es plausibel, dass gestörte dopaminerge Lernsignale, die normalerweise verhaltensrelevante Reize in der Umgebung kodieren, dazu beitragen, dass Informationen nicht im Arbeitsgedächtnis gehalten werden können. Es ist neurobiologisch plausibel, dass dopaminerge Fehlersignale, die kortikalen Repräsentationen von verhaltensrelevanten Umgebungsreizen beeinflussen. Sind diese Lernsignale 'verrauscht', so misslingt die kortikale Weiterverarbeitung der Informationen: dieser Einfluss dopaminerger Signale auf wahrscheinlich glutamaterg vermittelte kortiko-kortikale Interaktionen sollte einen Forschungsgegenstand in zukünftigen Studien darstellen. Diese könnten von der Kombination unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten und der methodischen Integration von Lern- und Konnektivitätsmodellen profitieren.

Zusammenfassend hat die vorliegende Arbeit durch die Verwendung computationaler Modelle von Lernen und Konnektivität zwei Merkmale schizophrener Patienten identifiziert, die unabhängig von der verwendeten Lernstrategie und der Arbeitsgedächtnisperformanz bestehen blieben: verminderte ventral-striatale Aktivierung während der flexiblen Verhaltensanpassung und reduzierte arbeitsgedächtnisabhängige, präfrontal-parietale Konnektivität. Die besondere Bedeutung des letzteren Befundes kommt auch dadurch zum Ausdruck, dass dieser bereits in einer nachfolgenden, unabhängigen Studie mit Patienten zu Erkrankungsbeginn und Personen im Prodromalstadium repliziert wurde [42]. Dies stärkt die Interpretation, dass hier ein intermediärer Phänotyp der Erkrankung vorliegt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Andreasen, N.C., The diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1987. 13(1): p. 9-22.
2. Green, M.F., What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 1996. 153(3): p. 321-30.
3. Lee, J. and S. Park, Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*, 2005. 114(4): p. 599-611.
4. Fusar-Poli, P., G. Deste, R. Smieskova, S. Barlati, A.R. Yung, O. Howes, R.D. Stieglitz, A. Vita, P. McGuire, and S. Borgwardt, Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 2012. 69(6): p. 562-71.
5. Snitz, B.E., A.W. Macdonald, 3rd, and C.S. Carter, Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*, 2006. 32(1): p. 179-94.
6. Waltz, J.A. and J.M. Gold, Probabilistic reversal learning impairments in schizophrenia: further evidence of orbitofrontal dysfunction. *Schizophr Res*, 2007. 93(1-3): p. 296-303.
7. Leeson, V.C., T.W. Robbins, E. Matheson, S.B. Hutton, M.A. Ron, T.R. Barnes, and E.M. Joyce, Discrimination learning, reversal, and set-shifting in first-episode schizophrenia: stability over six years and specific associations with medication type and disorganization syndrome. *Biol Psychiatry*, 2009. 66(6): p. 586-93.
8. Barch, D.M., H. Moore, D.E. Nee, D.S. Manoach, and S.J. Luck, CNTRICS imaging biomarkers selection: Working memory. *Schizophr Bull*, 2012. 38(1): p. 43-52.
9. Ragland, J.D., N.J. Cohen, R. Cools, M.J. Frank, D.E. Hannula, and C. Ranganath, CNTRICS imaging biomarkers final task selection: Long-term memory and reinforcement learning. *Schizophr Bull*, 2012. 38(1): p. 62-72.
10. Williams, G.V. and P.S. Goldman-Rakic, Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*, 1995. 376(6541): p. 572-5.
11. Chafee, M.V. and P.S. Goldman-Rakic, Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. *J Neurophysiol*, 2000. 83(3): p. 1550-66.
12. Owen, A.M., K.M. McMillan, A.R. Laird, and E. Bullmore, N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 2005. 25(1): p. 46-59.
13. Glahn, D.C., J.D. Ragland, A. Abramoff, J. Barrett, A.R. Laird, C.E. Bearden, and D.I. Velligan, Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 2005. 25(1): p. 60-9.
14. Cools, R., S.E. Gibbs, A. Miyakawa, W. Jagust, and M. D'Esposito, Working memory capacity predicts dopamine synthesis capacity in the human striatum. *J Neurosci*, 2008. 28(5): p. 1208-12.
15. Cools, R., L. Clark, A.M. Owen, and T.W. Robbins, Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 2002. 22(11): p. 4563-7.
16. O'Doherty, J., P. Dayan, J. Schultz, R. Deichmann, K. Friston, and R.J. Dolan, Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science*, 2004. 304(5669): p. 452-4.
17. Schultz, W., P. Dayan, and P.R. Montague, A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 1997. 275(5306): p. 1593-9.
18. Cools, R., M.J. Frank, S.E. Gibbs, A. Miyakawa, W. Jagust, and M. D'Esposito, Striatal dopamine predicts outcome-specific reversal learning and its sensitivity to dopaminergic drug administration. *J Neurosci*, 2009. 29(5): p. 1538-43.

19. Pessiglione, M., B. Seymour, G. Flandin, R.J. Dolan, and C.D. Frith, Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 2006. 442(7106): p. 1042-5.
20. Carlsson, A., Does dopamine have a role in schizophrenia? *Biol Psychiatry*, 1978. 13(1): p. 3-21.
21. Howes, O.D., J. Kambeitz, E. Kim, D. Stahl, M. Slifstein, A. Abi-Dargham, and S. Kapur, The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 2012. 69(8): p. 776-86.
22. Heinz, A., Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia--psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry*, 2002. 17(1): p. 9-16.
23. Kapur, S., Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2003. 160(1): p. 13-23.
24. Abi-Dargham, A., O. Mawlawi, I. Lombardo, R. Gil, D. Martinez, Y. Huang, D.R. Hwang, J. Keilp, L. Kochan, R. Van Heertum, J.M. Gorman, and M. Laruelle, Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci*, 2002. 22(9): p. 3708-19.
25. Calabresi, P., B. Picconi, A. Tozzi, and M. Di Filippo, Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 2007. 30(5): p. 211-9.
26. McIntosh, A.R., Towards a network theory of cognition. *Neural Netw*, 2000. 13(8-9): p. 861-70.
27. Stephan, K.E., T. Baldeweg, and K.J. Friston, Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2006. 59(10): p. 929-39.
28. Kumakura, Y. and P. Cumming, PET studies of cerebral levodopa metabolism: a review of clinical findings and modeling approaches. *Neuroscientist*, 2009. 15(6): p. 635-50.
29. Sutton, R.S. and A.G. Barto, Reinforcement Learning: An Introduction. 1998, Cambridge, MA: MIT Press.
30. Stephan, K.E., W.D. Penny, J. Daunizeau, R.J. Moran, and K.J. Friston, Bayesian model selection for group studies. *Neuroimage*, 2009. 46(4): p. 1004-17.
31. Patlak, C.S. and R.G. Blasberg, Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *Generalizations. J Cereb Blood Flow Metab*, 1985. 5(4): p. 584-90.
32. Friston, K.J., L. Harrison, and W. Penny, Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 2003. 19(4): p. 1273-302.
33. Stephan, K.E., N. Weiskopf, P.M. Drysdale, P.A. Robinson, and K.J. Friston, Comparing hemodynamic models with DCM. *Neuroimage*, 2007. 38(3): p. 387-401.
34. Egerton, A., A. Demjaha, P. McGuire, M.A. Mehta, and O.D. Howes, The test-retest reliability of 18F-DOPA PET in assessing striatal and extrastriatal presynaptic dopaminergic function. *Neuroimage*, 2010. 50(2): p. 524-31.
35. Grace, A.A., Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 1991. 41(1): p. 1-24.
36. Ito, H., F. Kodaka, H. Takahashi, H. Takano, R. Arakawa, H. Shimada, and T. Suhara, Relation between presynaptic and postsynaptic dopaminergic functions measured by positron emission tomography: implication of dopaminergic tone. *J Neurosci*, 2011. 31(21): p. 7886-90.
37. Buckholz, J.W., M.T. Treadway, R.L. Cowan, N.D. Woodward, R. Li, M.S. Ansari, R.M. Baldwin, A.N. Schwartzman, E.S. Shelby, C.E. Smith, R.M. Kessler, and D.H. Zald, Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science*, 2010. 329(5991): p. 532.

38. Tan, H.Y., S. Sult, J.W. Buckholz, V.S. Mattay, A. Meyer-Lindenberg, M.F. Egan, D.R. Weinberger, and J.H. Callicott, Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2006. 163(11): p. 1969-77.
39. Brodersen, K.H., L. Deserno, F. Schlagenhauf, Z. Lin, W.D. Penny, J.M. Buhmann, and K.E. Stephan, Dissecting psychiatric spectrum disorders by generative embedding. *NeuroImage: Clinical*, 2014. 4(0): p. 98-111.
40. Demjaha, A., R.M. Murray, P.K. McGuire, S. Kapur, and O.D. Howes, Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2012. 169(11): p. 1203-10.
41. Deserno, L., R. Boehme, A. Heinz, and F. Schlagenhauf, Reinforcement Learning and Dopamine in Schizophrenia: Dimensions of Symptoms or Specific Features of a Disease Group? *Front Psychiatry*, 2013. 4: p. 172.
42. Schmidt, A. and S. Borgwardt, Abnormal effective connectivity in the psychosis high-risk state. *Neuroimage*, 2013. 81C: p. 119-120.

7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Lorenz Deserno, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Schizophrenie und kognitive Defizite: Eine funktionell-modellbasierte Bildgebungsstudie zum Arbeitsgedächtnis und zur flexiblen Verhaltensanpassung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

27.01.2014

Datum

Unterschrift

8. ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Lorenz Deserno hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Schlagenhaut F, Rapp MA, Huys QJM, Beck A, Wüstenberg T, **Deserno L**, Buchholz HG, Kalbitzer J, Buchert R, Kienast T, Cumming P, Plotkin M, Kumakura, Y, Grace AA, Dolan R, Heinz A: Ventral striatal prediction error signaling is associated with dopamine synthesis capacity and fluid intelligence, **Human Brain Mapping**, 2013, 34(6):1490-9, **IF 6.878**

30%: Rekrutierung von Kontrollprobanden, Durchführung der fMRT-Messungen und Begleitung der Probanden zu den PET-Messungen, Verarbeitung von Blutproben bei den PET-Messungen, Mitarbeit an der statistischen Auswertung der erhobenen fMRT- und PET-Daten, substantielle Mitwirkung bei Entwurf und Überarbeitung der Publikation in der vorliegenden Form

2. Schlagenhaut F, Huys QJM, **Deserno L**, Rapp MA, Beck A, Heinze HJ, Dolan R, Heinz A: Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients, **NeuroImage**, 2013, 39(9):1462-6, **IF 7.063**

40%: Rekrutierung von Patienten und Kontrollprobanden, Durchführung der fMRT-Messungen, Mitarbeit an der statistischen Auswertung der erhobenen Verhaltensdaten und fMRT-Daten, substantielle Mitwirkung bei Entwurf und Überarbeitung der Publikation in der vorliegenden Form

3. **Deserno L**, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F: Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. **Journal of Neuroscience**, 2012, 32(1):12-20, **IF 7.271**

75%: Rekrutierung von Patienten und Kontrollprobanden, Durchführung der fMRT-Messungen, statistische Auswertung der Verhaltensdaten und fMRT-Daten, substantielle Mitwirkung bei Entwurf, Schreiben und Überarbeiten der Publikation in der vorliegenden Form

Lorenz Deserno

Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz

9. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

9.1 Schlagenhaut F, Rapp MA, Huys QJM, Beck A, Wüstenberg T, Deserno L, Buchholz HG, Kalbitzer J, Buchert R, Kienast T, Cumming P, Plotkin M, Kumakura, Y, Grace AA, Dolan R, Heinz A: Ventral striatal prediction error signaling is associated with dopamine synthesis capacity and fluid intelligence, *Human Brain Mapping*, 2013, 34(6):1490-9. doi: 10.1002/hbm.22000.

Abstract

Fluid intelligence represents the capacity for flexible problem solving and rapid behavioral adaptation. Rewards drive flexible behavioral adaptation, in part via a teaching signal expressed as reward prediction errors in the ventral striatum, which has been associated with phasic dopamine release in animal studies. We examined a sample of 28 healthy male adults using multimodal imaging and biological parametric mapping with (1) functional magnetic resonance imaging during a reversal learning task and (2) in a subsample of 17 subjects also with positron emission tomography using 6-[(18) F]fluoro-L-DOPA to assess dopamine synthesis capacity. Fluid intelligence was measured using a battery of nine standard neuropsychological tests. Ventral striatal BOLD correlates of reward prediction errors were positively correlated with fluid intelligence and, in the right ventral striatum, also inversely correlated with dopamine synthesis capacity (FDOPA Kinapp). When exploring aspects of fluid intelligence, we observed that prediction error signaling correlates with complex attention and reasoning. These findings indicate that individual differences in the capacity for flexible problem solving relate to ventral striatal activation during reward-related learning, which in turn proved to be inversely associated with ventral striatal dopamine synthesis capacity.

9.2 Schlagenhauf F, Huys QJM, Deserno L, Rapp MA, Beck A, Heinze HJ, Dolan R, Heinz A: Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients, *NeuroImage*, 2013, 39(9):1462-69. doi: 10.1016/j.neuroimage.

Subjects with schizophrenia are impaired at reinforcement-driven reversal learning from as early as their first episode. The neurobiological basis of this deficit is unknown. We obtained behavioral and fMRI data in 24 unmedicated, primarily first episode, schizophrenia patients and 24 age-, IQ- and gender-matched healthy controls during a reversal learning task. We supplemented our fMRI analysis, focusing on learning from prediction errors, with detailed computational modeling to probe task solving strategy including an ability to deploy an internal goal directed model of the task. Patients displayed reduced functional activation in the ventral striatum (VS) elicited by prediction errors. However, modeling task performance revealed that a subgroup did not adjust their behavior according to an accurate internal model of the task structure, and these were also the more severely psychotic patients. In patients who could adapt their behavior, as well as in controls, task solving was best described by cognitive strategies according to a Hidden Markov Model. When we compared patients and controls who acted according to this strategy, patients still displayed a significant reduction in VS activation elicited by informative errors that precede salient changes of behavior (reversals). Thus, our study shows that VS dysfunction in schizophrenia patients during reward-related reversal learning remains a core deficit even when controlling for task solving strategies. This result highlights VS dysfunction is tightly linked to a reward-related reversal learning deficit in early, unmedicated schizophrenia patients.

9.3 Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F: Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 2012, 32(1):12-20. 10.1523/JNEUROSCI.3405-11.2012.

The neural mechanisms behind cognitive deficits in schizophrenia still remain unclear. Functional neuroimaging studies on working memory (WM) yielded inconsistent results, suggesting task performance as a moderating variable of prefrontal activation. Beyond regional specific activation, disordered integration of brain regions was supposed as a critical pathophysiological mechanism of cognitive deficits in schizophrenia. Here, we first hypothesized that prefrontal activation implicated in WM depends primarily on task performance and therefore stratified participants into performance subgroups. Second, in line with the dysconnectivity hypothesis, we asked whether connectivity in the prefrontal-parietal network underlying WM is altered in all patients. We used functional magnetic resonance imaging in human subjects (41 schizophrenia patients, 42 healthy controls) and dynamic causal modeling to examine effective connectivity during a WM task. In line with our first hypothesis, we found that prefrontal activation was differentially modulated by task performance: there was a significant task by group by performance interaction revealing an increase of activation with performance in patients and a decrease with performance in controls. Beyond that, we show for the first time that WM-dependent effective connectivity from prefrontal to parietal cortex is reduced in all schizophrenia patients. This finding was independent of performance. In conclusion, our results are in line with the highly influential hypothesis that the relationship between WM performance and prefrontal activation follows an inverted U-shaped function. Moreover, this study in a large sample of patients reveals a mechanism underlying prefrontal inefficiency and cognitive deficits in schizophrenia, thereby providing direct experimental evidence for the dysconnectivity hypothesis.

LEBENS LAUF

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

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

VOLLSTÄNDIGE PUBLIKATIONSLISTE

Artikel in peer-reviewed wissenschaftlichen Zeitschriften:

Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F: Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia, **Journal of Neuroscience**, 2012, **IF 7.271**

Kalbitzer J, **Deserno L**, Schlagenhaut F, Beck A, Mell T, Bahr G, Buchholz HG, Plotkin M, Buchert R, Kumakura Y, Cumming P, Heinz A, Rapp MA: Decline of prefrontal catecholamine synthesis explains age-related changes in cognitive speed beyond regional grey matter atrophy, **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, 2012, **IF 5.114**

Schlagenhaut F, Rapp MA, Huys QJM, Beck A, Wüstenberg T, **Deserno L**, Buchholz HG, Klabitzer J, Buchert R, Kienast T, Cumming P, Plotkin M, Kumakura, Y, Grace AA, Dolan R, Heinz A: Ventral striatal prediction error signaling is associated with dopamine synthesis capacity and fluid intelligence, **Human Brain Mapping**, 2013, **IF 6.878**

Heinz A, **Deserno L**, Reininghaus U: Urbanicity, social adversity and psychosis, **World Psychiatry**, 2013, **IF 8.974**

Schlagenhaut F, Huys QJM, **Deserno L**, Rapp MA, Beck A, Heinze HJ, Dolan R, Heinz A: Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients, **NeuroImage**, 2013, **IF 7.063**

Rothkirch M, Schmack K, **Deserno L**, Darmohray D, Sterzer P: Attentional modulation of reward processing in the human brain, **Human Brain Mapping**, 2013, **IF 6.878**

Brodersen KH, **Deserno L**, Schlagenhaut F, Zhihao L, Penny WD, Buhmann JM, Stephan KE: Dissecting psychiatric spectrum disorders by generative embedding, **NeuroImage Clinical**, 2013

Pehrs C, **Deserno L**, Bakels JH, Schlochtermeyer L, Kappelhoff H, Jacobs A, Fritz T, Koelsch S, Kutschinke L: How music alters a kiss: superior temporal gyrus controls fusiform-amygdalar effective connectivity, **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, 2013, **IF 6.781**

Deserno L, Boehme R, Heinz A, Schlagenhaut F: Reinforcement learning in schizophrenia: dimensions of symptoms or specific features of a disease group?, **Frontiers in Psychiatry**, 2013

Wissenschaftliche Kongressbeiträge

September 2013 Vortrag: **Deserno L**, Brodersen KH, Lin Z, Penny WD, Heinz A, Stephan KE, Schlagenhaut F: „Working memory dependent prefrontal-parietal connectivity and model-based diagnostic classification in schizophrenia“ und Posterpräsentation: **Deserno L**, Böhme R, Wilitzki A, Buchert R, Heinz A, Huys Q, Schlagenhaut F: „Model-free and model-based control in reinforcement learning: relation to dopamine

synthesis and implications for schizophrenia“; European Congress of the Schizophrenia Research, Berlin

- April 2013 Posterpräsentation: **Deserno L**, Brodersen KH, Lin Z, Penny WD, Heinz A, Stephan KE, Schlagenhaut F: „Working memory dependent prefrontal-parietal connectivity and model-based diagnostic classification in schizophrenia“; International Congress on Schizophrenia Research, Orlando
- März 2013 Vortrag: **Deserno L**, Brodersen KH, Lin Z, Penny WD, Heinz A, Stephan KE, Schlagenhaut F: „Working memory dependent prefrontal-parietal connectivity and model-based diagnostic classification in schizophrenia“; Congress of the European Psychiatric Association, Nizza
- Oktober 2012 Vortrag: **Deserno L**, Schlagenhaut F, Heinz A: „Reward learning and dopamine in alcohol addiction“; International Congress of the World Psychiatric Association, Prag
- Juni 2012 Posterpräsentation: **Deserno L**, Lorenz RC, Kühn S, Wüstenberg T, Rapp MA, Sommer W, Schlagenhaut F, Gallinat J: „Emotional context modulates ventral striatal reward prediction error“; Congress of the Organization of Human Brain Mapping, Peking
- November 2011 Posterpräsentation: **Deserno L**, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F: „Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia“; The annual meeting of the Society for Neuroscience, Neuroscience 2011, Washington D. C.
- Juni 2011 Vortrag und Posterpräsentation: **Deserno L**, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F: „Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia“; World Congress of Biological Psychiatry“, Prag
- Dezember 2010 Posterpräsentation: **Deserno L**, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F: „Effektive Konnektivität während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten“; DGPPN Kongress, Berlin
- August 2010 Vortrag: **Deserno L**, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F: „Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia“; 9th Charité Conference on Psychiatric Research: Emotional Neuroscience“, Berlin
- Juni 2010 Posterpräsentation: **Deserno L**, Beck A, Schlagenhaut F, Kröger M, Park SQ, Kahnt T, Wrase J, Heinz A: „Reversal Learning in alcohol-addicted patients – a functional MRI study“; Congress of the Organization of Human Brain Mapping, Barcelona

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz vielmals dafür danken, dass er es mir ermöglicht hat, diese Arbeit durchzuführen und mir mit kritischen Anregungen und Hinweisen zur Seite stand.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Dr. Florian Schlagenhaut, der mich in allen Phasen dieser Arbeit betreut hat. Immer wieder hat er mich verständnisvoll und stets gesprächsbereit beraten und damit den Studienverlauf insgesamt und meine wissenschaftliche Ausbildung entscheidend vorangetrieben.

Prof. Dr. Philipp Sterzer danke ich für seine konstruktive Kritik und für seine anerkennenden Worte, die auf Durststrecken neuen Elan gaben.

Mein Dank gilt außerdem den Mitgliedern der AG Lernmechanismen und der AG Bildgebung für die kollegiale Zusammenarbeit in einer unterstützenden Atmosphäre.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für Ihre Präsenz, Zugewandtheit und Ermunterung in allen Phasen meiner Ausbildung.

Nicht zuletzt sei den Probanden und im Besonderen den Patienten vielmals gedankt, weil sie es ermöglichten, dass diese Studie durchgeführt werden konnte.